

Suboptymalna kontrola poziomu glikemii a jej związek z niezależnym od czasu trwania odstępu QT zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii komorowych u pacjentów z populacji dużego ryzyka

Carol Chen-Scarabelli¹ i Tiziano M. Scarabelli²

¹Division of Cardiology, VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan, USA

²Division of Cardiology, St. John Hospital, Medical Center, Detroit, Michigan and Department of Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA

Przedrukowano za zgodą z: *PACE* 2006; 29: 9–14

Streszczenie

Wstęp: *Mimo że choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną śmiertelności wśród chorych na cukrzycę wciąż niewiele wiadomo na temat wpływu kontroli poziomu glikemii na częstość występowania częstoskurczów komorowych (VT). Celem pracy było zbadanie, czy stężenie hemoglobiny glikowanej wpływa na częstość VT.*

Metody: *Przeprowadzono retrospektywne badanie obejmujące 336 osób z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem serca — zarówno chorych na cukrzycę, jak i bez tego schorzenia.*

Wyniki: *Stężenie HbA_{1c} w granicach 8–10% istotnie wiąże się ze zwiększoną częstością występowania spontanicznego VT, niezależnie od czasu trwania odstępu QT lub QTc.*

Wnioski: *Indeks glikemiczny jest istotnym predykatorem wystąpienia spontanicznego VT, niezależnie od czasu trwania odstępu QT. Optymalna kontrola poziomu glikemii pomaga zredukować częstość występowania VT oraz przypadków nagłej śmierci sercowej u chorych na cukrzycę z grupy dużego ryzyka. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 484–491)*

Słowa kluczowe: arytmie serca, elektrofizjologia kliniczna, leki, cukrzyca typu 2

Wstęp

Na cukrzycę typu 2 (DM T2, *diabetes mellitus type 2*), szacowaną na 95% wszystkich przypadków cukrzycy (DM), według statystyk z 2002 r. choruje ok. 18,2 mln osób w Stanach Zjednoczonych (6,3%) [1]. Choroby układu sercowo-naczyniowego

są głównymi przyczynami zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów z DM T2 [2], powodując powyżej 77 000 zgonów rocznie [3]. Przyspieszenie procesów rozwoju miażdżycy związane z DM T2, a także zwiększona częstość występowania chorób mózgowo-naczyniowych [1] powodują, że choroba ta koreluje z gorszym stanem klinicznym oraz z niekorzystnym rokowaniem po przebytych zawałach serca (MI, *myocardial infarction*) [4], przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous catheter intervention*) [5–7], a także po chirurgicznym zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*) [8, 9]. Udo wodniono, że kontrola glikemii odgrywa kluczową rolę; wraz ze spadkiem o 1% stężenia hemoglobiny

Adres do korespondencji: Carol Chen-Scarabelli, M.S.N., N.P.
Division of Cardiology (111A), VA Ann Arbor Healthcare System
2215 Fuller Road, Ann Arbor, MI 48105, USA
Faks: 734 769 7381; e-mail: carol.chen-scarabelli@med.va.gov
Nadesłano: 20.05.2005 r. Przyjęto do druku: 12.10.2005 r.

glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) relatywne ryzyko zarówno komplikacji, jak i śmierci związanej z DM spada o 21% [10]. Odnotowano również związek między optymalną kontrolą glikemii a lepszymi wynikami końcowymi po zabiegach PCI [6, 7, 11] oraz CABG [9, 12].

We wcześniejszych doniesieniach opisywano istotnie większą częstość występowania wydłużonego odstępu QT [13] i skorygowanego QT (QT_c , *QT corrected*), jak również nieprawidłowej funkcji autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z DM w porównaniu z osobami bez DM [14]. U chorych na DM T2 wydłużenie QT_c , które opisywano aż u 26% pacjentów [15], wiązało się ze zwiększonym ryzykiem arytmii komorowych, włączając w to *torsades de pointes* oraz nagłą śmierć sercową [16, 17]. Wykazano, że prawdopodobieństwo powstania wydłużonego QT_c było zwiększone nie tylko u chorych na DM (1,6-krotnie większe), lecz również u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) (1,2-krotnie większe) w porównaniu z chorymi z prawidłową tolerancją glukozy [18]. Dysfunkcję nerek, która jest częstą komplikacją w przebiegu DM, również uznano za silny, niezależny predyktor wystąpienia arytmii serca u osób przyjętych na oddział intensywnej opieki kardiologicznej, niewłączonych jeszcze do programu dializ [19].

