

Diabetes mellitus a arytmie

Gabriela Kaliská

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica, primárka MUDr. Gabriela Kaliská, CSc.

Abstrakt

Diabetes mellitus druhého typu (DM2T) sa považuje za významný rizikový faktor kardiovaskulárnych chorôb, je ekvivalentom koronárnej choroby srdca. Tento fakt je pre klinikov známy a je súčasťou manažmentu každého diabetika 2. typu. DM2T sa spája s vyššou incidenciou niektorých srdcových arytmií, ktoré majú širší patofyziologický súvis so samotným DM2T, jeho komplikáciami a manažmentom. Sú to najmä fibrilácia predsiení (FP), náhla kardiálna smrť (NKS) vrátane bradykardie. FP je najčastejšia pretrvávajúca predsieňová arytmia. DM2T je u pacientov s FP nezávislým rizikovým faktorom tromboembolizmu, najmä mozgovej príhody. Asociácia diabetes mellitus typu 2 (DM2T) s FP zvyšuje morbiditu, mortalitu, zhoršuje kvalitu života, predlžuje hospitalizácie a zvyšuje ekonomickú záťaž. Práca sa zameriava na odlišnosti medzi arytmiami u pacientov s DM2T a nediabetikmi.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – arytmie – kardiovaskulárne chorôby

Diabetes mellitus and arrhythmias

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered to be an important risk factor of cardiovascular disease and is known as equivalent of coronary artery disease. This fact is well-known by clinicians and is involved in management of diabetic patients. T2DM is associated with higher incidence of arrhythmias which have pathophysiologic connection to T2DM, its complications and management. The most frequent arrhythmias are atrial fibrillation (AF), sudden cardiac death and bradycardia. AF is the most common atrial arrhythmia. T2DM is an independent risk factor of thromboembolism, especially ischemic stroke, in patients with AF. Association of T2DM with AF increases morbidity, mortality, deteriorates quality of life, prolongs hospitalization and increases economic burden. This article focuses on differences between arrhythmias in diabetic patients and non-diabetic patients.

Key words: arrhythmias – cardiovascular disease – diabetes mellitus

Odlišnosti arytmiogenézy u DM2T

DM2T je silný rizikový faktor všetkých foriem koronárnej choroby (KCHS), vrátane akútnych foriem. Svedčia pre to epidemiologické údaje, podľa ktorých 30 % pacientov s akútnym koronárnym syndrómom má súčasne DM2T. Mortalita na akútne koronárne syndrómy je v prítomnosti DM2T 2-násobná v porovnaní s pacientmi bez DM2T. Pacienti s DM2T majú všetky poruchy srdcového rytmu, ktoré sprevádzajú koronárnu chorobu. Patofyziologické a elektrofyziologické charakteristiky týchto arytmií sú rovnaké ako u pacientov bez DM2T. Významným faktorom zvýšenia kardiovaskulárnej mortality sú komorbidity súvisiace s DM2T, ako napríklad chronické zlyhanie srdca so systolickou alebo diastolickou dysfunkciou ľavej komory. Na ich vzniku, podobne ako na vzniku koronárnej choroby srdca, sa okrem rizík obvyklých u nediabetikov podieľajú aj hyperglykémia, inzulínová rezistencia a následné poškodenie buniek oxidatívnym stresom. To prináša zo sebou vývoj a zhoršenie komorbidít a rizikových faktorov, najmä hypertenzie, dyslipidémie, pro-

