

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vladan M. Ninković

**PREVALENCIJA I FAKTORI RIZIKA
PRODUŽENOG QT INTERVALA I QT
DISPERZIJE KOD PACIJENATA OBOLELIH
OD DIJABETESA TIP 2**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Vladan M. Ninković

**PREVALENCE AND RISK FACTORS
FOR PROLONGED QT INTERVAL AND
QT DISPERSION IN PATIENTS WITH
TYPE 2 DIABETES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR: Prof. dr Petar Seferović, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: Prof. dr Nebojša Lalić, endokrinolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Siniša Pavlović**, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Arsen Ristić**, kardiolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Svetlana Jelić**, endokrinolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
4. **Prof. dr Aleksandra Jotić**, endokrinolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
5. **Prof. dr Mihailo Matić**, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

Zahvaljujem se:

- *Mentoru i komentoru, prof. dr Petru Seferoviću i prof. dr Nebojši Laliću na podršci i saradnji tokom izrade teze*

- *Dr sci. med. Dejanu Stanojeviću, na mogućnosti da obavljam istraživanje u Specijalnoj bolnici „Merkur“, Vrnjačka Banja*

- *Mojim kolegama doktorima, medicinskim sestrama i laborantima u Specijalnoj bolnici “Merkur”, koji su mi pomagali prilikom izrade teze*

*Najboljem čoveku koga poznajem,
mom bratu Srđanu*

Prevalencija i faktori rizika produženog QT intervala i QT disperzije kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2

Rezime

Uvod. Produženi QT interval je udružen sa malignim srčanim aritmijama i naprasnom smrću. Cilj rada je da se odrede prevalencija produženog QT intervala i QT disperzije i odrede faktori rizika za njihovo nastajanje kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2.

Metod. Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka i obuhvatilo je 501 bolesnika sa dijabetesom tip 2 lečenih u Nacionalnom Edukacionom Centru za Dijabetes "Mercur" u Vrnjačkoj Banji, u periodu od septembra 2011. do decembra 2012. godine. Kod svih bolesnika je snimljen standardni 12-kanalni EKG. Za srčanu frekvenciju korigovani QT interval (QTc) >440 ms i QT disperzija (QTd) >80 ms su smatrani nenormalno produženim. $QTc \geq 500$ ms je smatran "visoko rizičnim" QTc . Prikupljeni su demografski, klinički i laboratorijski podaci. Nezavisni faktori rizika za produženi QTc i QTd su određeni upotrebom logističke regresione analize.

Resultati. Prevalencije $QTc > 440$ ms i $QTd > 80$ ms su bile 44.1 i 3.6 %, respektivno. Prevalencija "visoko rizičnog" $QTc (\geq 500$ ms) je bila samo 2 %. Nezavisni faktori za produženje $QTc > 440$ ms su bili srednja vrednost glukoze ($b = 2.192$, $p < 0.001$), tretman sa preparatima sulfonilureje ($b = 5.198$, $p = 0.027$), ženski pol ($b = 8.844$, $p < 0.001$), i koronarna bolest ($b = 8.636$, $p < 0.001$). Nezavisni faktori rizika za $QTc \geq 500$ ms su bili koronarna bolest ($b = 4.134$, $p < 0.001$) i srednja vrednost glukoze ($b = 1.736$, $p < 0.001$). Nezavisni faktor rizika za produženu QTd je bila samo koronarna bolest ($b = 5.354$, $p < 0.001$).

Zaključak. Iako je prevalencija produženog $QTc > 440$ relativno visoka, prevalencije "visoko rizičnog" $QTc (\geq 500$ ms) i $QTd > 80$ ms su male kod bolesnika sa dijabetesom tip 2. Hiperglikemija i koronarna bolest su snažni faktori rizika "visoko rizičnog" QTc .

Ključne reči: Dijabetes tip 2, EKG, QT interval, QT disperzija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Interna medicina (kardiologija)

Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes

Abstract

Introduction. Prolonged QT interval is associated with malignant cardiac arrhythmias and sudden death. The aims of the present study were to determine the prevalence of prolonged QT interval and QT dispersion and defined their clinical and metabolic predictors in patients with type 2 diabetes.

Method. Cross-sectional study included 501 patients with type 2 diabetes treated at the National Educational Centre and Hospital for Diabetes, “Mercur” Vrnjačka Banja, Serbia, from September 2011 until December 2012. A standard 12-lead electrocardiogram was recorded. QT interval corrected for heart rate (QTc) >440 ms and QT dispersion (QTd) >80 ms were considered abnormally prolonged. QTc ≥ 500 ms was considered a “high-risk” QTc prolongation. Demographic, clinical and laboratory data were collected. Independent risk factors for prolonged QTc and QTd were assessed using logistic regression analysis.