Zwiększoną podatność na wystąpienie komorowej arytmii serca udokumentowano w badaniach eksperymentalnych prowadzonych na zwierzęcym modelu łagodnej DM. Zaobserwowano jednocześnie zwiększoną podatność wiążącą się ze zwiększoną wrażliwością na działanie katecholamin, jak również akumulację niejednorodnych włókien kolagenu wpływającego na lokalne przewodzenie impulsów [20]. U pacjentów z długotrwałą DM, słabo prowadzoną kontrolą poziomu glikemii ($HbA_{1c} \geq 7,6\%$) zaobserwowano w przebiegu choroby postępujące zaburzenia unerwienia współczulnego lewej komory, którym towarzyszyła proksymalna hipernerwacja, co wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zagrażającej życiu elektrycznej niestabilności serca [21]. Procesy te zidentyfikowano jako istotne czynniki rozwoju zaburzeń adrenergicznego unerwienia lewej komory [22].

Wykazano kluczową rolę hiperglikemii w rozwoju dysfunkcji śródbłonna. Poposiłkowa hiperglikemia istotnie wiązała się z poziomem perfuzji wieńcowej [23]; hiperglikemia negatywnie wpływa na rozkurczową funkcję naczyń wieńcowych [24]. Ponadto udowodniono, że powoduje ona wzrost stężenia reaktywnych postaci tlenu, które są czynnikiem powstania stresu oksydacyjnego [25].

Dotychczas nie opisano zależności między stężeniem HbA_{1c} a częstością występowania spontanicznych częstoskurczów komorowych (VT, *ventricular tachycardia*). Jednak powszechnie wiadomo, że hiperglikemia (jak również hipoglikemia) może być przyczyną wydłużenia odstępu QT i następczej arytmii komorowej. Udowodniono także, że hiperglikemia upośledza funkcję genu *HERG* (*human ether-a-go-go-related gene*) poprzez redukcję prądu jonowego płynącego kanałem kodowanym przez ten gen, a także wywołuje istotny wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia reaktywnych postaci tlenu [26]. Ponadto hiperglikemię uznano za związek mogący zwiększać stężenie endoteliny 1, przyczyniający się w ten sposób do rozwoju niestabilności elektrycznej serca [27].

Jednak mimo że wielokrotnie opisywano dużą częstość występowania wydłużonego odstępu QT lub QT_c wśród chorych na DM, według aktualnego stanu wiedzy nie przeprowadzono jeszcze badania dotyczącego częstości występowania arytmii komorowych w populacji z tą chorobą. Odkąd u pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrilatorem (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) uzyskano możliwość ciągłego monitorowania arytmii komorowych, można też dokładnie ocenić częstość występowania arytmii komorowych u chorych na DM w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy w populacji o dużym ryzyku. Dlatego też niniejsze badanie przeprowadzono w grupie 336 osób ICD w celu określenia, czy u chorych na DM występuje większe ryzyko napadu spontanicznego VT (utrwalonego i nieutrwalonego), a także czy istnieje związek między napadem spontanicznego VT a parametrami elektrokardiograficznymi lub klinicznymi.