inflamačného stavu, aktiváciu koagulácie a trombózy. Máme k dispozícii výsledky experimentálnych a klinicko-epidemiologických prác, ktoré potvrdzujú nepriaznivý vplyv uvedených faktorov na kreovanie, moduláciu a aktiváciu arytmiogénneho substrátu v predsieňovom aj komorovom myokarde. Všetko to vedie k snahe o intenzívnu glykemickú kontrolu aj u diabetikov druhého typu. Prekvapili správy, že intenzívna glykemická kontrola, charakterizovaná normalizáciou glykozylovaného hemoglobínu, nevedie k redukcii KV príhod. Mortalita na náhlu kardiálnu smrť (NKS) dokonca stúpa. Preto sa skúmala koncepcia, podľa ktorej riziko náhlej kardiálnej smrti zvyšujú niektoré antidiabetiká aj hypoglykémia, ktorá je nevyhnutným sprievodným javom tesnej glykemickej kompenzácie [1]. Hypoglykémia môže byť proarytmická viacerými mechanizmami: zmeneným napätím sympatiku a parasympatiku počas hypoglykémie, predĺžením intervalu QT, hypokalémiou, uvoľnením katecholamínov. Uvádza sa priamy vplyv nízkej glykémie na káliový kanál IKr s následným predĺžením repolarizá-

cie myocytov a arytmogenézou [2]. Počas hypoglykémie sa dominantne zvyšuje výskyt bradykardií. Podľa štúdie Sheridana hypoglykémia zvyšuje riziko bradykardie 10-krát [3]. Hypoglykémia zvyšuje aj počet komorových extrasystol, najmä počas nočnej hypoglykémie. Predpokladaný mechanizmus, ktorým hypoglykémia indukuje arytmiu u rizikových pacientov, je nasledovný. Počas dňa je dominantnou odpoveďou na hypoglykémiu aktivácia sympatika. Predlžuje sa interval QT, zvyšuje sa srdcová frekvencia. Počas nočnej hypoglykémie sa iniciálne aktivuje sympatikus, potom nasleduje parasymptiková (vágová) odpoveď (schéma). V tomto období majú pacienti bradykardiu a predsieňové ektopické arytmie [4]. Z liekov sa uvádzajú najmä preparáty sulfonylurey, mechanizmom je hypoglykémia [5].

Diabetická kardiomyopatia je výsledkom celého radu patologických procesov vrátane hypertrofie ľavej komory, sekundárnej ischemie a diastolického aj systolického srdcového zlyhania. V pozadí stoja hypertrofia myocytov, oxidatívny stres, bunčná apoptóza, intersticiálna fibróza, porucha kontraktility, mitochondriálna dysfunkcia, prítomnosť glykovaných bielkovín, rast buniek potencovaný hyperinzuleniou. Obe predsieňové sú väčšie, majú väčšiu disperziu vln P, nižšiu voltáž a disperziu vnútropredsieňového vedenia. Zmenená štruktúra a hmota ľavokomorového myokardu je zdrojom komorových arytmií a je substrátom náhlej kardiálnej smrti.

Elektrofyzologický substrát pre predsieňové a komorové arytmie u DM2T je teda komplexný. Zahŕňa v rôznom individuálne odlišnom pomere aterosklerotickú patológiu, hypertenzné zmeny, špecifické zmeny vyvolané diabetom a komorbiditami.