Results. Prevalence of QTc >440 ms and QTd >80 ms were 44.1 and 3.6 %, respectively. Prevalence of high-risk QTc (≥ 500 ms) was 2 % only. Independent risk factors for QTc prolongation >440 ms were mean blood glucose ($b = 2.192$, $p < 0.001$), treatment with sulphonylurea ($b = 5.198$, $p = 0.027$), female gender ($b = 8.844$, $p < 0.001$), and coronary heart disease ($b = 8.636$, $p < 0.001$). Independent risk factors for QTc ≥ 500 ms were coronary heart disease ($b = 4.134$, $p < 0.001$) and mean blood glucose level ($b = 1.736$, $p < 0.001$). The independent risk factor for prolonged QTd was only coronary heart disease ($b = 5.354$, $p < 0.001$).

Conclusions. Although the prevalence of prolonged QTc >440 ms is significant, the prevalence of “high-risk” QTc (≥ 500 ms) and QTd >80 ms is very low in patients with type 2 diabetes. Hyperglycaemia and coronary heart disease are strong predictors of high-risk QTc.

Key words: Type 2 diabetes, ECG, QT interval, QT dispersion

Naučna oblast: Medicine

Uža naučna oblast: Internal medicine (cardiology)

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Urođeni produžetak QT intervala | 4 |
| 1.2. Stečeni produžetak QT intervala | 5 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 9 |
| 3. MATERIJAL I METODE | 10 |
| 3.1. Tip studije, mesto i vreme održavanja | 10 |
| 3.2. Ispitanici | 10 |
| 3.3. Dužina QT intervala i QT disperzija | 11 |
| 3.4. Parametri glikoregulacije | 12 |
| 3.5. Statistička analiza | 13 |
| 4. REZULTATI | 15 |
| 4.1. Deskripcija ispitivane populacije | 15 |
| 4.2. Prevalencija produženog QT intervala i QT disperzije | 16 |
| 4.3. Prediktori produženog QT intervala i QT disperzije- -univarijantna analiza | 16 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4. Prediktori produženog QT intervala i QT disperzije- | |
| -multivarijantna analiza----- | 18 |
| 5. DISKUSIJA----- | 19 |
| 6. ZAKLJUČCI----- | 37 |
| 7. LITERATURA----- | 38 |

1. Uvod

Iznenadna srčana smrt je jedan od najčešćih uzroka mortaliteta u razvijenim zemljama. Uzrok je smrti u oko 50% slučajeva mortaliteta zbog kardiovaskularnih bolesti i u oko 20% slučajeva ukupnog mortaliteta (Myerburg i sar., 1993; Gorgels i sar., 2003).

U opštoj populaciji, iznenadna srčana smrt se obično dešava kod osoba koje prethodno nisu smatrane da su pod rizikom. U najvećem broju slučajeva (80-85%), iznenadna srčana smrt je uzrokovana akutnim ventrikularnim aritmijama (Josephson i Wellens., 2004).

Važan potencijalni uzrok malignih ventrikularnih aritmija je produženje ventrikularne repolarizacije kakva se viđa kod produženog QT intervala. QT interval u površinskom elektrokardiogramu (EKG) reflektuje ukupno trajanje ventrikularne miokardne depolarizacije i repolarizacije. Produženje ventrikularne repolarizacije može rezultirati pojavom rane naknadne depolarizacije (early afterdepolarization) a ova može dovesti do pojave mehanizma re-entry i fatalnih ventrikularnih aritmija, pre svega torsade de pointes (Al-Khatib i sar., 2003; Yap i Camm., 2003).

QT interval je jedan od najkontroverznijih i najmanje razumljivih karakteristika površinskog elektrokardiograma. Mala amplituda T talasa i U talasi uzrokuju teškoće u njegovom merenju. Zavisnost od srčane frekvencije i nivoa kateholamina otežavaju definiciju normalnih vrednosti. Ipak, produženje QT intervala je klinički upotrebljivo. Njegovo produženje je očigledno povezano sa aritmogenim rizikom u pojedinim stanjima, npr. u stanjima predoziranja lekovima, u slučaju urođenog long QT sindroma, ili kod preživelih nakon akutnog infarkta miokarda (Schwartz i Wolf, 1978).