Metody

Protokół badania poddano recenzji i został on zaakceptowany przez *Institutional Review Board*. Przygotowano zbiorczą retrospektywną kartę prowadzono przez ostatnie 2 lata badania dotyczącego wszystkich 336 chorych. Wyjściowe dane elektrofizjologiczne, obecność dysfunkcji skurczowej lewej komory [definiowanej jako frakcja wyrzutowa (EF , *ejection fraction*) $< 30\%$], dotychczasowy wywiad medyczny, stężenie kreatyniny, stężenie HbA_{1c} (dla pacjentów z DM) oraz przygodne stężenie glukozy na czczo (FBG, *fasting blood glucose*) (u pacjentów bez DM) zbierano w czasie wystąpienia epizodu spontanicznego VT. Upośledzoną funkcję nerek zdefiniowano jako stężenie kreatyniny o wartości co najmniej 1,5 mg/dl; za wskaźnik optymalnej kontroli poziomu glikemii przyjęto wartość HbA_{1c}

Tabela 1. Ogólna charakterystyka badanej populacji

Parametr	Populacja całkowita (n = 336)
Wiek (lata), średnia ± mediana, 95% CI	67,0; 95% CI = 65,0–69,0
Choroba wieńcowa (%)	280/336 (83,3)
Fracja wyrzutowa ≤ 35% (%)	274/336 (81,5)
Przewlekła niewydolność nerek (%)	111/336 (33,04)
Czas trwania odstępu QT [ms], średnia ± SEM	403,2 ± 3,28; SD = 58,80
Czas trwania skorygowanego odstępu QT [ms], średnia ± SEM	438,2 ± 2,59; SD = 46,33
Czas trwania zespołu QRS [ms], mediana, 95% CI	106,0; 95% CI = 102,0–109,0
Cukrzyca (%)	141/336 (41,96)
HbA _{1c} (%), mediana (u chorych na cukrzycę)	7,2%; 95% CI = 6,70–7,40
Upośledzona tolerancja glukozy na czczo (przygodne FBG ≥ 110 mg/dl) (%)	56/193 = 29%
Średnie FBG [mg/dl] (u chorych bez cukrzycy)	103; 95% CI = 100,8–105,2
Częstość akcji serca [/min], mediana, 95% CI	71,5; 95% CI = 68,04–74,00
Spontaniczny napad częstoskurczu komorowego (%)	245/336 (72,9)
Terapia beta-blokerami (%)	300/336 (89,3)
Terapia lekami antyarytmicznymi (%)	90/336 (26,8)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; SEM (*standard error of the mean*) — standardowy błąd średniej; FBG (*fasting blood glucose*) — stężenie glukozy na czczo

poniżej 7%. Nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo rozpoznawano, jeżeli FBG było nie mniejsze niż 110 mg/dl.

Analiza statystyczna

W celu analizy związku między występowaniem spontanicznych VT a innymi zmiennymi, włączając w to DM, QT, QTc, stężenie HbA_{1c}, występowanie przewlekłej niewydolności nerek (CRI, *chronic renal insufficiency*) zastosowano metodę krokowej analizy regresji logistycznej. Związek między dwiema zmiennymi dychotomicznymi testowano za pomocą testu χ^2 . Stopień związku pomiędzy dwiema zmiennymi numerycznym lub jakościowymi (z korelacją rang użytą dla zmiennych o rozkładzie nienormalnym (lub nie-gausowskim) określono za pomocą współczynnika korelacji. Różnice między średnimi obliczono za pomocą testu *t* (dla danych o rozkładzie normalnym), zaś testu Manna-Whitneya użyto w celu ustalenia istotności różnic między dwiema zmiennymi o nienormalnym (lub nie-gausowskim) rozkładzie. Za istotnie statystycznie uznano dane w 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*) oraz *p* mniejsze lub równe 0,05.

Wyniki

Wśród całej badanej populacji (wyłącznie mężczyźni) było 141 chorych na DM oraz 195 pacjen-

tów bez DM. Uśrednione wartości wyjściowe podsumowano w tabeli 1. Dane zaprezentowano jako średnia ± standardowy błąd średniej (SEM, *standard error of the mean*), chyba że zaznaczono inaczej. U 89,3% chorych zastosowano podczas badania beta-blokery (BB, *beta-blockers*), z kolei terapię z użyciem leków antyarytmicznych (AAD, *antiarrhythmic drugs*) wdrożono u 26,8% pacjentów. W tabeli 2 przedstawiono różnice między grupą chorych na DM i bez DM.