Fibrilácia predsiení

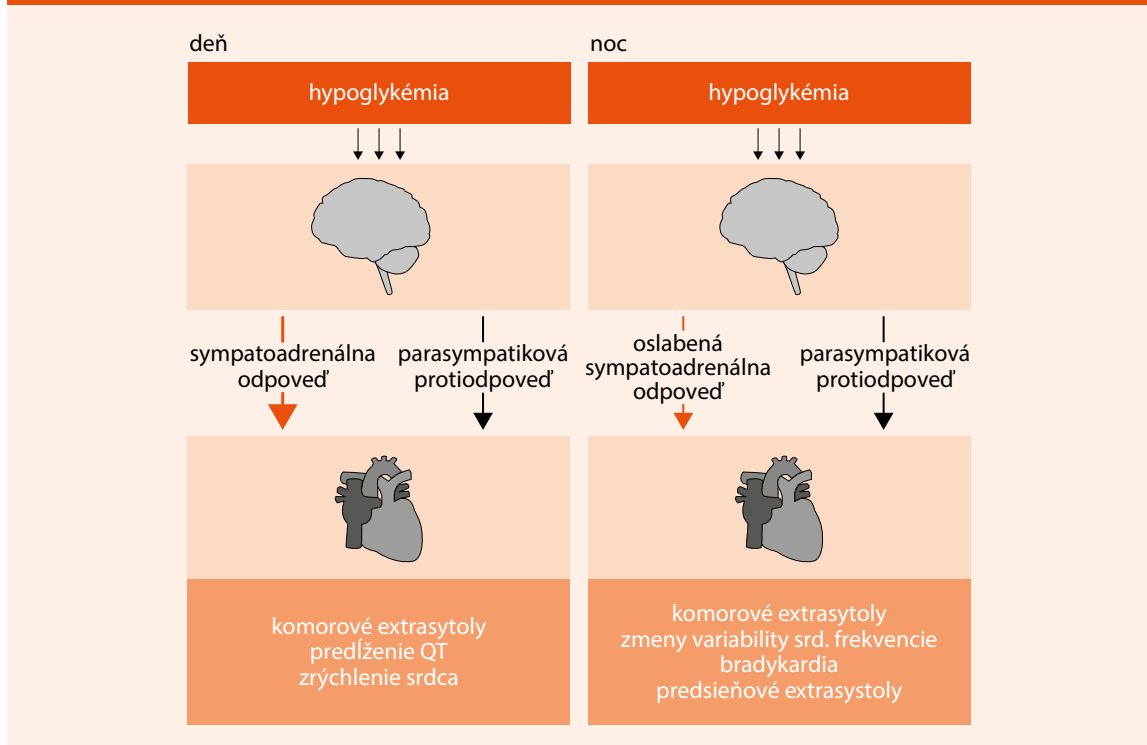
DM2T je často asociovaný so vznikom a progresiou fibrilácie predsiení (FP).

Asi 15 % pacientov s DM2T má FP, pričom DM2T je silnejší prediktor vzniku FP ako artériová hypertenzia [6]. Ak sa u pacientov s DM2T objaví FP, je veľmi pravdepodobné, že nastane aj srdcové zlyhanie [7]. Metaanalýza 7 prospektívnych kohortových štúdií a 4 ďalších štúdií s 1 686 097 pacientmi potvrdila, že DM2T zvyšuje riziko FP o 40 % v porovnaní s nediabetikmi. Ak je DM2T spojený s hypertenziou, riziko FP sa zvyšuje v porovnaní s nediabetikmi 3,3-násobne. Zdá sa, že inzulínová rezistencia, ktorá patofyziologicky spája DM2T a hypertenziu, je významným rizikovým faktorom aj jednou z príčin FP, zvyšuje riziko FP 4,4-násobne. Nevyrovnané glykémie tiež zvyšujú riziko FP, existuje lineárna závislosť medzi hladinou glykozilovaného hemoglobínu a incidenciou FP [8,9].

Epidemiologické práce potvrdzujú, že pacientov s DM2T je potrebné vyšetriť z hľadiska prítomnosti FP.

Jednoznačné príčiny vzniku FP u pacientov s DM2T nie sú známe. Predpokladá sa vplyv elektrickej remo-