Takođe, od značaja je i homogenost ventrikularne repolarizacije. QT disperzija (QTd) reprezentuje neuniformnost regionalne miokardne repolarizacije i predstavljena je razlikama u trajanju QT intervala između različitih EKG odvođa. Produžena QT disperzija je široko prihvaćena kao osnova za nastanak ozbiljnih ventrikularnih aritmija (Kuo i sar., 1983).

Homogenost repolarizacije ventrikularnog miokardijuma deluje protektivno protiv malignih ventrikularnih aritmija, dok disperzija vremena repolarizacije je aritmogena (Day i sar., 1990).

Očigledno je da i produženi QT interval i QT disperzija (heterogenost oporavka ekscitabilnosti) formiraju substrat za razvoj malignih ventrikularnih aritmija.

Ova zapažanja leže u osnovi studija koje su pokazale da su produženi QT interval i QT disperzija prediktori kardiovaskularnog mortaliteta i ukupnog mortaliteta kod bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda, bolesnika sa srčanom slabošću, bolesnika sa dijabetesom tip 1 i 2, bolesnika sa idiopatskim long QT sindromom, kao i u populaciji zdravih osoba (Schwartz i Wolf, 1978; Schouten i sar., 1991; Barr i sar., 1994; Elming i sar., 1998; Naas i sar., 1998; Rossing i sar., 2001; Ziegler i sar., 2008).

Električna aktivnost srca je posredovana kanalima koji regulišu tok jona u i izvan kardiomiocita. Unutar miocita depolarizirajuća struja, u glavnom posredovana Na i Ca kanalima, rezultuje normalnom depolarizacijom, a izvan miocita repolarizirajuća struja, u glavnom posredovana putem K kanala, rezultira repolarizacijom (Figura 1). Disfunkcija jonskih kanala može dovesti do intraćelijskog viška pozitivno nabijenih jona, bilo neadekvatnim efluksom kalijumovih jona, ili preteranim influskom natrijumovih jona. Intracelularni višak pozitivno nabijenih jona produžava ventrikularnu repolarizaciju i rezultuje produženjem QT intervala u površinskom EKG-u (Viskin, 1999).