W odniesieniu do wartości wyjściowych nie zanotowano istotnych różnic dla wieku, wielkości odsetka osób z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) zdiagnozowaną podczas badania angiograficznego lub też wartości odsetka pacjentów z EF poniżej 30%. Zaobserwowano jednak 2-krotny wzrost częstości występowania CRI w grupie pacjentów z DM w porównaniu z grupą chorych bez DM (48,2% vs. 22,1%; *p* < 0,0001).

Zanotowano istotny związek między częstością występowania spontanicznego VT a terapią AAD (*p* < 0,0001) i BB (*p* = 0,03). Wyładowania ICD zarejestrowano u 24,3% wszystkich pacjentów z ICD. Analizy χ^2 wykazały istotny związek między częstością wyładowań ICD a AAD (*p* < 0,001), lecz podobna zależność nie występowała w przypadku stosowania BB (*p* = 0,14).

Ogólna częstość występowania spontanicznego VT wynosiła 72,9%. Nie wykazano istotnej różnicy w wielkości odsetka pacjentów, u których

Tabela 2. Porównanie populacji chorych na cukrzycę oraz grupy pacjentów bez cukrzycy

Parametr	Wszyscy pacjenci z ICD (n = 336)		p
	Chorzy na cukrzycę (n = 141)	Pacjenci bez cukrzycy (n = 195)	
Wiek (lata), średnia ± SEM	67,1 ± 0,74	66,5 ± 0,73	0,57
Choroba wieńcowa (%)	84,4	82,6	0,77
Frakcja wyrzutowa ≤ 35% (%)	80,1	82,6	0,67
Przewlekła niewydolność nerek (%)	48,2	22,1	< 0,0001
Czas trwania odstępu QT [ms], średnia ± SEM	395,8 ± 4,9	408,4 ± 4,4	0,05
Czas trwania QTc [ms], średnia ± SEM	438,4 ± 3,8	438,0 ± 3,5	0,94
QTc [ms] > 440 ms (%)	44,0	42,1	0,81
Czas trwania zespołu QRS [ms], mediana, 95% CI	103,0, 95% CI = 98,62–110,0	106,5, 95% CI = 103,0–112,0	0,13
Częstość akcji serca [/min], mediana, 95% CI	74,5, 95% CI = 72,0–78,65	68,0, 95% CI = 65,16–71,84	0,004
Terapia beta-blokerami (%)	119/141 (84,4)	184/195 (92,8)	0,02
Terapia lekami antyarytmicznymi (%)	33/141 (23,4)	57/195 (29,25)	0,29
Spontaniczny napad częstoskurczu komorowego (%)	74,5	71,8	0,67

SEM (standard error of the mean) — standardowy błąd średniej, ICD (implantation cardioverter-defibrillator) — wszczepialany kardiowerter-defibrylator

wdrożono terapię AAD ($p = 0,29$). Mimo istotnej różnicy między obiema badanymi grupami, dotyczącej wielkości odsetka chorych przyjmujących BB [większy odsetek osób bez DM otrzymywał BB (92,8% vs. 84,4%; $p = 0,02$)], nie udowodniono znamienych różnic w częstości występowania spontanicznych VT między grupą chorych z DM (74,5%) w porównaniu z grupą pacjentów bez DM (71,8%; $p = 0,67$).

Różnice dotyczące parametrów elektrokardiograficznych między obiema grupami nie wykazały istotności, z wyjątkiem różnicy w wyjściowych wartościach średniego czasu trwania odstępu QT (dłuższy u chorych bez DM; $p = 0,05$). Z kolei u pacjentów z DM wykazano istotnie większą częstość akcji serca niż u chorych z przeciwnej grupy ($p = 0,004$).

