

Cukrzyca a nagły zgon sercowy — jakie są wyniki badań?

Daniel W. Bergner, Jeffrey J. Goldberger

Division of Cardiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University,
Chicago, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2010; 17, 2: 117–129

Streszczenie

Cukrzycę od dawna wiązano ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego (SCD). Jednak nie do końca określono stopień zwiększenia ryzyka oraz mechanizmy przyczyniające się do opisywanego zjawiska. W niniejszej pracy oceniono dane epidemiologiczne dokumentujące związek między występowaniem cukrzycy a SCD oraz przedyskutowano różne proponowane mechanizmy, które mogą się przyczyniać do zaistnienia opisywanej zależności. Do potencjalnych czynników zwiększających ryzyko SCD obserwowane u chorych na cukrzycę należą: nieme niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego, nieprawidłowa repolaryzacja komórek mięśnia sercowego, hipoglikemia, stan nadkrzepliwości wtórny do cukrzycy, kardiomiopatia cukrzycowa oraz upośledzona odpowiedź na niedotlenienie i hiperkapnię.

Według autorów niniejszej pracy, wydaje się, że cukrzyca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem SCD. Chociaż w wartościach względnych stopień zwiększenia ryzyka jest umiarkowany, to biorąc pod uwagę olbrzymią liczbę pacjentów chorych na cukrzycę na całym świecie, bezwzględna liczba SCD, które można powiązać z cukrzycą, jest istotna. Wciąż brakuje dowodów, które mogłyby potwierdzać jakikolwiek specyficzny mechanizm(y) przyczyniający się do opisywanego związku. Przyszłe badania dotyczące patofizjologii SCD u chorych na cukrzycę mogą dostarczyć użytecznych narzędzi stratyfikacji ryzyka oraz pomóc w identyfikacji nowych celów terapeutycznych. (*Folia Cardiologica Excerpta* 2010; 5, 4: 206–219)

Słowa kluczowe: cukrzyca, nagły zgon sercowy, autonomiczny

Wstęp

Ocenia się, że cukrzyca dotyka na całym świecie około 171 milionów osób (dane z 2000 r.), a szacuje się, że liczba ta podwoi się do 2030 roku, osiągając 366 milionów [1]. W porównaniu z osoba-

mi niechorującymi na cukrzycę, ryzyko nagłego zgonu sercowego (SCD, *sudden cardiac death*) w tej części populacji światowej wydaje się istotnie wyższe [2–9]. W długoterminowej obserwacji uczestników badania *Framingham* oraz ich potomków wykazano, że prawie 1/5 nagłych zgonów występuje

Adres do korespondencji: Jeffrey J. Goldberger, MD, Division of Cardiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, 251 E. Huron, Heineberg Pavilion, Suite 8-542, Chicago, IL 60611, USA, tel.: (312) 926 21 48, faks: (312) 926 27 07, e-mail: j-goldberger@northwestern.edu

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Wysocka

u chorych na cukrzycę, a proporcja ta podwoiła się w czasie minionych 50 lat [10]. Oceniając liczbę SCD w Stanach Zjednoczonych na 400 000 każdego roku [11], można uznać, że każdego roku prawie 80 000 nagłych zgonów występuje u chorych na cukrzycę tylko w samych Stanach Zjednoczonych. Stanowi to dużą część SCD, ale reprezentuje tylko niewielką część populacji chorych na cukrzycę (< 0,05%).

Mimo wielu epidemiologicznych danych łączących cukrzycę z SCD, wciąż nie wyjaśniono patofizjologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększoną częstość występowania nagłych zgonów w tej grupie pacjentów. W niniejszej pracy dokonano przeglądu danych epidemiologicznych dotyczących związku cukrzycy z SCD oraz danych odnoszących się do proponowanych mechanizmów występowania SCD u chorych na cukrzycę.

Badania dotyczące nagłego zgonu sercowego

Na wstępie warto krótko omówić skomplikowane czynniki, które powodują, że charakterystyka oraz badania dotyczące SCD stanowią obecnie tak duże wyzwanie. Po pierwsze — brakuje jednej, powszechnie akceptowanej definicji SCD, co znacznie utrudnia porównywanie wyników poszczególnych badań oraz uogólnianie wniosków na podstawie dostępnych danych. Zazwyczaj SCD definiuje się jako niespodziewany zgon następujący w określonym czasie od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Ramy czasowe stosowane do definiowania SCD różnią się w poszczególnych badaniach, w szerokich granicach od godziny od początku objawów do 24 godzin [12] [definicja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)]. Wpływ zastosowanych ram czasowych obrazują wyniki jednego ze starszych badań oceniających etiologię 3421 zgonów z przyczyn naturalnych. Dwanaście procent tego rodzaju zgonów okazywało się nagłym zgonem, kiedy „nagły zgon” definiowano jako mniej niż 2 godziny od początku objawów, z czego zgony o etiologii sercowej stanowiły 88%. Kiedy definicję nagłego zgonu rozszerzono do 24 godzin od początku objawów, 32% zgonów z przyczyn naturalnych określono jako nagłe, z czego zgony o etiologii sercowej stanowiły tylko 75% [13].

Po drugie — czynnikiem, który powoduje wiele trudności w porównywaniu badań dotyczących SCD, jest różnorodność metod stosowanych w celu potwierdzenia nagłej śmierci sercowej. W niektórych badaniach polega się jedynie na informacjach podanych w aktach zgonów, w innych stosuje się bardziej skomplikowane metody, w tym ocenę pro-

tokółów z sekcji zwłok, relacje naocznych świadków i panelowe dyskusje ekspertów. Chugh i wsp. [14] porównali prospektywne, złożone podejście do rozpoznania SCD (w tym analizę okoliczności zgonu, dokumentacji medycznej i dostępnych danych autopsyjnych) z retrospektywnym, uproszczonym podejściem obejmującym jedynie analizę danych z aktu zgonu w populacji 660 486 osób. Co ciekawe, w porównaniu z prospektywną złożoną metodą retrospektywna analiza danych z aktu zgonu cechowała się dodatnią wartością predykcyjną wynoszącą jedynie 19%, co pozwoliło wykazać istotny wpływ metody zastosowanej do identyfikacji przypadków SCD na wyniki badań.

Cukrzyca a nagły zgon sercowy

Opublikowane wyniki badań dotyczących wpływu cukrzycy na zagrożenie SCD sugerują, że cukrzyca wydaje się zwiększać ryzyko SCD. W tabeli 1 [2–9, 15, 16] przedstawiono listę dostępnych wyników badań, włączając w to typ badania, opisującą badaną populację, ocenę rokowania oraz wieloczynnikową analizę skorygowanego ryzyka względnego. Na 7 przedstawionych badań 5 było prospektywnymi badaniami populacyjnymi, podczas gdy 2 pozostałe zaprojektowano jako analizę porównawczą przypadków. Ostatecznie w 5 z prezentowanych badań (3 badaniach prospektywnych i w badaniach porównawczych przypadków) zaobserwowano pozytywną, istotną statystycznie zależność między cukrzycą a SCD, podczas gdy w 2 pozostałych badaniach nie potwierdzono takiego związku.

Przy dokładniejszej analizie okazało się, że kilka różnic w metodyce badań może potencjalnie się przyczyniać do różnorodności wyników. Analizując różnice dotyczące badań populacyjnych, zauważono, że odsetek chorych na cukrzycę w dwóch badaniach niepotwierdzających zakładanego związku cukrzycy z SCD był niższy niż w pozostałych. Czas trwania długoterminowej obserwacji również był znacznie krótszy w opisywanych dwóch badaniach w porównaniu z badaniami prospektywnymi, w których potwierdzono związek cukrzycy z SCD. Obserwacja większej liczby pacjentów przez dłuższy czas w badaniach potwierdzających związek cukrzycy z SCD pozwoliła na wykrycie zależności, która nie zdążyła zaistnieć w krótszych badaniach, obejmujących mniejszą liczbę chorych.