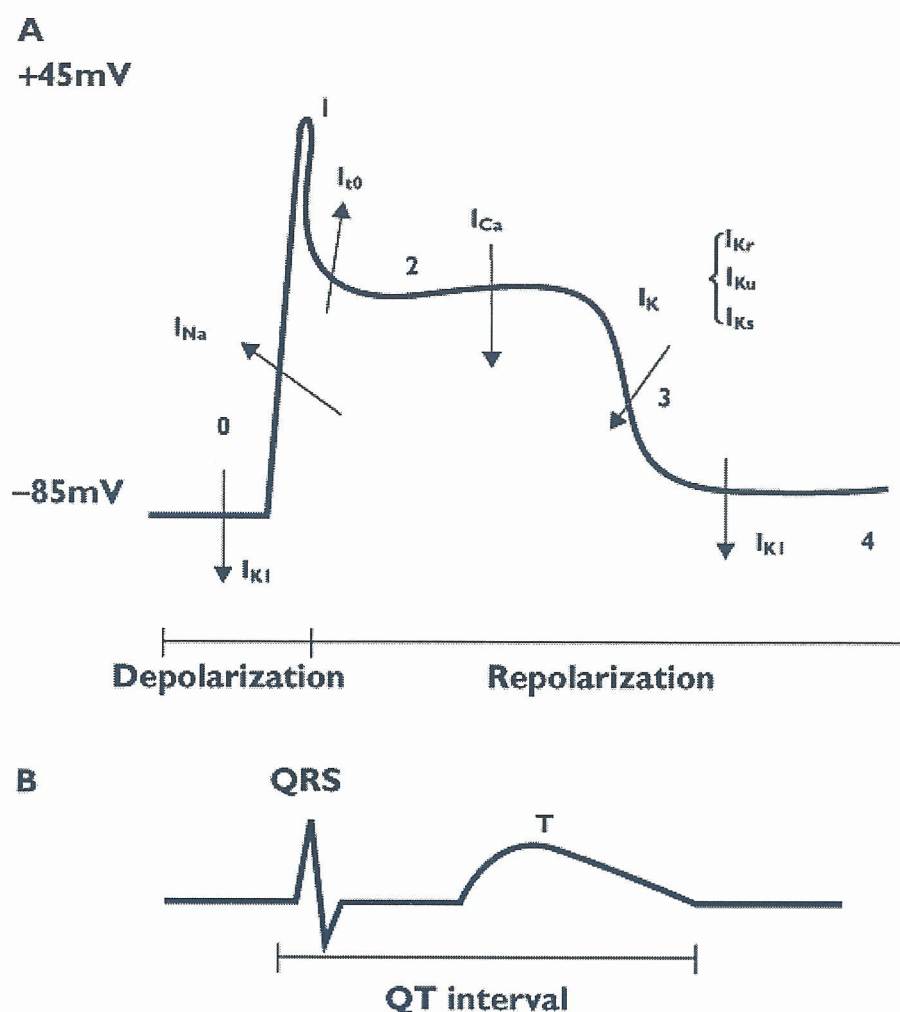


Figura 1. Srčani akcioni potencijal . A) akcioni potencijal sa 5 faza srčane depolarizacije i repolarizacije i smerom struje jona u toku aktivacije različitih jonskih kanala; B) EKG. Faza 0: Brza depolarizacija je uzrokovana sa velikom strujom natrijumovih jona unutar miocita (I_{Na}). Repolarizacija se sastoji od tri faze[1–3]: Faza 1: Faza brze repolarizacije je uzrokovana inaktivacijom I_{Na} i prolaznim efluksom kalijumovih jona (I_{t0}); Faza 2: Plato faza, rezultat je balansa između influksa kalcijumovih jona kroz l-tip kalcijumskih kanala (I_{Ca}) i repolarizirajuće kalijumove struje izvan miocita (I_K); Faza 3: Faza kasne repolarizacije rezultat je efluksa kalijumovih jona (I_{Kr} , I_{Ku} , I_{Ks}). Faza 4: Potencijal mirovanja se održava sa ispravljačkom (rectifier) kalijumovom strujom unutar miocita (I_{K1}). I_{Ca} = kalcijumova struja; I_K = kalijumova struja; I_{K1} = unutar miocita ispravljačka kalijumova struja; I_{Na} = depolarizirajuća natrijumova struja; I_{t0} = prolazna kalijumova struja izvan miocita; I_{Kr} = brzo aktivirajuća odložena ispravljačka kalijumova struja; I_{Ks} = sporo aktivirajuća odložena ispravljačka kalijumova struja; I_{Ku} = ultra brza aktivirajuća odložena ispravljačka kalijumova struja. Izvor: Titier, 2005.

Faktori rizika za produženje QT intervala mogu se podeliti u 2 glavne kategorije, urođene i stečene abnormalnosti, mada repolarizacione smetnje često zahtevaju dodatne interakcije gena i faktora sredine (Al-Khatib i sar., 2003).

1.1 Urođeni produžetak QT intervala

Urođeni produžetak QT intervala, long QT syndrom (LQTS) je nasledna bolest koja se karakteriše produženom miokardnom ventrikularnom repolarizacijom i manifestuje se produženjem QT intervala u površinskom EKG-u, sinkopalnim epizodama, malignim ventrikularnim tahikardijama i ventrikularnom fibrilacijom. Procenjuje se da je prevalenca LQTS otprilike 1 u 2000-2500 živorođenje dece. Autozomno dominantno nasledni LQTS (Romano-Ward sindrom) je daleko češći nego autozomno recesivni LQTS koji je udružen sa gluvoćom (Jervell i Lange-Nielsen sindrom). Najveći broj pacijenata sa LQTS je asimptomatski i otkriva se slučajno pri snimanju EKG-a, na osnovu porodične anamneze o iznenadnoj srčanoj smrti, ili nakon preživljavanja sinkope zbog maligne ventrikularne aritmije. LQTS je genetski i fenotipski heterogen; do danas je indetifikovano 11 podtipova Romano-Ward sindroma i 2 podtipa Jervell i Lange-Nielsen sindroma (Lehnart i sar., 2007).

Najzastupljeniji dominantno nasledni poremećaji su LQT1 i LQT2, nastaju zbog mutacija kalijumovih kanala, i LQT3 zbog mutacija natrijumovih kanala. Okidač za najveći broj epizoda aritmije kod LQT1 je fizički napor ili stres, za LQT2 emocionalni stres, odnosno akustični stimuli, dok se najveći broj epizoda aritmije kod LQT3 javlja u miru i snu. Iako je broj epizoda veći kod LQT1 i LQT2, rizik od fatalnih srčanih događaja je veći kod LQT3 (Zareba i sar., 1998).