W grupie chorych na DM dzięki zastosowaniu metod krokowej analizy regresji logistycznej wykazano, że stężenie HbA_{1c} oraz stężenie HbA_{1c} w granicach 8–10% były istotnymi, niezależnymi predyktorami wystąpienia spontanicznego napadu VT [HbA_{1c}: $p = 0,02$; iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,61; 95% CI = 0,41–0,91; HbA_{1c} 8–10%: $p = 0,002$; OR 11,71; 95% CI = 2,54–53,95]. W dalszych analizach stężenia HbA_{1c} za pomocą przyporządkowania wartości do poszczególnych kwartyli (< 7%; 7–8%; 8–10% i > 10%) ujawniono istotną zależność między częstością wystąpienia VT a wartościami stężenia HbA_{1c} z zakresu kwartyli 8–10% ($p = 0,0160$, która nie dotyczyła pozostałych kwartyli (wszystkie $p > 0,05$). Nie odnotowano korelacji zarówno między zastosowaniem u chorych terapii BB a stężeniem HbA_{1c} ($r = 0,025$; $p = 0,7727$), jak również

między terapią AAD a stężeniem HbA_{1c} ($r = -0,089$; $p = 0,3035$). Kiedy 1. kwartyl (HbA_{1c} < 7%) porównano z pozostałymi kwartyłami, nie wykazano żadnych istotnych różnic dotyczących wielkości odsetka osób z CAD, niskiej EF, wystąpienia CRI, zastosowania terapii AAD lub BB (tab. 3). Istotnych różnic nie zanotowano również między: czasem trwania zespołu QRS, trwaniem odstępu QT, wydłużonym odstępem QTc, DM i pojawieniem się spontanicznego napadu VT, między QRS, QT, QTc, wydłużonym QTc i DM oraz między QT, QTc i stężeniem HbA_{1c}.

Z grupy 141 chorych na DM 63 osoby (44,7%) przyjmowały insulinę. Nie stwierdzono istotnych różnic między pojawieniem się spontanicznego ataku VT a obecnością DM ($p = 0,67$), a także między napadem VT a insulinoterapią ($p = 0,18$). Zgodnie z powyższym nie stwierdzono istotnego związku wyładowania ICD z istnieniem DM ($p = 0,19$), jak również między wyładowaniem ICD a insulinoterapią ($p = 0,33$). W krokowej analizie regresji logistycznej wskazano, że zastosowanie AAD ($p = 0,0122$; OR 14,04; 95% CI = 1,78–111,10) oraz stężenie HbA_{1c} ($p = 0,0125$; OR 5,31, 95% CI = 1,43–19,67) są niezależnymi predyktorami wystąpienia spontanicznego VT. Zmiennych, takich jak: terapia BB, CAD, CRI oraz EF poniżej 30% nie włączono do analizy (wszystkie $p > 0,05$). W ramach wszystkich analiz kwartyli stężenia HbA_{1c} tylko 3. kwartyl (HbA_{1c} 8–10%) włączono do krokowej analizy regresji logistycznej w kontekście predyktorów wystąpienia spontanicznego VT ($p = 0,0037$; OR 27,54; 95% CI = 2,94–257,9).

Tabela 3. Porównanie kwartyli stężenia HbA_{1c}

Wielkość próby	HbA _{1c} < 7% (n = 60)	HbA _{1c} 7–8% (n = 38)	HbA _{1c} 8–10% (n = 38)	HbA _{1c} > 10% (n = 10)	W porównaniu z 1. kwartylem (stężenie HbA _{1c} < 7%)
Choroba wieńcowa (%)	83,3	92,1 (p = 0,3446)	78,6 (p = 0,8137)	80 (p = 0,8441)	Brak istotnej różnicy w częstości występowania choroby wieńcowej
Niska frakcja wyrzutowa (< 30%) (%)	80	84,2 (p = 0,7984)	82,1 (p = 0,9542)	80 (p = 0,6694)	Brak istotnej różnicy w częstości występowania niskiej frakcji wyrzutowej
Przewlekła niewydolność nerek (5%) (%)	49	52,6 (p = 0,8887)	42,9 (p = 0,7606)	70 (p = 0,3741)	Brak istotnej różnicy w częstości występowania przewlekłej niewydolności nerek
Terapia lekami antyarytmicznymi (%)	23,3	26,3 (p = 0,9239)	25 (p = 0,9249)	10 (p = 0,5940)	Brak istotnej różnicy w częstości zastosowania terapii lekami antyarytmicznymi
Terapia beta-blokerami (%)	85	86,8 (p = 0,9616)	82,1 (p = 0,9732)	90 (p = 0,9444)	Brak istotnej różnicy w częstości zastosowania terapii beta-blokerami