Inna oceniana różnica dotyczyła faktu, że w dwóch badaniach niepotwierdzających związku cukrzycy z SCD stwierdzono istotnie wyższy odsetek występowania SCD w porównaniu z pozostałymi badaniami. Przynajmniej częściowo wynika to

Tabela 1. Badania epidemiologiczne dotyczące cukrzycy oraz nagłej śmierci sercowej (SCD)

Autor	Typ badania	Liczba badanych/ /liczba chorych na cukrzycę	Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową	Wiek (lata)	Odsetek mężczyzn (%)	Czas obser- wacji (lata)	Liczba przypadków SCD u chorych na cukrzycę/ /u wszystkich badanych	Całkowita częstość SCD (liczba przypadków 10 000 osób/rok)	Odsetek przypadków SCD u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową	Ryzyko względne (analiza wielo- czynnikowa)
Jouven i wsp.; 1999 [2] (<i>Paris Prospective Study</i>)	Prospektywne, kohortowe Rozpoznanie cukrzycy na podstawie wywiadu	7072/191 (2,7%)	0% (wyłączeni z badania)	43–52	100%	23	9/118 (7,6%)	7,25	Wyłączeni z badania	2,21 (95% CI: 1,10–4,44)
Balkau i wsp.; 1999 [3]* (<i>Paris Prospective Study</i>)	Rozpoznanie cukrzycy na podstawie wywiadu i badania przesiewowego	6539/413 (6,3%)	0% (wyłączeni z badania)	43–52	100%	17,5	Nieznana	Nieznana	Wyłączeni z badania	1,82 (95% CI: 1,04–3,17)
Albert i wsp.; 2003 [4]	Prospektywne, kohortowe	Osobo-lata: 2 569 041/ /105 267 (4%)	Nieznana	30–55	0%	22	58/244 (23,8%)	0,95	31%	2,93 (95% CI: 2,13–4,04)
Curb i wsp.; 1995 [5]	Prospektywne, kohortowe	Nieznana 8006	0% (wyłączeni z badania)	45–68	100%	23	< 1 godz.: 115 < 24 godz.: 244	< 1 godz.: 16,25 < 24 godz.: 13,25	Wyłączeni z badania	< 1 godz.: 2,24 (95% CI: 1,19–4,23) < 24 godz.: 2,76 (95% CI: 1,77–4,31)
Jouven i wsp.; 2005 [6]	Badanie porównawcze przypadków	Przypadki SCD: 2040/465 (22,8%) Grupa kontrolna: 3800/418 (11%)	Przypadki SCD: 2040/ /1343 (66%) Grupa kontrolna: 3800/2150 (57%)	40–79	Przypadki SCD: 71% Grupa kontrolna: 69%	14	465/2040 (22,8%)	Nieznana	66%	OR: 1,73 (95% CI: 1,28–2,34 dla cukrzycy bez powikłań mikronaczy- niowych 2,66 (95% CI: 1,84–3,85) z powikłaniami mikronaczy- niowymi
Sexton i wsp.; 1997 [9]	Badanie porównawcze przypadków	Przypadki SCD: 102/13 (13%) Grupa kontrolna: 204/3(1,5%)	0% (wyłączeni z badania)	25–75	100%	3	13/102 (13%)	Nieznana	Wyłączeni z badania	OR: 4,22 (1,39–12,81)
Wannamethee i wsp.; 1995 [15]	Prospektywne, ocena przeżycia populacji	7 735/120 (1,6%)	25%	40–59	100%	8	2/117 (1,7%)	18,9	62%	1,0 (0,2–4,0)
Suhonen i wsp.; 1988 [16]	Prospektywne, ocena przeżycia populacji	3589/58 (1,6%)	32%	4–59	100%	11	5/150 (3,3%)	38,0	61%	1,2 (nieistotne statystycznie)

*Oceniano tę samą populację co w badaniu z 1999 roku (Jouven i wsp.; *Paris Prospective Study*); 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; OR (*odds ratio*) — iloraz szans

z różnic zastosowanych kryteriów włączenia lub wyłączenia pacjentów z rozpoznawaną chorobą wieńcową. W 2 z 3 prospektywnych badań potwierdzających wpływ cukrzycy na wystąpienie SCD, z badania wyłączano pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie, podczas gdy do 2 badań niepotwierdzających związku cukrzycy z SCD włączono pacjentów z rozpoznawaną chorobą wieńcową (odpowiednio 25% i 32% całej populacji włączonej do badania). Możliwe, że ryzyko SCD związanego z chorobą wieńcową oraz innymi współistniejącymi czynnikami w tych populacjach przewyższyło zwiększone ryzyko związane z cukrzycą. Dlatego też tak istotna jest ocena ryzyka SCD populacji kontrolnej.

Analizując z kolei, w jaki sposób definiowano i identyfikowano SCD w cytowanych badaniach, przedstawiono definicje zastosowane w każdym z badań (tab. 2) oraz metody zastosowane do identyfikacji przypadków SCD. W badaniu *Group Health Cooperative* przeprowadzonym przez Jouven i wsp. [6] nie zastosowano konkretnej wartości odcięcia dla rozpoznania SCD, natomiast w pozostałych badaniach zastosowano kryterium poniżej godziny od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Zgon „bez świadków” (w przypadku którego nie można było określić konkretnego czasu od początku objawów do wystąpienia zgonu) wykluczono z definicji SCD we wszystkich badaniach poza jednym, które przeprowadzili Suhonen i wsp. [16]. Co ciekawe, w tym ostatnim badaniu również stwierdzono wyższy współczynnik występowania SCD. Metody zastosowane w każdym z badań do identyfikacji przypadków SCD, które mogą się przyczyniać do różnic otrzymanych wyników, również przedstawiono w tabeli 2.

Innym ważnym czynnikiem, który należy rozważyć, oceniając każde z badań, jest wiarygodność analizy zmiennych. Uwzględnienie niektórych klasycznych czynników ryzyka SCD, takich jak choroba wieńcowa, hipercholesterolemia i nadciśnienie, które również często występują u chorych na cukrzycę, w istotny sposób wpływa na właściwą identyfikację zmiennych i określenie, czy związek cukrzycy i SCD jest niezależny od innych czynników. Podsumowując, wydaje się, że we wszystkich ocenianych badaniach wzięto pod uwagę główne dodatkowe zmienne związane z wystąpieniem SCD (tab. 2), aczkolwiek w wielu z nich w okresie długoterminowej obserwacji nie uwzględniano możliwości rozwoju choroby wieńcowej i nie prowadzono diagnostyki w celu rozpoznania tego schorzenia.

Mimo powyższych uwag, dostępne dane wskazują na istnienie zależności między cukrzycą a SCD. Jednak w przyszłości należy przeprowadzić badania

obejmujące większe, bardziej zróżnicowane populacje w celu poznania przyczyn i dokładniejszej analizy opisywanej zależności.

Mechanizmy nagłego zgonu sercowego

Chociaż sugerowano wiele mechanizmów wyjaśniających zwiększone ryzyko SCD u chorych na cukrzycę, nadal istnieje niewiele dowodów klinicznych, które mogłyby ostatecznie wyjaśnić przyczyny tego zjawiska. Należy jednak pamiętać, że wyjściowe przyczyny SCD mogą być złożone i różnorodne, a wiele procesów patofizjologicznych ostatecznie składa się na ten sam końcowy efekt w postaci zgonu pacjenta. Należy również zdać sobie sprawę z tego, że czynniki działające przewlekłe, podobnie jak ostro występujące, mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie w większości przypadków SCD. Na przykład przewlekłe działający czynnik w postaci strukturalnej choroby serca lub leżącej u jej podłoża choroby wieńcowej może powodować zwiększone ryzyko SCD przez obniżenie proggu dla wystąpienia śmiertelnych zaburzeń rytmu serca. Równie często do zgonu przyczynia się dodatkowo ostro występujące zdarzenie w postaci nagłego pęknięcia blaszki miażdżycowej, zaburzeń równowagi elektrolitowej lub fali aktywacji układu współczulnego. Różnorodność i złożoność występujących zjawisk powodowały dawniej tak wielkie trudności w scharakteryzowaniu etiologii i czynników ryzyka SCD.

Na wstępie dyskusji dotyczącej mechanizmów SCD występujących w populacji chorych na cukrzycę należy najpierw krótko przedstawić przyczyny SCD w populacji ogólnej. Chociaż jest to trudne do zbadania, ocenia się, że prawie 90% przypadków SCD wynika z zaburzeń rytmu serca [4, 17]. W badaniu oceniającym przyczyny 142 zgonów, które przeprowadzili Hinkle i Thaler [17], zgon spowodowany arytmia zdefiniowano jako „nagłą utratę przytomności z niewyczuwalnym pulsem poprzedzającą zatrzymanie krążenia”. Stwierdzono, że w 58 przypadkach (41%) zgon występował w ciągu godziny od początku objawów. Spośród opisywanych 58 przypadków, 53 zgony (91%) zaklasyfikowano jako „zgony z przyczyn arytmicznych”.