Prognoza nelečenih bolesnika je veoma loša: procena je da oko 20% nelečenih bolesnika koji su imali sinkopu umre unutar 1 godine i 50% unutar 10 godina (Roberts, 2006).

1.2. Stečeni produžetak QT intervala

Postoji više faktora koji predisponiraju na produžetak QT intervala, uključujući godine života, hipertrofiju leve komore, miokardnu ishemiju, srčanu slabost, hipertenziju, diabetes mellitus, povećanu koncentraciju tireoidnih hormona, nisku srčana frekvenciju, i elektrolitske poremećaje (pre svih hipokaliemiju i hipomagnezemiju) (Al-Khatib i sar., 2003; Davey i sar., 2000; Brown i sar., 2001; Passino i sar., 2004; van Noord i sar., 2008).

Važan potencijalni uzrok potencijalno fatalnog produžetka QT intervala u dijabetesu je hipoglikemija. U strogo kontrolisanim eksperimentalnim uslovima, Robinson i sar. (2003) su kod nedijabetesnih ispitanika našli značajno povećanje, za srčanu frekvenciju korigovanog QT intervala (QTc) za 67 ms u odnosu na bazalne uslove u toku hiperinsulinemijskog hipoglikemijskog klampa, dok nije bilo promena QTc u toku euglikemijskog klampa. Produženje QTc je bilo praćeno značajno povećanom koncentracijom epinefrina u serumu i bilo je jednako i u grupi u kojoj je koncentracija kalijuma održavana infuzijom kalijuma, i nezavisno od koncentracije insulina u serumu, sugerišući da je produženje QTc direktna posledica efekta povećane koncentracije kateholamina u toku hipoglikemije na QT interval, verovatno uticajem na jonske kanale miocita. Tome u prilog ide i činjenica da nije bilo produženja QT intervala u grupi ispitanika pretretiranih sa b-blokatorom Atenolol-om.

Međutim, jedan od najčešćih uzroka stečenog produžetka QT intervala je upotreba specifičnih lekova. U poslednjih 20-ak g. jedan od čestih uzroka povlačenja sa tržišta pojedinih lekova je produženje QT intervala (Lasser i sar., 2002; De Ponti i sar., 2002).

Veći broj antipisotičnih, antialergijskih, antiinfektivnih i gastrointestinalnih lekova je povučen iz upotrebe zbog njihove sposobnosti produženja repolarizacije odnosno QT intervala sa mogućnošću pojave torsade de pointes (Tabela 1).

Tabela 1. Lekovi koji mogu da izazovu torsade de pointes

| |
|---|
| <i>Antiarritmici</i> Amiodarone Disopyramide Dofetilide Ibutilide Procainamide Quinidine Sotalol |
| <i>Antihistaminici</i> Astemizole Terfanidine |
| <i>Antiinfektivni</i> Clarithromycin Erythromycin Pentamidine Sparfloxacin |
| <i>Antimalarici</i> Chloroquine Halofantrine |
| <i>Antipsihotici</i> Chlorpromazine Haloperidol Mesoridazine Pimozide Thloridazone |
| <i>Gastro-intestinalni lekovi</i> Cisapride Domperidone |
| <i>Opiatni agonisti</i> Levomethadyl Methadone |
| <i>Ostali</i> Arsenic trioxide Bepridil Droperidol Probuco |

Izvor: <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>

Praktično, svi lekovi koji prolongiraju QT interval deluju tako što blokiraju hERG gen (KCNH2) koji kodira protein, alfa-subjedinicu kalijumovih jonskih kanala (Figura 2). hERG protein formira najveći deo ovih kanala, koji su poznati i kao brza odložena ispravljачka struja (I_{Kr}) („rapid delayed rectifier current“), i koji odvede jon kalijuma iz srčanih mišićnih ćelija što je od kritične važnosti za repolarizaciju, odnosno pravovremni povratak u stanje mirovanja u toku srčanog akcionog potencijala (Figura 1).