W grupie chorych bez DM średnia wartość FBG wynosiła 103,03 mg/dl (95% CI = 100,81–105,24), odzwierciedlając dobrą kontrolę poziomu glikemii. Mimo że nie wykazano istotnych zależności między IFG oraz wystąpieniem spontanicznego VT (p = 0,26), a także między IFG a wydłużonym czasem trwania odstępu QT (p = 0,19), wyjściowo wykazano istotną zależność między wydłużonym czasem trwania odstępu QTc a wystąpieniem VT (p = 0,04, OR 2,03; 95% CI = 1,03–4,03). Nie zanotowano związku między FBG oraz wystąpieniem VT (współczynnik korelacji Spearmana r = -0,094; p = 0,1932).

Dyskusja

Opisane badanie miało wiele ograniczeń, takich jak: retrospektywność próby, udział tylko 1 ośrodka zbierającego dane, wyłącznie męska populacja obciążona dużym ryzykiem. W przeciwieństwie do kilku wcześniejszych badań w niniejszym opracowaniu, oceniającym częstość występowania arytmii komorowych w populacji chorych z ICD, nie wykazano wydłużenia czasu trwania zespołu QRS, odstępu QT lub QTc w grupie chorych na DM w porównaniu z pacjentami bez DM. Brak istotnej zależności między DM, *per se*, oraz spontanicznym napadem VT może wynikać z faktu, że u 44% pacjentów z DM odnotowano stężenie HbA_{1c} poniżej 7%.

Zaobserwowano istotną zależność między stężeniem HbA_{1c} w granicach 8–10% a występowaniem napadu VT (p = 0,0160). Wyżej wspomniane powiązanie sugeruje, że suboptymalna kontrola poziomu glikemii (np. hiperglikemia udowodniona jako stężenie HbA_{1c} ≥ 8%) bardziej niż sam fakt istnienia DM wpływa niezależnie od wydłużenia czasu trwania odstępu QT lub QTc z następczym wzrostem ryzyka wystąpienia napadu arytmii komorowej. Przeprowadzone wielokrotnie we wcześniejszym okresie badania rzeczywiście potwierdzają, że stan hiperglikemii nie tylko wywołuje efekty hemodynamiczne (takie jak wzrost częstości akcji serca, wzrost wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, a także wzrost stężenia katecholamin w surowicy krwi) [28], lecz również wywołuje zaburzenia elektrofizjologiczne, łącznie z wydłużeniem czasu trwania odstępu QT [29] oraz QTc [30].

Powyższe wyniki są zgodne z rezultatami niniejszego badania, w którym udowodniono większą medianę częstości akcji serca u chorych na DM (częstość akcji serca 74,5 uderzeń/min; 95% CI = 72–78,7) w porównaniu z pacjentami bez DM (częstość akcji serca 68,0 uderzeń/min; 95% CI = 65,2–71,8; p = 0,004).

Do mechanizmów potencjalnie zaangażowanych w patogenezę powstawania komorowej niestabilności elektrofizjologicznej wywołanej przez stan hiperglikemii można zaliczyć wzrost aktywności układu współczulnego, a także zwiększenie produkcji wolnych rodników tlenowych, które skutkuje zmniejszoną biodostępnością tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) dla komórek i w następstwie wywołuje wzrost napięcia układu naczynioruchowego oraz niestabilność komorową [15].