Albert i wsp. [4] analizowali 570 przypadków nagłych zgonów u kobiet i stwierdzili, zgodnie z cytowaną wyżej definicją, że 88% zgonów spowodowanych było zaburzeniami rytmu serca. Znacznie rzadziej do nagłego zgonu prowadzą inne przyczyny, jak na przykład ostra niewydolność serca w przebiegu rozległego zawału. W innym badaniu, w którym analizowano 106 przypadków SCD, przy-

Tabela 2. Definicja i rozpoznanie nagłej śmierci sercowej (SCD) w poszczególnych badaniach oraz inne oceniane zmienne

Autor	Definicja SCD	Metody stosowane do określenia etiologii SCD	Inne zmienne
Jouven i wsp.; 1999 [2] (<i>Paris Prospective Study</i>)	Zgon z przyczyn naturalnych występujący w ciągu godziny od początku ostrych objawów	Dane: Karty informacyjne, dokumentacja lekarza pierwszego kontaktu, akty zgonu Ocena: niezależny zespół 3 lekarzy	Wiek, BMI, palenie tytoniu, częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze, stężenia cholesterolu i triglicerydów, wywiad rodzinny w kierunku zawału serca, wywiad rodzinny nagłego zgonu
Balkau i wsp.; 1999 [3]* (<i>Paris Prospective Study</i>)	Jak wyżej	Jak wyżej	Jak wyżej
Albert i wsp.; 2003 [4]	Zgon lub zatrzymanie akcji serca poprzedzające incydent zgonu, występujące w ciągu godziny od początku objawów	Dane: akty zgonu, karty informacyjne, wywiad Ocena: przypadki oceniane przez 2 kardiologów	Wiek, BMI, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, wywiad rodzinny zawału serca, wcześniej rozpoznawana choroba wieńcowa, menopauza, hormonalna terapia zastępcza po menopauzie
Curb i wsp.; 1995 [5]	Zgon z przyczyn innych niż uraz występujący nagle lub niespodziewanie < 1 lub < 24 godzin od początku objawów i wynikający z choroby wieńcowej lub nieznannej przyczyny	Dane: skrócone akty zgonu, karty informacyjne ze szpitala i protokoły sekcyjne, relacje świadków Ocena: zespół lekarzy	Wiek, BMI, palenie tytoniu, ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu i triglicerydów, alkohol, przerost lewej komory serca
Jouven i wsp.; 2005 [6]	Nagły stan z niewyczuwalnym tętnem przy braku dowodów na obecność choroby pozasercowej mogącej powodować zatrzymanie akcji serca	Dane: dokumentacje zgonu, medyczna, farmaceutyczna	Wiek, BMI, palenie tytoniu, częstość akcji serca, skurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu, rodzinny wywiad zawału serca, terapia przeciwcukrzycowa, zastoinowa niewydolność serca, stężenie kreatyniny
Sexton i wsp.; 1997 [9]	SCD występujący u osoby, u której wcześniej nie obserwowano objawów klinicznych choroby niedokrwiennej serca, kiedy SCD występuje w ciągu godziny trwania objawów niedokrwienia mięśnia sercowego	Dane: dokumentacja zgonu, protokoły z sekcji, karty informacyjne, kwestionariusze wypełniane przez lekarza prowadzącego, wywiad z członkami rodziny	Wiek, BMI, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, wywiad rodzinny choroby wieńcowej, poziom aktywności fizycznej, alkohol
Wannamethee i wsp.; 1995 [15]	Zdarzenie, w którym zgon występuje w ciągu godziny od początku objawów. Pacjenta, którego znaleziono martwego, nie powinno się klasyfikować jako przypadku SCD	Dane: formularze wypełniane przez lekarza stwierdzającego zgon	Wiek, częstość akcji serca, skurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu, choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu serca, aktywność fizyczna, hematokryt i stężenie białych krwinek
Suhonen i wsp.; 1988 [16]	Zgon z przyczyn wieńcowych, do którego doszło w ciągu godziny od początku objawów lub zgon bez obecności świadków należy zaklasyfikować jako nagły	Dane: akty zgonu, dokumentacja szpitalna i z sekcji zwłok, informacje zbierane od świadków	Wiek, BMI, palenie tytoniu, ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu, choroba wieńcowa

*Oceniano tę samą populację co w badaniu z 1999 roku (Jouven i wsp.; *Paris Prospective Study*); BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

czynny sklasyfikowano w trzech kategoriach. W badaniu tym u podłoża 47% SCD leżały zaburzenia rytmu serca (bez dowodów na niedokrwienie), w 43% przypadków przyczyną SCD było niedokrwienie (np. potwierdzone niedokrwienie lub zawał serca),

a w 8% nagły zgon występował wtórnie do niewydolności serca jako pompy [18]. Uważa się, że choroba wieńcowa odgrywa znaczną rolę jako przyczyna SCD w populacji ogólnej, gdyż w krajach zachodnich w prawie 80% przypadków SCD rozpoznawano cho-

robę wieńcową, podczas gdy kardiomiopatie inne niż niedokrwienne występowały tylko w 10–15% przypadków. W różnych badaniach autopsyjnych wykazano, że u 55–86% pacjentów, którzy doświadczyli SCD, stwierdzono istotne (> 75%) zwężenie przynajmniej dwóch naczyń wieńcowych [19–21]. Wydaje się, że przewlekła choroba wieńcowa występuje powszechnie u pacjentów, u których doszło do SCD, natomiast częstość występowania ostrej zakrzepicy naczyń wieńcowych w przypadku SCD jest mniej oczywista. W analizie kilku badań, którą przeprowadzili Farb i wsp. [19], w 5–73% przypadków SCD (w zależności od zastosowanej definicji SCD oraz badanej grupy) potwierdzono autopsyjnie ostrą zakrzepicę naczyń wieńcowych. Dlatego wydaje się, że przewlekła choroba wieńcowa odgrywa istotną rolę, powodując SCD; rola ostrych incydentów wieńcowych jako przyczyny nagłego zgonu jest mniej zrozumiała. Wśród innych czynników ryzyka o uznanym związku z SCD należy wymienić: obniżoną frakcję wyrzutową, opóźnienie przewodzenia śródkomorowego, nieprawidłowości autonomicznego układu nerwowego, czynniki ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, przerost lewej komory serca, zaburzenia rytmu serca w wywiadzie, kliniczne objawy zastoinowej niewydolności serca oraz wywiad rodzinny SCD.

Mechanizmy nagłego zgonu sercowego u chorych na cukrzycę

Zaproponowano kilka możliwych mechanizmów, które mogą się przyczyniać do obserwowanej zwiększonej częstości SCD u chorych na cukrzycę. Wśród tych mechanizmów należy wymienić: nieme niedokrwienie mięśnia sercowego, nieprawidłową funkcję autonomicznego układu nerwowego, wydłużenie odcinka QT, hipoglikemię, stan nadkrzepliwości związany z cukrzycą oraz obniżoną odpowiedź oddechową na hipoksję oraz hiperkapnię.

Nieme niedokrwienie

Kilku autorów sygnuje, że ciche, nierozpoznane niedokrwienie prowadzi do groźnych zaburzeń rytmu serca, a ostatecznie do SCD u chorych na cukrzycę. Dotychczas jedynie w badaniu *Detection of Ischemia In Asymptomatic Diabetics* (DIAD) oceniano prospektywnie częstość występowania nieme niedokrwienia w dużej grupie chorych na cukrzycę. W badaniu tym u 522 bezobjawowych chorych na cukrzycę typu 2 (średnia wieku 60,7 roku), nieobciążonych wywiadem choroby niedokrwiennej serca, oceniano wysiłkową perfuzję mięśnia sercowego z zastosowaniem tomografii komputerowej emisji pojedynczego fotonu (SPECT). Nieprawi-

idłową perfuzję wykazano u 15,9% pacjentów [22]. W innych dużych retrospektywnych badaniach z zastosowaniem metody SPECT, obejmujących 826 [23] oraz 1427 [24] bezobjawowych chorych na cukrzycę typu 2, wykazano istotnie wyższy odsetek nieprawidłowych wyników, wynoszący odpowiednio 39% [23] oraz 58% [24].

Na podstawie dostępnych wyników badań podawana częstość nieme niedokrwienia u chorych na cukrzycę waha się w przedziale 6–59% [22–28]. Warto podkreślić, że w żadnym badaniu prowadzonym na dużą skalę nie prezentowano wyników oceny angiograficznej, następującej po nieprawidłowych wynikach badań obrazowych u bezobjawowych chorych na cukrzycę. Dodatkowo w wielu badaniach nie podawano odsetków „nieme niedokrwienia” w grupie kontrolnej pacjentów niechorujących na cukrzycę, chociaż w niektórych wykazano, że odsetek nieme niedokrwienia wśród pacjentów z grupy kontrolnej wynosi 2,5–15% [29, 30].