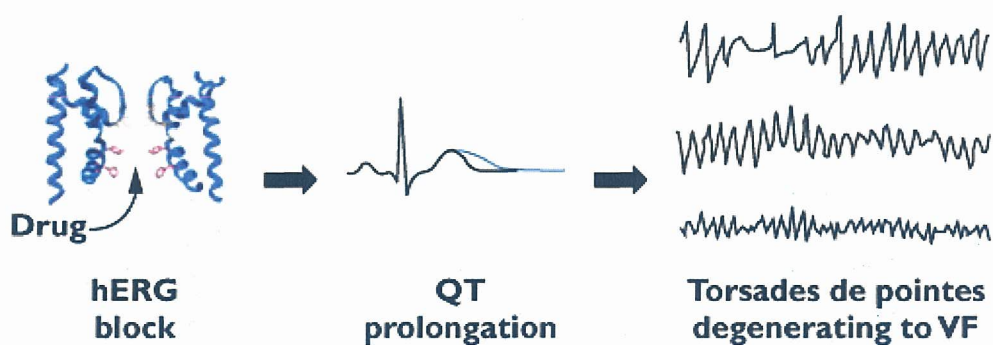


Figura 2.

Mehanizam iznenadne srčane smrti zbog hERG blokade. Blokada hERG kanala lekom (levo) može rezultirati sa produženjem QT intervala (sredina) i sa torsade de pointes i ventrikularnom fibrilacijom (desno). Izvor: Roden, 2005.

Veliki broj klinički uspešnih lekova imaju tendenciju da blokiraju hERG, sa posledničnim rizikom iznenadne srčane smrti kao nus pojave, što čini da je inhibicija hERG važan “antitarget” koji treba izbegavati u toku razvoja lekova.

Među epidemiološkim studijama, odnosno studijama preseka, koje su istraživale povezanost demografskih, kliničkih i metaboličkih varijabli sa poremećajima repolarizacije kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2, izdvajaju se 2 studije; prva je studija italijanskih istraživača, Veglia i saradnika iz 2002 g. Studija je uključila preko 1350 bolesnika sa srednjom dužinom trajanja dijabetesa oko 8 g. Nezavisni faktor rizika za produženi, za srčanu frekvenciju korigovani QT interval, i produženu QT disperziju bila je samo koronarna bolest. Nije nađena povezanost između repolarizacionih smetnji i HbA1c, te je zaključeno da ne postoji povezanost repolarizacionih smetnji i srednjeg nivoa glukoze, uz ogradu da nije isključen uticaj metabolizma glukoze na poremećaj QT intervala u dijabetesu, s obzirom da nije određivan trenutni nivo glukoze u krvi u toku snimanja EKG-a.

Druga studija je kineskih istraživača iz 2012 g, značajna je po svojoj veličini, uključila je preko 3150 ambulantnih bolesnika sa dijabetesom tip 2 (Xiang i sar., 2012). Nezavisni faktori rizika za produžetak QTc intervala prema ovoj studiji su, mala telesna težina, veliki obim struka, visok dijastolni krvni pritisak, povišena vrednost postprandijalne glukoze, visok nivo serumskog insulina našte i mikroalbuminurija. Zanimljivo je da studija nije testirala uticaj koronarne bolesti na QT interval u dijabetesu, ne navodeći kriterijume za isključenje koronarne bolesti u ovako velikoj populaciji bolesnika. Osim toga, prosečno trajanje dijabetesa u ovoj studiji je bilo samo oko 3 g.

2. Ciljevi istraživanja

- Odrediti prevalenciju produženog QTc intervala, $QTc > 440$ ms, i faktore rizika za njegovo nastajanje kod bolesnika sa dijabetesom tip 2.
- Odrediti prevalenciju visoko rizično produženog QTc intervala, $QTc \geq 500$ ms, i faktore rizika za njegovo nastatanje kod bolesnika sa dijabetesom tip 2.
- Odrediti prevalenciju patološke QT disperzije, $QTd > 80$ ms, i faktore rizika za njeno nastajanje kod bolesnika sa dijabetesom tip 2.

Ciljevi ove studije su određivanje prevalencije produženog QT intervala i QT disperzije u populaciji bolesnika sa dijabetesom tip 2 i njihove povezanosti sa kliničkim i metaboličkim parametrima, sa posebnim naglaskom na koronarnu bolest, parametre glikemijske kontrole i tip tretmana dijabetesa.

3. Materijal i metode

3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Istraživanje je po tipu studije preseka u celosti sprovedeno u Nacionalnom Edukacionom Centru za Dijabetes, „Merkur“, Vrnjačka Banja, od septembra 2011 g. do kraja 2012 g.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

3.2. Ispitanici

U studiju je uključen ukupno 501 bolesnik oboleo od dijabetesa tip 2 (277 muškaraca). Srednja starost (SD) je bila 60.4 (8.1) godina, srednje trajanje dijabetesa (SD) je bilo 9.9 (6.8) godina.