Schéma. Predpokladané mechanizmy hypoglykémiou indukovaných arytmií počas dňa a noci u pacientov s DM2T a s KV chorobami alebo s dvoma KV rizikovými faktormi. Spracované podľa [5]



delácie myokardu predsiení, štrukturálnej remodelácie, autonómnej dysfunkcie a inzulínovej rezistencie. V patofyziológii sa predpokladá aj vplyv zápalovej reakcie v predsieňach a mnohopočetné riziká koronárnej aterosklerozy. Na zvieracích modeloch sa potvrdilo, že sympatiková stimulácia, prítomná pri autonómnej dysfunkcii, signifikantne skracuje efektívne refraktérne periódy predsiení. Heterogenita sympatikovej inervácie, prítomná v ľudskom predsieňovom myokarde u DM2T, vedie k heterogénnemu skráteniu refraktérnych periód a môže byť príčinou vzniku FP. Parasympatiková stimulácia tiež zvyšuje incidenciu FP cestou skrátenia refraktérnych periód predsieňového myokardu, pre vznik FP u diabetikov je však heterogenita sympatikovej aktivity v ľudských predsieňach a hrá tiež dôležitú úlohu pri udržiavaní FP. Diabetická kardiomyopatia zvyšuje výskyt FP.

Terapeutické možnosti

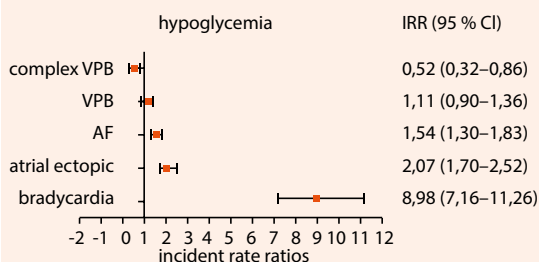
Atriálna štrukturálna remodelácia je proces, v ktorom hrá významnú úlohu angiotenzín II. Látky, ktoré inhibujú systém renín-angiotenzín, sú preto dôležitou súčasťou prevencie FP aj u diabetikov. Znižujú atriálnu fibrózu, spomaľujú štrukturálnu remodeláciu, inhibujú produkciu a urýchľujú degradáciu fibrínových vlákien. Znižujú afterload ľavej predsieni, majú priaznivý vplyv na funkciu draslíkových transmembránových kanálov atriálnych myocytov. Znižujú sympatikovú aktivitu. Sú dôkazy, že inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II majú priaznivý efekt na prevenciu FP. Preto majú byť súčasťou manažmentu FP u diabetikov.

Na prevenciu FP sa tiež využíva antioxidantný účinok perorálnych antidiabetík.

Antiarytmické lieky určené na prevenciu recidív fibrilácie predsiení a nastolenie sínusového rytmu sa riadia rovnakými pravidlami ako u nediabetikov.

Hlavným rizikom FP u diabetikov sú tromboembolické komplikácie, najmä mozgová cievna ischemická príhoda. Preto sa DM2T pokladá za jeden z hlavných rizikových faktorov tromboembolizmu a je súčasťou rizikovej stratifikácie CHA₂DS₂-VASc skórovacieho systému. Každý diabetik, ktorý nemá kontraindikácie, má mať pri FP antikoagulačnú liečbu [10].

Graf. Arytmie počas hypoglykémie u pacientov s DM2T, rizikovými faktormi koronárnej choroby alebo s koronárnou chorobou [13]



Náhla kardiálna smrť

Epidemiologické štúdie ukazujú, že pacienti s DM2T sú vo vyššom riziku náhlej NKS ako nediabetici. Asi 60 % všetkých kardiovaskulárnych úmrtí je u nich náhlych. NKS je prvou manifestáciou ochorenia srdca asi u 55 % mužov a 68 % žien. Väčšina je zapríčinená fibriláciou komôr, ktorá môže sprevádzať akútny koronárny syndróm. Často býva aj bez sprievodnej štrukturálnej poruchy srdca [11,12]. Riziko náhlej kardiálnej smrti po infarkte je u pacientov s DM2T asi 4-krát vyššie ako u pacientov bez DM2T. Najvyššie riziko NKS majú diabetici po infarkte myokardu a s ejekčnou frakciou ľavej komory < 35 % (graf). Títo pacienti sú kandidáti na implantáciu v rámci primárnej prevencie NKS [13]. Joven študoval riziko NKS u skupín diabetikov po infarkte myokardu v závislosti na výške glykémie. Potvrdil, že pacienti s vyššími hodnotami glykémie majú vyššie riziko NKS. Prítomnosť mikrovaskulárnej koronárnej choroby srdca, ženské pohlavie a prítomnosť autonómnej dysfunkcie toto riziko ešte zvyšujú [14,15]. Ako potenciálne rizikové faktory, ktoré zvyšujú riziko NKS u pacientov s DM2T, sa udáva tiež tichá ischemia myokardu, autonómna dysfunkcia, abnormálna repolarizácia, nočná hypoglykémia, hyperkoagulačný stav, diabetická kardiomyopatia a hypoxia s hyperkapniou v súvislosti so súčasnou respiračnou insuficienciou [16,17].