Niewiele wiadomo na temat znaczenia prognostycznego „nieme niedokrwienia” w cukrzycy. W jednym z badań, obejmującym 1737 chorych na cukrzycę skierowanych na badanie wysiłkowe, stwierdzono, że u 3,4% osób bez objawów klinicznych niedokrwienia z nieprawidłowym obrazem perfuzji mięśnia sercowego w czasie wysiłku doszło w ciągu roku do zdarzenia w postaci zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowych w porównaniu z 1,6% osób bez objawów klinicznych niedokrwienia oraz prawidłowym obrazem perfuzji mięśnia sercowego ($p = 0,009$) [23].

W innym nierandomizowanym badaniu w ciągu 5 lat obserwacji bezobjawowych chorych na cukrzycę, obciążonych wysokim ryzykiem ocenionym na podstawie obrazowania metodą SPECT, wykazano istotne korzyści wynikające z operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (85-procentowe przeżycie) lub przezskórnej interwencji wieńcowej (72%) w porównaniu z samą farmakoterapią (67%) [31].

Dotychczas nie opublikowano wyników badań wskazujących na zwiększone ryzyko SCD wynikające z nieme niedokrwienia serca u chorych na cukrzycę. Z powodu braku obserwacji w kierunku nieme niedokrwienia w badaniach dotyczących SCD, liczba pacjentów z nierozpoznaną chorobą wieńcową i cukrzycą może być większa niż liczba brana pod uwagę w analizowanych modelach wielu zmiennych. Dlatego dodatkowe ryzyko SCD spowodowane przez nierozpoznaną chorobę wieńcową może być fałszywie przypisane samej cukrzycy. Potrzebne są dalsze badania dotyczące wpływu nieme niedokrwienia na ryzyko SCD. Poza tym najlepiej byłoby poszukiwać cech nieme niedokrwie-

nia na początku każdego badania dotyczącego związku cukrzycy i SCD w celu upewnienia się, że wszystkie znane czynniki ryzyka SCD uwzględniono w pełni w analizie wieloczynnikowej.

Zaburzenia funkcji układu autonomicznego

Zaburzenia napięcia układu autonomicznego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu i/lub zwiększoną wrażliwością na złośliwe arytmie komorowe przez różne mechanizmy zarówno w populacji chorych na cukrzycę, jak i osób z prawidłową glikemią. Na przykład, na modelach zwierzęcych wykazano, że pobudzenie układu współczulnego powoduje zwiększoną częstość występowania migotania komór w okresie reperfuzji u psów [32]; przeciwnie — pobudzenie układu przywspółczulnego u tych zwierząt obniża częstość występowania migotania komór w czasie niedokrwienia wywołanego wysiłkiem [33].

Zmiany napięcia układu autonomicznego często obserwuje się u chorych na cukrzycę, a można je oceniać za pomocą różnych metod. Neuropatię sercowych włókien autonomicznych w przebiegu cukrzycy (CAN, *cardiac autonomic neuropathy*) można potwierdzić za pomocą różnych badań, wśród których należy wymienić: pomiary odpowiedzi częstości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego na specyficzne manewry (zmiana pozycji ciała na stojącą, zaciskanie rąk, próbę Valsalvy) [34] oraz różnorodne metody pomiaru zmienności rytmu serca. Częstość występowania CAN różni się znacznie w zależności od badanej grupy, stosowanych metod i kryteriów rozpoznania, ale wydaje się, że u około 15–20% bezobjawowych chorych na cukrzycę można stwierdzić nieprawidłową funkcję autonomicznego układu sercowo-naczyniowego [35–38]. We wcześniejszych badaniach dotyczących CAN zakładano, że w naturalnym przebiegu choroby zaburzenia funkcji układu przywspółczulnego (ograniczona zmienność rytmu serca) poprzedzają dysfunkcję układu współczulnego (wyrażającą się np. hipotonią ortostatyczną) [39, 40]. Jednak niektórzy autorzy uważają, że wcześniejsze wykrywanie zaburzeń funkcji układu przywspółczulnego wynika z większej czułości testów oceniających funkcję układu przywspółczulnego w porównaniu ze współczulnym [41]. I rzeczywiście, Schnell i wsp. [42] opisali, że u chorych na cukrzycę typu 2 za pomocą scyntyigrafii z użyciem I-123-metajodobenzylguanidyny (I-123-MIBIG) udało się wcześniej wykryć zaburzenia funkcji włókien przywspółczulnych przy braku dowodów potwierdzających CAN (ocena za pomocą 5 różnych metod badań odruchów sercowych).

Wiek pacjenta i czas trwania cukrzycy wydają się stanowić istotne czynniki ryzyka rozwoju CAN,

zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2 [43–47], chociaż zarówno u dzieci, jak i u dorosłych stwierdzano objawy CAN już w momencie rozpoznania cukrzycy. W badaniu obejmującym 3250 chorych na cukrzycę typu 1 obserwowanych prospektywnie przez 10 lat, wiek wiązał się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CAN [iloraz szans (OR, *odds ratio*) wynosił 1,3/10 lat, przy 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*) 1,1–1,7] w modelu regresji wieloczynnikowej [47]. W badaniu obejmującym 325 chorych na cukrzycę typu 1 wykazano, że czas trwania cukrzycy stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju CAN w czasie 2-letniego okresu obserwacji na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (Coeff/S.E. = 4,48; p = 0,0000) [43].

Wydaje się, że w populacji chorych na cukrzycę zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego powodują większe ryzyko zgonu [43, 48–61]. W metaanalizie obejmującej 15 badań dotyczących chorych na cukrzycę stwierdzono, że występowanie CAN trwale i w istotny sposób wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością [43, 51, 54, 59–61]. W badaniach, w których zdefiniowano CAN na podstawie nieprawidłowych wyników 2 lub więcej testów odruchów sercowych, skumulowane ryzyko względne wynosiło 3,45 (95% CI 2,66–4,47; p < 0,001) [51]. Poza zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u chorych na cukrzycę oraz CAN obserwowano również zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [56, 62] oraz zgonu w okresie pozawałowym [63, 64].

W kilku badaniach stwierdzano większą częstość SCD u pacjentów z CAN [49, 54, 59, 65, 66]. Wyniki niewielkich badań obserwacyjnych sugerowały, że CAN stanowi niezależny czynnik ryzyka SCD [49, 54, 59, 65], jednak w niedawno opublikowanym większym badaniu prospektywnym zakwestionowano moc statystyczną powyższej zależności [66]. W opisywanym badaniu, które przeprowadzili Suarez i wsp. [66], 462 chorych na cukrzycę obserwowano przez 15 lat — w tym czasie wystąpiło 21 przypadków SCD. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) SCD u pacjentów z CAN wynosi 1,52 (1,2–1,91), chociaż w analizie wielu zmiennych nie udało się potwierdzić tej zależności. Na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej oraz raportów z sekcji zwłok wykazano, że u wszystkich pacjentów w czasie sekcji potwierdzono obecność istotnych zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych lub uszkodzenie mięśnia sercowego lub też w wywiadzie i badaniu lekarskim zaobserwowano cechy miażdżycy naczyń i dysfunkcji lewej komory serca. Wobec tego autorzy cytowanej pracy stwierdzili, że

prawdopodobnie u ocenianych pacjentów do SCD przyczyniały się głównie występowanie miażdżycy naczyń wieńcowych, uszkodzenie mięśnia sercowego lub choroba nerek, natomiast obecność CAN odgrywała mniejszą rolę.

Niezgodności między poszczególnymi badaniami mogą wynikać z kilku przyczyn. Po pierwsze — niewielka liczebność badanych grup, zwłaszcza w starszych pracach, poddaje w wątpliwość możliwość uogólnienia otrzymanych wyników do większych populacji. Po drugie — ważną różnicę stanowi różnorodność metod stosowanych w celu zdefiniowania CAN. Pomiary oraz skale stosowane w celu rozpoznania CAN różnią się istotnie w odniesieniu do zarówno metod pomiarów, jak i używanych skal i stopni. Na przykład „pobudzanie wydzielania potu”, komponent, który przyczynia się prawie do 1/3 wartości skali punktowej CASS, stosowanej do oceny CAN w badaniu, które prowadzili Suarez i wsp. [66], w ogóle nie występuje w skalach używanych w innych badaniach. Należy podkreślić, że ta część skali CASS cechuje się najmniejszym stopniem związku z wystąpieniem SCD na podstawie analizy wielu zmiennych (0,66; 95% CI 0,27–1,60), podczas gdy HR dotyczące dwóch innych składowych skali CASS wykazywały tendencję w kierunku związku z wystąpieniem SCD (dla składowej adrenergicznej: 1,27; 95% CI 0,65–2,47, a dla kardiwagalnej: 1,49; 95% CI 0,82–2,72). Podsumowując, dane potwierdzające związek CAN z wystąpieniem SCD są ograniczone i obecnie nie wystarczają do sformułowania wiążących wniosków dotyczących zależności między powyższymi zmiennymi.