Wpływ hiperglikemii

Hiperglikemia powoduje wystąpienie stresu oksydacyjnego [31, 32], jak również akumulację końcowych produktów zaawansowanej glikacji. Oba te procesy sprzyjają wymiataniu NO [33] z następczą redukcją biodostępności NO [31]. Dowodem obniżonej biodostępności NO podczas stanu hiperglikemii jest odwracalność efektów naczyniowych wywoływanych przez procesy hiperglikemii poprzez zastosowanie L-argininy [28]. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na psach stan hiperglikemii powodował osłabienie procesów rozwoju wieńcowego krążenia obocznego [34] oraz redukcję wstecznego przepływu krwi przez wieńcowe krążenie oboczne [35]. Wspomniana obniżona biodostępność NO może częściowo wyjaśniać zwiększoną częstość incydentów arytmii komorowych u pacjentów ze słabą kontrolą poziomu glikemii. Opisano kilka efektów działania NO, które mogą modulować procesy arytmogenezy [36]: wygaszenie arytmii wywołanych przez ouabainę poprzez NO otrzymywany w mechanizmie aktywacji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) w komórkach mięśnia sercowego [37], nasilenie tachykardii poprzez inhibicję NOS [38, 39]; opóźnienie wdrożenia procesów kardioprotekcyjnych w kontekście występowania arytmii komorowych poprzez generowanie indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*) [40], jak również modulacja wpływu układu współczulnego na właściwości elektrofizjologiczne układu bodźcoprzewodzącego komór, możliwe poprzez zależną od NO redukcję uwalniania norepinefryny z zakończeń nerwowych w sercu (skutkuje redukcją częstości występowania napadów arytmii komorowych) [39]. Jednak należy również zauważyć, że podczas eksperymentalnych badań na myszach zaobserwowano, iż nadekspresja iNOS w komórkach mięśnia sercowego spowodowała zaburzenia przewodzenia w obrębie przedsionków i/lub chorobę węzła przedsionkowo-komorowego objawiające się wystąpieniem bradyarytmii, bloku przewodzenia w sercu oraz nagłą śmiercią sercową [41].

W niniejszym badaniu związek między stężeniem HbA_{1c} a częstością występowania spontanicznych napadów VT, przy braku cech wydłużenia czasu trwania odstępu QT i QTc, sugeruje, że utrzymujący się stan hiperglikemii może wywoływać efekt proarytmiczny, niezależnie od wydłużenia czasu trwania odstępu QT. Jest to prawdopodobnie pierwsze, według obecnego stanu wiedzy, doniesienie, w którym udokumentowano istnienie takiego związku w warunkach klinicznych.

Wnioski

Podsumowując, w niniejszym badaniu po raz pierwszy udowodniono, że przewlekły stan hiperglikemii, niezależnie od czasu trwania odstępu QT, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia spontanicznego napadu VT u pacjentów płci męskiej z populacji dużego ryzyka. Wyniki te sugerują, że optymalna kontrola poziomu glikemii u osób z tej grupy może pomóc w redukcji częstości występowania arytmii komorowych oraz przypadków nagłej śmierci sercowej. Istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia dużego, prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego, które obejmowałoby również kobiety, jak i pacjentów z grupy małego ryzyka, aby potwierdzić przedstawione doniesienie.

Piśmiennictwo

1. National Diabetes Statistics 2002, accessed on 8/17/2004 at <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm>.
2. Abraira C., Duckworth W., McCarren M. i wsp. VA Cooperative Study of Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J. Diabetes Complications* 2003; 17: 314–322.
3. Sobel B.E. Effects of glycemic control and other determinants on vascular disease in type 2 diabetes. *Am. J. Med.* 2002; 113 (supl. 6A): 12S–22S.
4. Jaffe A.S., Spadaro J.J., Schechtman K., Roberts R., Geltman E.M., Sobel B.E. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am. Heart J.* 1984; 108: 31–37.
5. Harjai K.J., Stone G.W., Boura J. i wsp. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Investigators. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1041–1045.