Analizirani su bazalni demografski, klinički i laboratorijski podaci i to: godine života, pol, trajanje dijabetesa, body mass index, sistolni i dijastolni krvni pritisak, prisustvo koronarne bolesti, moždani udar, prisustvo dijabetesne retinopatije, prisustvo dijabetesne polineuropatije, terapija dijabetesa (metformin, sulfonilureja, insulin), glukoza našte, srednja postprandijalna glukoza, srednji nivo glukoze, MAGE, HbA1c, ukupni holesterol, trigliceridi i procenjena jačina glomerularne filtracije.

Tip 2 dijabetesa je definisan kao dijagnoza postavljena posle 39-e g. života uz odsustvo potrebe za insulinom unutar prve godine od postavljanja dijagnoze. Hipertenzija je definisana kao sistolni krvni pritisak >140 mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak >90 mmHg u toku ≥ 2 merenja ili aktuelna antihipertenzivna terapija. Distalna simetrična neuropatija je dijagnostikovana na osnovu nalaza EMNG-a ili postojanja odgovarajućih simptoma i znakova uključujući određivanje vibracionog percepcionog praga. Koronarna bolest je definisana kao postojanje anamneze prethodnog infarkta miokarda, nestabilne angine pectoris, aorto-koronarnog by-pass-a, perkutane koronarne intervencije,

pozitivnog nalaza na koronarografiji, pozitivnog EKG stres-testa, tipične angine u naporu ili Minnesota kod-a 1.1 ili 1.2 u EKG-u (Prineas i sar., 1982).

Procenjena jačina glomerularne filtracije (eGFR) je izračunata na osnovu serumskog nivoa kreatinina koristeći MDRD formulu (Levey i sar., 1999).

Svi pacijenti su bez kliničkih znakova postojanja kardiovaskularne autonomne neuropatije (pre svega ortostatske hipotenzije). Iz studije su isključeni bolesnici sa EKG znacima za hipertrofiju miokarda, blokom grane, kao i pacijenti na tretmanu sa lekovima za koje je poznato da imaju uticaj na QT interval, pre svega antiaritmicima klase I i III, digitalisom, kao i antidepresivima.

3.3. Dužina QT intervala i QT disperzija

U standardnom EKG-u, snimljenom u ležećem položaju, RR i QT interval su mereni od strane 2 nezavisna ispitivača koji nisu bili upoznati sa drugim podacima, koristeći ruler i lupu. QT interval je meren od početka QRS kompleksa do kraja T talasa, u preseku sa izoelektričnom linijom (Ward i sar., 1988).

U slučaju postojanja U talasa, QT je meren do najniže tačke krive između T talasa i U talasa (Priori i sar., 1994). QT korigovan za dužinu prethodnog ciklusa (QTc) je dobijen pomoću Bazett-ove formule: $QTc = QT / \sqrt{RR}(\text{sec})$ (Bazett, 1920). (Figura 3).

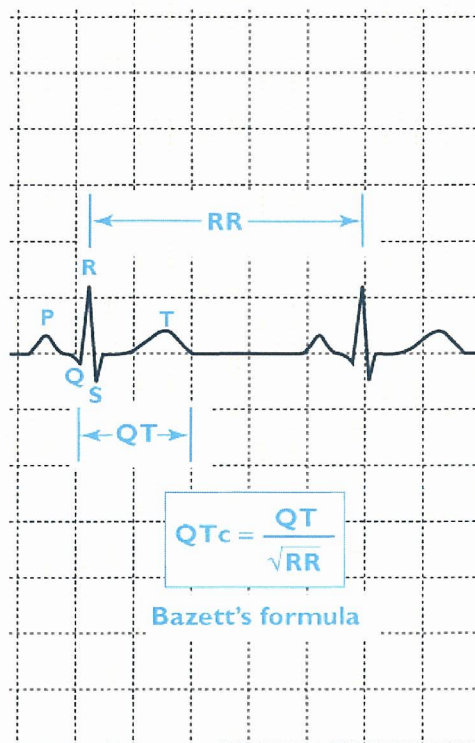


Figura 3. Korigovani QT interval upotrebom Bazzet-ove formule. Izvor: Al-Khatib, 2003.

QTc je srednja vrednost QTc iz 5 konsektivnih ciklusa u odvodu V5. QTc>440 ms je smatran nenormalno produženim. RR i QT interval su mereni i u 3 konsektivna ciklusa u svakom od 6 torakalnih odvoda. QT disperzija (QTd) je izračunata kao razlika između maksimalnog i minimalnog QTc u bilo kojem torakalnom odvodu. QTd>80 milisekundi je smatrana za nenormalno produženu (Priori i sar., 1994).