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT odzwierciedla zmiany repolaryzacji komórek serca i zwiększa ryzyko zgonu w wielu populacjach. Wydłużenie odstępu QT (QTc > 440 ms) w badaniu EKG powierzchniowym stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz niewydolnością serca [67–69], podobnie jak u ogólnie zdrowych osób [70]. Związek wydłużonego odstępu QTc oraz zwiększonej częstości występowania SCD opisano w wielu badaniach [67, 70]. W badaniu *Rotterdam QT Project* oceniono odstęp QT u 6693 pacjentów zgłaszających się w celu monitorowania EKG metodą Holtera. Po 2-letniej obserwacji u pacjentów z wydłużonym QTc, wynoszącym > 440 ms stwierdzono zwiększone ryzyko względne SCD (RR 2,1; 95% CI 1,4–3,1) w porównaniu z pacjentami, u których QTc wynosiło < 440 ms [67].

U chorych na cukrzycę często występuje wydłużenie odstępu QT [71–74]. W badaniu obejmującym

379 chorych na cukrzycę typu 1 oraz 118 osób z grupy kontrolnej stwierdzono wydłużony odstęp QTc u 7,6% osób z grupy kontrolnej, 25,6% chorych na cukrzycę i 30,8% chorych z cukrzycową neuropatią autonomiczną [71]. Podobnie w grupie 1357 chorych na cukrzycę typu 2 u 25,8% opisywano wydłużony odstęp QTc [74].

Również u chorych na cukrzycę wydłużenie odstępu QTc wiąże się ze złym rokowaniem [55, 57, 75–80]. W kilku ostatnio opublikowanych badaniach wykazano, że wydłużenie odstępu QTc stanowi niezależny czynnik ryzyka śmiertelności całkowitej oraz zgonów z przyczyn sercowych u chorych na cukrzycę typu 1. Nawet po uwzględnieniu innych uznanych czynników ryzyka zwiększających śmiertelność u chorych na cukrzycę (np. wiek, czas trwania choroby, ciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i palenie tytoniu), wydłużony odstęp QT pozostawał istotnym, niezależnym i silnym czynnikiem ryzyka zgonu. Na przykład w badaniu obejmującym 316 chorych na cukrzycę typu 1, u których śmiertelność całkowita w ciągu 5 lat wynosiła 6,23%, w analizie wieloczynnikowej potwierdzono, że wydłużenie odstępu QTc (> 440 ms) stanowiło jedyną zmienną związaną ze zwiększoną śmiertelnością przy OR 24,6 (95% CI 6,51–92,85) [57].

W badaniu prospektywnym dotyczącym 182 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 bez jawnych powikłań, obserwowanych przez średnio 10,3 roku, wykazano istotną ($p = 0,001$) zależność między wystąpieniem zgonu z przyczyn sercowych a maksymalną długością odstępu QTc ocenianą w czasie pierwszej wizyty. Poza tym, zarówno długość maksymalnego odstępu QTc, jak i stopień dyspersji QT stanowiły istotne i niezależne czynniki predykcyjne zgonu z przyczyn sercowych po 3 oraz po 6 latach obserwacji [75]. W badaniu *Strong Heart Study*, w którym średnio przez 4,7 roku obserwowano 994 Indian Amerykańskich chorych na cukrzycę typu 2, wydłużenie odstępu QTc > 460 ms wiązało się z HR dla śmiertelności całkowitej wynoszącym 2,03 (95% CI 1,32–3,12) [81]. W innym prospektywnym badaniu, w którym 697 chorych na cukrzycę typu 1 (średnia wieku 41 lat) obserwowano przez 10 lat, stwierdzono, że wydłużenie odstępu QTc stanowiło niezależny czynnik ryzyka zgonu. Śmiertelność pacjentów z wydłużonym odstępem QT wynosiła 29%, w porównaniu z 19-procentową śmiertelnością u pacjentów z prawidłowym QTc ($p < 0,001$) [76].

Sugeruje się, że wydłużenie odstępu QTc stwierdzane wstępnie u chorych na cukrzycę również stanowi czynnik ryzyka SCD, chociaż niewiele danych potwierdza powyższą sugestię. Tylko w jed-

nym z badań porównawczych przypadków, obejmującym 79 pacjentów, u których doszło do SCD, oraz 214 osób z grupy kontrolnej obciążonych cukrzycą typu 2, bez rozpoznanej choroby wieńcowej, po skorygowaniu względem wieku i rasy, wykazano 3,5-krotnie (1,6–7,6) większe ryzyko wystąpienia SCD u pacjentów, u których długość odstępu QT mieściła się w 4. kwartylu (najdłuższy odstęp QT) w porównaniu z pacjentami, u których długość odstępu QT mieściła się w 1. kwartylu (najkrótszy odstęp QT) [80]. Oczywiście, przed uogólnieniem stwierdzenia, że wydłużenie odstępu QTc można uznać za istotny czynnik ryzyka SCD, należy przeprowadzić dalsze badania oceniające powyższe zależności.

Związek pomiędzy sercową neuropatią autonomiczną a długością odstępu QT

Co ciekawe, istnieje silna zależność pomiędzy CAN a wydłużeniem odstępu QT. Proponowano nawet zastosowanie długości odstępu QT jako narzędzia do przesiewowego poszukiwania CAN u chorych na cukrzycę. W wielu badaniach w tej grupie chorych potwierdzono liniową zależność pomiędzy nasileniem objawów CAN a stopniem wydłużenia odstępu QTc. Na przykład w jednym z badań obejmującym 100 chorych na cukrzycę współczynnik korelacji między stopniem nasilenia CAN w skali 0–3 a długością odstępu QTc wyniósł 0,73 ($p < 0,001$) [82]. Podobnie w mniejszym badaniu, do którego włączono 30 chorych na cukrzycę typu 1, współczynnik korelacji między stopniem nasilenia CAN (0–5) oraz długością odstępu QTc (oba w spoczynku) wyniósł 0,718 ($p < 0,001$), a w czasie wysiłku 0,719 ($p < 0,001$) [83]. Chociaż zidentyfikowano wiele czynników, takich jak wiek czy występowanie choroby wieńcowej, które wiążą się z wydłużeniem odstępu QTc, sugeruje się, że u pacjentów z CAN do wydłużenia odstępu QTc przyczynia się w specyficzny sposób dysfunkcja układu autonomicznego. W jednym z badań retrospektywnych badano zależność odstępów QT/RR w 24-godzinnym badaniu EKG wykonanym na wstępie badania oraz powtórzonym po kilku latach (średnio po 3 latach, w granicach 2–6 lat) w trzech grupach pacjentów [grupa kontrolna ($n = 13$), chorzy na cukrzycę, ale bez CAN ($n = 13$) oraz chorzy na cukrzycę i CAN ($n = 13$)] [65]. Stwierdzono, że istotne zmiany zależności QT/RR (dłuższe QT dla dowolnego RR) wiążą się jedynie z zaburzeniami funkcji układu autonomicznego. Nie znaleziono istotnej korelacji między wiekiem pacjentów czy odstępem czasowym między kolejnymi badaniami. Chociaż nie wyjaśniono dotychczas dokładnego mechanizmu wydłużenia odstępu QT w przypadku objawów CAN,

to jednak za pomocą badań obrazowych z użyciem radioaktywnych znaczników (MIBIG) w celu oceny odnerwienia współczulnego mięśnia sercowego wykazano wewnątrzsercowe zaburzenia napięcia współczulnego układu nerwowego u pacjentów z CAN [84–87], sugerujące potencjalny mechanizm przyczyniający się do wydłużenia odstępu QT. Powyższa zależność pozwala uznać zaburzenia funkcji układu autonomicznego za kolejny mechanizm, przyczyniający się do wystąpienia SCD u chorych na cukrzycę przez wywołanie nieprawidłowości repolaryzacji komórek serca, które ostatecznie mogą prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca.