6. Corpus R.A., George P.B., House J.A. i wsp. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 8–14.
7. Mathew V., Gersh B.J., Williams B.A. i wsp. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109: 476–480.
8. Carson J.L., Scholz P.M., Chen A.Y., Peterson E.D., Gold J., Schneider S.H. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 418–423.
9. McAlister F.A., Man J., Bistriz L., Amad H., Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1518–1524.
10. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405–412.
11. Corpus R.A., O'Neill W.W., Dixon S.R., Timmis G.C., Devlin W.H. Relation of hemoglobin A_{1c} to rate of major adverse cardiac events in nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1282–1286.
12. Lazar H.L., Chipkin S.R., Fitzgerald C.A., Bao Y., Cabral H., Apstein C.S. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109: 1497–1502.
13. 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.
14. Pourmoghaddas A., Hekmatnia A. The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol. Cell Biochem.* 2003; 249: 125–128.
15. Marfella R., Rossi F., Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes Nutr. Metab.* 2001; 14: 63–65.
16. Veglio M., Borra M., Stevens L.K., Fuller J.H., Perin P.C. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 68–75.
17. Veglio M., Chinaglia A., Cavallo Perin P. The clinical utility of QT interval assessment in diabetes. *Diabetes Nutr. Metab.* 2000; 13: 356–365.
18. 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.
19. Soman S.S., Sandberg K.R., Borzak S., Hudson M.P., Yee J., McCullough P.A. The independent association of renal dysfunction and arrhythmias in critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 669–677.
20. Bakth S., Arena J., Lee W. i wsp. Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes. Influence of physical conditioning. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 382–395.
21. Stevens M.J., Raffel D.M., Allman K.C. i wsp. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98: 961–968.
22. Ziegler D., Weise F., Langen K.J. i wsp. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [123I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41: 443–451.
23. Scognamiglio R., Negut C., De Kreutzenberg S.V., Tiengo A., Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 112: 179–184.
24. Srinivasan M., Herrero P., McGill J.B. i wsp. The effects of plasma insulin and glucose on myocardial blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 42–48.
25. Johansen J.S., Harris A.K., Rychly D.J., Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 4: 5.
26. Zhang Y., Han H., Wang J., Wang H., Yang B., Wang Z. Impairment of human ether-a-go-go-related gene (HERG) K⁺ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 10417–10426.
27. Di Filippo C., D'Amico M., Marfella R., Berrino L., Giugliano D., Rossi F. Endothelin-1 receptor antagonists reduce cardiac electrical instability induced by high glucose in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2002; 366: 193–197.
28. Giugliano D., Marfella R., Coppola L. i wsp. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95: 1783–1790.

29. D'Amico M., Marfella R., Nappo F. i wsp. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia* 2001; 44: 464–470.
30. Marfella R., Nappo F., De Angelis L., Siniscalchi M., Rossi F., Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000; 43: 571–575.
31. Goligorsky M.S., Chen J., Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001; 37 (2 część 2): 744–748.
32. Marfella R., Quagliaro L., Nappo F., Ceriello A., Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 635–636.
33. Brodsky S.V., Morrishow A.M., Dharia N., Gross S.S., Goligorsky M. Glucose scavenging of nitric oxide. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 280: F480–F486.
34. Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B. i wsp. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiotensin. *Circulation* 2004; 109: 2343–2348.
35. Kersten J.R., Toller W.G., Tessmer J.P., Pagel P.S., Warltier D.C. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 281: H20097–H20104.
36. Hoyt B.D. Two faces of nitric oxide: lessons learned from the NOS2 knockout. *Circ. Res.* 2001; 89: 289–291.
37. Kubota I., Han X., Opel D.J. i wsp. Increased susceptibility to development of triggered activity in myocytes from mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000; 32: 1239–1248.
38. Kis A., Vegh A., Papp J.G., Parratt J.R. Repeated cardiac pacing extends the time during which canine hearts are protected against ischemia-induced arrhythmias: Role of nitric oxide. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1999; 31: 1229–1241.
39. Fei L., Baron A.D., Henry D.P., Zipes D.P. Intrapericardial delivery of L-arginine reduces the increased severity of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation in dogs with acute coronary occlusion: Nitric oxide modulates sympathetic effects on ventricular electrophysiological properties. *Circulation* 1997; 96: 4044–4049.
40. Kis A., Vegh A., Papp J., Parratt J. Pacing-induced delayed protection against arrhythmias is attenuated by aminoguanidine, an inhibitor of nitric oxide synthase. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 127: 1545–1550.
41. Mungrue I.N., Gros R., You X. i wsp. Cardiomyocyte overexpression of iNOS in mice results in peroxynitrite generation, heart block, and sudden death. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 735–743.