Manažment rizika náhlej kardiálnej smrti

Pre manažment pacientov s DM2T z hľadiska rizika NKS je potrebné používať všetky postupy ako u nediabetikov. Sú to stanovenie rizika NKS, diagnostika a liečba komorbidít podieľajúcich sa na vysokom riziku, farmakologická prevencia aj nefarmakologická primárna a sekundárna prevencia. Pacienti vo vysokom riziku NKS majú mať vyriešené reverzibilné komorbidity a rizikové faktory. Najčastejšie komorbidity zvyšujúce riziko NKS sú koronárna choroba, infarkt myokardu a srdcové zlyhanie. Diabetes mellitus je rizikový faktor pre tieto komorbidity svojimi makrovaskulárnymi a mikrovaskulárnymi komplikáciami, ktoré môžu postihovať elektrický systém srdca, kontrolujúci srdcový rytmus, a tým zvyšovať riziko NKS [12].

Je dobre známe, že v najväčšom riziku NKS sú pacienti s koronárnou chorobou a po infarkte myokardu, preto najväčšia pozornosť sa sústreďuje na koronárnu chorobu. Napriek tomu nemáme štandardné odporúčania na predikciu NKS ani u pacientov s KCHS, ani s inými štrukturálnymi chorobami. NKS je totiž multifaktoriálne podmienená a predikcia individuálneho rizika je ťažká. Z rôznych študovaných rizikových markerov sa ako jediná považuje systolická dysfunkcia ľavej komory. Pokles ejekčnej frakcie pod 35 % významne zvyšuje riziko NKS a indikuje pacientov na primárnu a sekundárnu prevenciu pomocou implantovateľného kardiovertera-defibrilátora. Samotný DM2T, hoci významne zvyšuje riziko NKS, sa za nezávislý prediktor nepovažuje [18].

Kontrola rizikových faktorov nepriamo redukuje incidenciu NKS. Preto spomalenie progresie štrukturálnych

chorôb srdca, najmä KCHS a srdcového zlyhania, je základným spôsobom prevencie NKS. Farmakoterapia spolu s úpravou životosprávy tu má nezastupiteľné miesto. Lieky, ktoré spomaľujú progresiu KV chorôb, vrátane inhibítorov ACE, betablokátorov a antiagregačných liekov, môžu byť užitočné aj pri prevencii NKS. V súčasnosti sa zjednotili názory aj na liečbu betablokátormi: v minulosti vládla nejednota z dôvodov ich nepriaznivých účinkov na glukózový metabolizmus a lipidogram. Všetci pacienti s DM2T s vysokým rizikom NKS s výnimkou kontraindikovaných, majú byť liečení betablokátormi. Majú sa vyberať betablokátoři s vysokou afinitou k beta2-receptorom a betablokátoři s vazodilatačným účinkom bez vnútornej sympatikovej aktivity [19]. Máme dôkazy o priaznivom efekte inhibítorov aldosterónu a o statínoch. Antiarytmické lieky u pacientov vo vysokom riziku NKS zlyhávajú [20]. Nefarmakologická prevencia zahŕňa redukciiu váhy, diétne opatrenia, prestať fajčiť, manažment stresu a pohybovej aktivity.