Hipoglikemia

W kilku niewielkich badaniach [88–90] wykazano, że hipoglikemia wywołana doświadczalnie prowadzi do zmian repolaryzacji komórek. W jednym z badań obejmującym 15 chorych na cukrzycę (7 na cukrzycę typu 1 oraz 8 na cukrzycę typu 2) po okresie kontrolowanej hipoglikemii stwierdzono zmiany długości odstępu QTc. U chorych na cukrzycę typu 1 odstęp QTc wydłużył się z 421 ms (362–436 ms) na początku badania do 583 ms (421–633 ms) po 120 minutach hipoglikemii (stężenie glukozy spadło prawie do 55 mg/dl; $p < 0,01$) [88]. Podobną skłonność wykazano w cytowanym badaniu u chorych na cukrzycę typu 2. W dłuższej obserwacji stwierdzono, że zastosowanie beta-adrenolityków prawie całkowicie znosi wpływ hipoglikemii na wydłużenie odstępu QTc, natomiast wlew dożylny potasu w trakcie trwania hipoglikemii nie wpływa istotnie na zmiany długości odstępu QTc [90]. Powyższe obserwacje potwierdzają teorię, łącznie z wynikami badań wykazujących wzrost stężenia katecholamin związany z hipoglikemią, że wydłużenie odstępu QTc w czasie hipoglikemii wynika z pobudzenia układu współczulnego.

Zespół śmierci łóżkowej to określenie opisujące zjawisko niespodziewanego zgonu podczas snu u młodych (< 50 lat) chorych na cukrzycę typu 1, które po raz pierwszy opisali Tattersall i Gill [91] w 1991 roku na podstawie analizy 22 przypadków nagłych zgonów pacjentów, u których nie stwierdzono w badaniu sekcyjnym cech strukturalnej choroby serca. Zmarłych często znajdowano leżących w łóżku, bez śladów nagłej zmiany pozycji ciała, drgawek, nasilonego pocenia się, co prowadziło do hipotezy, że zgon nastąpił wskutek nagłej złośliwej arytmii. Biorąc pod uwagę fakt, że do zgonów dochodzi w nocy oraz, że najniższa glikemia również typowo występuje w godzinach nocnych podczas snu, wielu badaczy uważa, że również hipoglikemia może się przyczyniać do wystąpienia nagłego zgo-

nu w tych przypadkach. Niestety, uwzględniając trudności w potwierdzeniu hipoglikemii w badaniu pośmiertnym, proponowana etiologia opisywanego zjawiska pozostaje w większej części jedynie teorią. Gill i wsp. przeprowadzili ostatnio badanie [92], w którym zastosowano ciągle monitorowanie stężenia glukozy oraz 24-godzinny zapis EKG u 25 chorych na cukrzycę typu 2 (w wieku 20–50 lat) w celu oceny hipoglikemii i ewentualnych związanych z nią zaburzeń rytmu serca. W czasie badania zidentyfikowano 13 nocnych epizodów hipoglikemii oraz 8 towarzyszących im epizodów zaburzeń rytmu serca. Nieprawidłowości zapisane w elektrokardiogramie obejmowały bradykardię zatokową < 40 uderzeń na minutę (3), pojedyncze pobudzenia dodatkowe komorowe (3), pobudzenie dodatkowe przedsionkowe (1) oraz nieprawidłowości załamka P (1). Warto zauważyć, że nieprawidłowości te nie występowały w przypadku prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Niektórzy autorzy uważają, że podstawowe wydłużenie odstępu QTc związane z CAN, przemieszczające wydłużenie QTc wynikające z hipoglikemii oraz leżąca u podłoża tych zjawisk predyspozycja genetyczna, łącznie przyczyniają się do wywoływania złośliwych zaburzeń rytmu serca w przypadkach zespołu śmierci łóżkowej [93]. Co ciekawe, w jednym z badań, obejmującym 28 chorych na cukrzycę typu 1 oraz 8 osób z grupy kontrolnej, u pacjentów z CAN zauważono skłonność do mniejszego wydłużenia QTc związanego z hipoglikemią w porównaniu z chorymi na cukrzycę, ale bez rozpoznanej neuropatii autonomicznej, oraz w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [94].

W badaniu *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) stwierdzono zwiększoną śmiertelność chorych na cukrzycę typu 2 randomizowanych do grupy, w której intensywnie obniżano glikemię, w porównaniu z chorymi leczonymi standardowo [95]. W pierwszej z grup częściej występowały również epizody hipoglikemii. Chociaż nie udokumentowano zwiększonej częstości złośliwych arytmii wywołujących zgon wśród pacjentów, u których intensywnie obniżano glikemię, możliwy jest związek między epizodami hipoglikemii a wystąpieniem SCD.

Stan nadkrzepliwości

Niektórzy autorzy sugerują, że u chorych na cukrzycę występuje stan nadkrzepliwości, co prowadzi do zwiększonej częstości występowania katastrofalnej zakrzepicy naczyń wieńcowych po pęknięciu blaszki miażdżycowej, powodującej wyższy odsetek nagłych incydentów sercowych zakończonych zgonem w tej grupie chorych. Rzeczywiście, u chorych na cukrzycę wykazano zwiększoną eks-

presję glikoprotein IB oraz IIB/IIIA [96], co teoretycznie wzmacnia interakcję płytek zarówno z czynnikiem von Willebrandta, jak i fibryną.

Dodatkowo w cukrzycy wykazano podwyższony poziom czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VII, trombina i inne czynniki prozakrzepowe, jak na przykład czynnik tkankowy [97–99]. U chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono poza tym podwyższone stężenie inhibitora-1 aktywatora plazminogenu (PAI-1), który hamuje fibrylizację [100, 101]. Teoretycznie, każdy z tych czynników może nasilać procesy zakrzepowe następujące po pęknięciu blaszki miażdżycowej, jednak nie prowadzono do tej pory badań oceniających rokowanie, które mogłyby łączyć nasilenie procesów krzepnięcia i ryzyko SCD u chorych na cukrzycę.

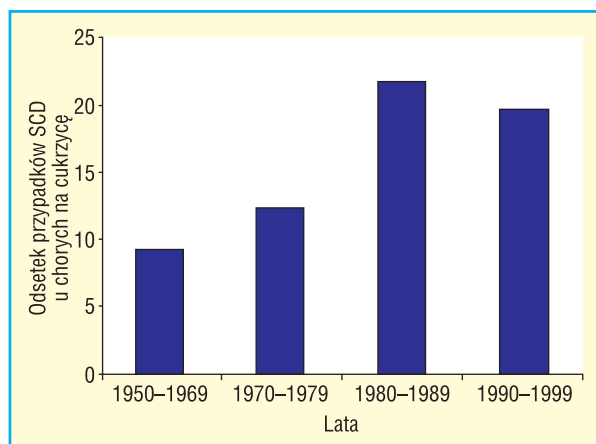
Kardiomiopatia cukrzycowa

Określenia kardiomiopatia cukrzycowa używa się do opisu wpływu cukrzycy na strukturę i funkcję mięśnia sercowego u pacjentów bez choroby wieńcowej i nadciśnienia. Dane z populacji *Framingham* wykazują zwiększony odsetek występowania niewydolności serca u chorych na cukrzycę, nawet po skorygowaniu względem czynników, takich jak: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia oraz otyłość [102]. Zidentyfikowano kilka możliwych mechanizmów rozwoju kardiomiopatii, w tym włóknienie śródmiąższowe [103], procesy glikacji kolagenu prowadzące do upośledzenia kurczliwości [104, 105], zmiany homeostazy wapniowej [106] oraz zaburzenia funkcji układu autonomicznego. Poza zaburzeniami funkcji skurczowej chorych na cukrzycę często, bo nawet w 30–60% przypadków, występuje również dysfunkcja rozkurczowa [107, 108].

Przyjmując, że w populacji ogólnej skurczowe zaburzenia funkcji lewej komory serca zwiększają ryzyko wystąpienia SCD oraz że wpływ dysfunkcji rozkurczowej na wystąpienia SCD pozostaje nieznan, niektórzy autorzy proponują, aby kardiomiopatię cukrzycową zaliczyć do przyczyn zwiększonego odsetka SCD u chorych na cukrzycę. Częstość występowania nierozpoznanej klinicznie skurczowej niewydolności serca w tej grupie pacjentów pozostaje nieznaną, ponieważ chorych z klinicznymi objawami niewydolności serca wyłączało z większości badań oceniających związek SCD z cukrzycą. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań charakteryzujących kardiomiopatię cukrzycową oraz rokowanie z nią związane.

Upośledzona odpowiedź oddechowa

Niektórzy autorzy sugerują, że upośledzona odpowiedź oddechowa na niedotlenienie i hiperkap-



Rycina 1. Odsetek nagłych zgonów sercowych (SCD) u chorych na cukrzycę na przestrzeni 50 lat. Na podstawie danych pochodzących z pracy Foxa i wsp. [10]

nie przyczynia się do zwiększonej częstości występowania SCD u chorych na cukrzycę, a szczególnie neuropatię autonomiczną. W kilku niewielkich badaniach [109–111] udokumentowano zmniejszoną odpowiedź na hipoksję u chorych na cukrzycę, deficyt najbardziej nasilał się u chorych z CAN. W innych badaniach [112, 113] nie udało się potwierdzić różnic. Odpowiedź na hiperkapnię u chorych na cukrzycę różni się w zależności od badania; w różnych grupach pacjentów opisywano zarówno zwiększoną [114], niezmienną [112], jak i zwiększoną [111, 114] częstość oddechów w odpowiedzi na eksperymentalnie indukowaną hiperkapnię. Co ciekawe, Tantucci i wsp. [114] stwierdzili u chorych na cukrzycę bez objawów neuropatii autonomicznej upośledzoną odpowiedź na hiperkapnię, natomiast u pacjentów z CAN jedynie zaburzenia funkcji układu przywspółczulnego. W przeciwieństwie do tego pacjenci z udokumentowaną neuropatią autonomiczną i objawami zaburzeń funkcji zarówno układu współczulnego, jak i przywspółczulnego cechowali się nasiloną odpowiedzią na hiperkapnię w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Niestety, nie opublikowano dotychczas istotnych danych dotyczących rokowania, które potwierdzałyby zależność między zaburzeniami oddechowymi związanymi z cukrzycą a ryzykiem SCD.

Podsumowanie oraz dalsze kierunki badań

Podsumowując, teoria zakładająca, że cukrzyca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem SCD, wy-

daje się wiarygodna. Chociaż względnie stopień zwiększenia ryzyka nie jest duży, ze względu na ogromną liczbę chorych na cukrzycę na całym świecie, może w rzeczywistości powodować znaczną liczbę SCD oraz stanowić znaczący odsetek wszystkich przypadków SCD (ryc. 1).

Wiele patofizjologicznych zmian związanych z cukrzycą może potencjalnie zwiększać ryzyko SCD. Jednak brakuje obecnie wiarygodnych dowodów potwierdzających, że którykolwiek z postulowanych mechanizmów przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia SCD u chorych na cukrzycę.

Przyszłe badania dotyczące SCD i cukrzycy powinny ugruntować zależność między nimi. Badacze powinni skupić się na identyfikacji zmiennych, które są uznanymi czynnikami ryzyka SCD, ale mogą być nierozpoznawane u chorych na cukrzycę (np. nieme niedokrwienie czy niezdiagnozowana strukturalna choroba serca).

Potrzebne są również dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmów zwiększonego ryzyka SCD w cukrzycy. Należy dokładnie określić odsetek i nasilenie objawów ostrej i przewlekłej choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę, u których doszło do SCD, i porównać dane z przypadkami SCD u pacjentów nieobciążonych cukrzycą. Należy również dokładnie ocenić związek z wystąpieniem SCD zmiennych, takich jak: zmiany napięcia układu autonomicznego, kontrola oddechu, poziom czynników krzepnięcia, funkcja rozkurczowa lewej komory serca, częstość hipoglikemii i niebezpieczeństwa z nią związane oraz obecność lub brak objawów niedokrwienia mięśnia sercowego.

Zdefiniowanie związanych specyficznie z cukrzycą mechanizmów leżących u podłoża SCD w tej grupie pacjentów daje niesamowitą możliwość stworzenia nowych, lepszych metod stratyfikacji ryzyka SCD, dedykowanych w szczególności chorym na cukrzycę. W przyszłości może to prowadzić do dokładniejszej oceny ryzyka i korzyści wynikających z powszechnie stosowanych metod terapeutycznych, takich jak: zastosowanie beta-adrenolityków, leków przeciwkrzepliwych, ścisłej kontroli glikemii czy wysiłku fizycznego u chorych na cukrzycę.

Podziękowania

Autorzy dziękują Dr. Markowi E. Molitchowi oraz Dr. Jane E. Weinreb za dokładne zapoznanie się i dogłębną ocenę powyższego manuskryptu.

Autorzy nie deklarują żadnego konfliktu interesów w odniesieniu do niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978–1983.
3. Balkau B., Jouven X., Ducimetiere P., Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999; 354: 1968–1969.
4. Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F. i wsp. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003; 107: 2096–2101.
5. Curb J.D., Rodriguez B.L., Burchfiel C.M., Abbott R.D., Chiu D., Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995; 91: 2591–2595.
6. Jouven X., Lemaitre R.N., Rea T.D., Sotoodehnia N., Empana J.P., Siscovick D.S. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2142–2147.
7. Kannel W.B., Wilson P.W., D'Agostino R.B., Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am. Heart J.* 1998; 136: 205–212.
8. Escobedo L.G., Caspersen C.J. Risk factors for sudden coronary death in the United States. *Epidemiology* 1997; 8: 175–180.
9. Sexton P.T., Walsh J., Jamrozik K., Parsons R. Risk factors for sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men. *Aust. NZJ Med.* 1997; 27: 45–50.
10. Fox C.S., Evans J.C., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 522–527.
11. Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158–2163.
12. Roberts W.C. Sudden cardiac death: definitions and causes. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 1410–1413.
13. Kuller L., Lilienfeld A., Fisher R. An epidemiological study of sudden and unexpected deaths in adults. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46: 341–361.
14. Chugh S.S., Jui J., Gunson K. i wsp. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1268–1275.
15. Wannamethee G., Shaper A.G., Macfarlane P.W., Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91: 1749–1756.
16. Suhonen O., Reunanen A., Knekt P., Aromaa A. Risk factors for sudden and non-sudden coronary death. *Acta Med. Scand.* 1988; 223: 19–25.
17. Hinkle L.E., Jr., Thaler H.T. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982; 65: 457–464.
18. Simon S.R., Powell L.H., Bartzokis T.C., Hoch D.H. A new system for classification of cardiac death as arrhythmic, ischemic, or due to myocardial pump failure. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 896–898.
19. Farb A., Tang A.L., Burke A.P., Sessums L., Liang Y., Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1701–1709.
20. Libberthson R.R., Nagel E.L., Hirschman J.C., Nussenfeld S.R., Blackburne B.D., Davis J.H. Pathophysiologic observations in prehospital ventricular fibrillation and sudden cardiac death. *Circulation* 1974; 49: 790–798.
21. Warnes C.A., Roberts W.C. Sudden coronary death: relation of amount and distribution of coronary narrowing at necropsy to previous symptoms of myocardial ischemia, left ventricular scarring and heart weight. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 65–73.
22. Wackers F.J., Young L.H., Inzucchi S.E. i wsp. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954–1961.
23. Zellweger M.J., Hachamovitch R., Kang X i wsp. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 543–550.
24. Rajagopalan N., Miller T.D., Hodge D.O., Frye R.L., Gibbons R.J. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 43–49.
25. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 134–139.
26. Bax J.J., Bonow R.O., Tschope D., Inzucchi S.E., Barrett E. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 754–760.
27. Gazzaruso C., Garzaniti A., Giordanetti S. i wsp. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients: a role for lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) polymorphism. *Diabetes Care* 2002; 25: 1418–1424.
28. Janand-Delenne B., Savin B., Habib G., Bory M., Vague P., Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22: 1396–1400.
29. Fleg J.L., Gerstenblith G., Zonderman A.B. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990; 81: 428–436.
30. Koistinen M.J. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990; 301: 92–95.
31. Sorajja P., Chareonthaitawee P., Rajagopalan N. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: I311–316.
32. Miyazaki T., Zipes D.P. Pericardial prostaglandin biosynthesis prevents the increased incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation produced by efferent sympathetic stimulation in dogs. *Circulation* 1990; 82: 1008–1019.
33. Vanoli E., De Ferrari G.M., Stramba-Badiale M., Hull S.S., Jr., Foreman R.D., Schwartz P.J. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ. Res.* 1991; 68: 1471–1481.
34. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–498.
35. Neil H.A., Thompson A.V., John S., McCarthy S.T., Mann J.I. Diabetic autonomic neuropathy: The prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet. Med.* 1989; 6: 20–24.
36. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.
37. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J. Diabetes Compl.* 1992; 6: 49–57.