Implantácia ICD sa indikuje u pacientov s vysokým rizikom NKS v jej primárnej prevencii a u všetkých pacientov v sekundárnej prevencii.

Pre primárnu prevenciu je rozhodujúcim kritériom systolická dysfunkcia ľavej komory s ejekčnou frakciou < 35 %. Pre špecifické ochorenia srdcového svalu a „kanalopatie“ platia rovnaké indikácie ako u nediabetikov [21].

Klinický význam arytmií sprevádzajúcich hypoglykémiiu nie je jasný. Zdá sa, že hypoglykémia má zriedka fatálne následky a ak, postihnutí bývajú ľudia s koronárnou chorobou alebo s viacpočetnými rizikovými faktormi. Preto cieľovú glykémiiu treba u každého diabetika stanoviť individuálne, s ohľadom na kardiovaskulárnú komorbiditu, a vyhnúť sa potenciálnemu riziku fatálnych glykémiiou indukovaných arytmií. Experimentálne práce potvrdzujú, že benigne arytmie, indukované hypoglykémiiou, môžu progredovať do malígnych fatálnych arytmií počas závažnej hypoglykémie [22]. Okrem prevencie hypoglykémie zatiaľ nemáme návody na klinický manažment týchto pacientov.

Literatúra

- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
- Marques JL, George E, Peacey SR et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med* 1997; 14(8): 648–654.
- Chow EYK, Bernjak, Williams S et al. Effect of low glucose on risk of arrhythmia in Type 2 diabetic patients with cardiovascular risk. Poster. *Heart Rhythm Congress* 2012.
- Clark AL, Best CJ, Simon J et al. Even Silent Hypoglycemia Induces Cardiac Arrhythmias. *Diabetes* 2014; 63(5): 1457–1459.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2427–2443.
- Lin Y, Li H, Lan X, et al. Mechanism of and Therapeutic Strategy for Atrial Fibrillation Associated with Diabetes Mellitus. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 209428. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/209428>.
- Aksnes TA, Schmieider RE, Kjeldsen SE et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008; 101(5): 634–638.
- Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009; 373(9665): 739–745.
- Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*. 2009; 32(10): 1851–1856.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33(21): 2719–2747.
- Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P et al. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999; 354(9194): 1968–1969.
- El-Atat FA, McFarlane SI, Sowers JR et al. Sudden cardiac death in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2004; 4(3):187–193.
- Junttila MJ, MD, Barthel P, MD, Myerburg et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010; 7(10): 1396–1403.
- Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD et al. Diabetes, glucose level and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26(20): 2142–2147.
- Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(2): 175–181.
- Jennifer D, Smith, Pharm D. Diabetes and Sudden Cardiac Death. *US Pharmacist* 2013; 38(2): 38–42.
- Gill GV, Woodward A, Casson IF et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52(1): 42–45.
- Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010; 122(22): 2335–2348.
- Das MK, Zipes DP. Antiarrhythmic and nonantiarrhythmic drugs for sudden cardiac death prevention. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 55(5):438–449.
- Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98(21): 2334–2351.
- Hatala R, Kaliská G, Margitfalvi P et al. Odporúčania pre implantáciu ICD v podmienkach klinickej praxe v Slovenskej republike. Odborno-metodický dokument vypracovaný kolektívom autorov z poverenia Slovenskej asociácie srdcových arytmií (SASA) a Pracovnej skupiny pre arytmie a kardiostimuláciu Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS). *Kardiológia pre prax* 2007; 5(S1): 2–7.
- Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS et al. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes* 2013; 62(10):3570–3581.

MUDr. Gabriela Kaliská, CSc., FESC

✉ kaliska.gabriela@suscch.eu

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica

www.suscch.eu

Doručené do redakcie 11. 1. 2015

Prijaté do tlače po recenzii 18. 1. 2015