38. O'Brien I.A., O'Hare J.P., Lewin I.G., Corral R.J. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *QJ Med.* 1986; 61: 957–967.
39. Javorka M., Javorkova J., Tonhajzerova I., Javorka K. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 2005; 25: 270–274.
40. Karamitsos D.T., Didangelos T.P., Athyros V.G., Kontopoulos A.G. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1998; 42: 55–63.
41. Ewing D.J. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res. Clin. Pract. Suppl.* 1996; 30: 31–36.
42. Schnell O., Hammer K., Muhr-Becker D. Cardiac sympathetic dysinnervation in type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J. Diabetes Compl.* 2002; 16: 220–227.
43. Orchard T.J., Lloyd C.E., Maser R.E., Kuller L.H. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 34 (supl. 1): S165–S171.
44. Stella P., Ellis D., Maser R.E., Orchard T.J. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J. Diabetes Comp.* 2000; 14: 1–6.
45. Valensi P., Huard J.P., Giroux C., Attali J.R. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J. Diabetes Compl.* 1997; 11: 180–187.
46. Valensi P., Paries J., Attali J.R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications: the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 815–820.
47. Witte D.R., Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E., Kempler P., Fuller J.H. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 164–171.
48. Chen H.S., Hwu C.M., Kuo B.I. i wsp. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2001; 18: 268–273.
49. Hathaway D.K., el-Gebely S., Cardoso S.S., Elmer D.S., Gaber A.O. Autonomic cardiac dysfunction in diabetic transplant recipients succumbing to sudden cardiac death. *Transplantation* 1995; 59: 634–637.
50. Lee K.H., Jang H.J., Kim Y.H. i wsp. Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1458–1461.
51. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895–1901.
52. Nagamachi S., Fujita S., Nishii R. i wsp. Prognostic value of cardiac I-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Nucl. Cardiol.* 2006; 13: 34–42.
53. Navarro X., Kennedy W.R., Aeppli D., Sutherland D.E. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1009–1016.
54. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet. Med.* 1993; 10: 820–824.
55. Sawicki P.T., Dahne R., Bender R., Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 77–81.
56. Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B. i wsp. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 339–343.
57. Veglio M., Sivieri R., Chinaglia A., Scaglione L., Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. *Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care* 2000; 23: 1381–1383.
58. Wheeler S.G., Ahroni J.H., Boyko E.J. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58: 131–138.
59. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med.* 1980; 49: 95–108.
60. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. i wsp. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1793–1798.
61. O'Brien I.A., McFadden J.P., Corral R.J. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *QJ Med.* 1991; 79: 495–502.
62. Hume L., Oakley G.D., Boulton A.J., Hardisty C., Ward J.D. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 1986; 9: 384–388.
63. Fava S., Azzopardi J., Muscat H.A., Fenech F.F. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; 16: 1615–1618.
64. Katz A., Liberty I.F., Porath A., Ovsyshcher I., Prystowsky E.N. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1999; 138: 32–38.
65. Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M., Cho C.G., Clarke B.F. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182–185.
66. Suarez G.A., Clark V.M., Norell J.E. i wsp. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 240–245.
67. Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R., Pool J., Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83: 1888–1894.
68. Dekker J.M., Schouten E.G., Klootwijk P., Pool J., Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779–785.
69. Montanez A., Ruskin J.N., Hebert P.R., Lamas G.A., Hennekens C.H. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 943–948.
70. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L. i wsp. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 362–367.
71. Sivieri R., Veglio M., Chinaglia A., Scaglione P., Cavallo-Perin P. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. Diabet. Med.* 1993; 10: 920–924.
72. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J., Valdez R., Croft J.B. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Cardiovasc. Risk.* 2001; 8: 227–233.
73. Suys B.E., Huybrechts S.J., De Wolf D. i wsp. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J. Pediatr.* 2002; 141: 59–63.
74. Veglio M., Bruno G., Borra M. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J. Intern. Med.* 2002; 251: 317–324.

75. Naas A.A., Davidson N.C., Thompson C. i wsp. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998; 316: 745–746.
76. Rossing P., Breum L., Major-Pedersen A. i wsp. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2001; 18: 199–205.
77. Sawicki P.T., Kiwitt S., Bender R., Berger M. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Intern. Med.* 1998; 243: 49–56.
78. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S. i wsp. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 556–561.
79. Stettler C., Bearth A., Allemann S. i wsp. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia* 2007; 50: 186–194.
80. Whitsel E.A., Boyko E.J., Rautaharju P.M. i wsp. Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2045–2047.
81. Okin P.M., Devereux R.B., Lee E.T., Galloway J.M., Howard B.V. Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes: the strong heart study. *Diabetes* 2004; 53: 434–440.
82. Pappachan J.M., Sebastian J., Bino B.C. i wsp. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: Prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad. Med. J.* 2008; 84: 205–210.
83. Kahn J.K., Sisson J.C., Vinik A.I. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 751–754.
84. Kahn J.K., Sisson J.C., Vinik A.I. Prediction of sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 1605–1606.
85. Langen K.J., Ziegler D., Weise F. i wsp. Evaluation of QT interval length, QT dispersion and myocardial m-iodobenzylguanidine uptake in insulin-dependent diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Clin. Sci. (London)* 1997; 93: 325–333.
86. Sisson J.C., Wieland D.M., Sherman P., Mangner T.J., Tobes M.C., Jacques S. Jr. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J. Nucl. Med.* 1987; 28: 1620–1624.
87. Stevens M.J., Dayanikli F., Raffel D.M. i wsp. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1575–1584.
88. Marques J.L., George E., Peacey S.R. i wsp. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 1997; 14: 648–654.
89. Landstedt-Hallin L., Englund A., Adamson U., Lins P.E. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 299–307.
90. Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H., Lee S., Newman C., Heller S.R. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1469–1474.
91. Tattersall R.B., Gill G.V. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1991; 8: 49–58.
92. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the “dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52: 42–45.
93. Tu E., Twigg S.M., Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the ‘dead in bed’ syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2010; 138: 91–93.
94. Lee S.P., Yeoh L., Harris N.D. i wsp. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1535–1542.
95. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
96. Tschoepe D., Roesen P., Kaufmann L. i wsp. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990; 20: 166–170.
97. El-Ghoroury E.A., El-Din H.G., Abdel-Kader M., Ragab S. Study of factor VII, tissue factor pathway inhibitor and monocyte tissue factor in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Blood Coagul. Fibrinol.* 2008; 19: 7–13.
98. Carmassi F., Morale M., Puccetti R. i wsp. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb. Res.* 1992; 67: 643–654.
99. Donders S.H., Lustermaans F.A., van Wersch J.W. Glycometabolic control, lipids, and coagulation parameters in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1993; 23: 155–159.
100. Pandolfi A., Cetrullo D., Polishuck R. i wsp. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1378–1382.
101. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Matsuo M., Sakata T., Miyata T. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 1114–1120.
102. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
103. Das A.K., Das J.P., Chandrasekar S. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus: a functional structural correlation. *Int. J. Cardiol.* 1987; 17: 299–302.
104. Avendano G.F., Agarwal R.K., Bashey R.I. i wsp. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes* 1999; 48: 1443–1447.
105. Berg T.J., Snorgaard O., Faber J. i wsp. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1186–1190.
106. Cesario D.A., Brar R., Shivkumar K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2006; 35: 601–610.
107. Poirier P., Bogaty P., Garneau C., Marois L., Dumesnil J.G. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5–10.
108. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Jr., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
109. Nishimura M., Miyamoto K., Suzuki A. i wsp. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax* 1989; 44: 251–257.
110. Sobotka P.A., Liss H.P., Vinik A.I. Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62: 658–663.
111. Williams J.G., Morris A.I., Hayter R.C., Ogilvie C.M. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. *Thorax* 1984; 39: 529–534.
112. Soler N.G., Eagleton L.E. Autonomic neuropathy and the ventilatory responses of diabetics to progressive hypoxemia and hypercapnia. *Diabetes* 1982; 31: 609–614.
113. Calverley P.M., Ewing D.J., Campbell I.W. i wsp. Preservation of the hypoxic drive to breathing in diabetic autonomic neuropathy. *Clin. Sci. (London)* 1982; 63: 17–22.
114. Tantucci C., Scionti L., Bottini P. i wsp. Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. *Chest* 1997; 112: 145–153.