Za svakog pacijenta vrednosti QTc i QTd predstavljaju srednje vrednosti dobijene od 2 ispitivača. Snimanje EKG-a je vršeno istoga dana kada i određivanje dnevnog profila glikemija.

3.4. Parametri glikoregulacije

Nakon hospitalizacije, bolesnici su stavljeni na dijetetski režim ishrane. Za svakog pacijenta kalorijski unos je proračunat na osnovu idealne telesne težine (ITT) i procene

dnevne kalorijske potrošnje (25-30 kcal/ITT). Aproximativni sastav obroka je-ugljeni hidrati 60%, proteini 20%, masti 20%. Obroci su uzimani u 7:30 h., 12:00 h. i 18:00 h. Drugog dana od prijema, kod svakog bolesnika je određen dnevni profil glikemija; kod bolesnika na terapiji sa OAD dnevni profil se sastoji iz 6 vrednosti glikemija i to pre svakog glavnog obroka (7:30 h., 12:00 h. i 18:00 h.) i 2h nakon glavnih obroka (u 10:00 h., 14:30 h. i 20:30 h.). Kod bolesnika koji primaju insulin, dnevni profil glikemija sadrži 2 dodatne vrednosti; u 24:00 h i 03:00 h, ukupno 8 vrednosti. Iz analize su isključeni bolesnici sa hipoglikemijskim vrednostima u dnevnom profilu glikemija, zbog eventualnog uticaja refleksne simpatičke stimulacije na dužinu QT intervala. Kao hipoglikemijske vrednosti arbitrarno su uzete vrednosti glikemija $<3,9$ mmol/L (70 mg/dL).

Koncentracija glukoze u plazmi je merena metodom heksokinaze koristeći analyzer "EKF Diagnostics", Nemačka. Od parametara glikoregulacije korišćeni su: jutarnja glikemija, srednja postprandijalna vrednost glikemija, srednja vrednost glikemije, srednja vrednost glukoze oscilacije (MAGE-Mean Amplitude of Glycemic Excursion) i glikozirani hemoglobin A1c (HbA1c). Za procenu glikemijskih fluktuacija u toku dana, korišćen je MAGE, opisan od strane Service-a i saradnika (Service i sar., 1970). Dobija se izračunavanjem aritmetičke sredine apsolutnih razlika susednih pikova i niskih vrednosti glikemija u dnevnom profilu glikemija pri čemu u proračun ulaze samo razlike $>1SD$ srednje vrednosti glikemije. Ovaj parametar, nezavistan od srednje vrednosti glikemija, dizajniran je tako da procenjuje samo velike oscilacije u dnevnom profilu glikemija i isključuje minorne. Dobro je valorizovana signifikantna korelacija profila glikemijske kontrole dobijenih modelom diskontinuiranog uzorkovanja i modelom kontinuiranog subkutanog monitoringa glukoze (Monnier i sar., 2003).

3.5. Statistička analiza

Statistička analiza je urađena upotrebom programa SPSS, verzija 21.0 (SPSS inc. Čikago, Illinois, USA). Pre same statističke analize i izbora odgovarajućih statističkih metoda, svi rezultati bolesnika su podvrgnuti testovima provere ekstremnih vrednosti kao što su test Z-distribucija i Mahalanobis distance test. Koriscenjem granicnih vrednosti

definisanih ovim testovima, identifikovane ekstremne vrednosti su anulirane iz baze podataka a samim tim iz dalje statističke analize. Normalnost distribucije podataka je procenjena upotrebom Kolmogorov-Smirnov testa. Razlike u kliničkim karakteristikama pacijenata između grupa podeljnih prema vrednostima trajanja QTc intervala (≤ 440 ili >440 ms) i QT disperzije (≤ 80 ili >80 ms) su utvrđene korišćenjem nezavisnog T-testa za kontinuirane varijable; rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD). Razlike u kategorijalnim varijablama su procenjene upotrebom χ -kvadrat testa. Za procenu varijabli koji su nezavisni prediktori produženog QT intervala i QT disperzije, korišćena je logistička regresiona analiza. Varijable koje su ušle u inicijalni model bile su godine života, pol, trajanje dijabetesa, body-mass index, sistolni i dijastolni krvni pritisak, koronarna bolest srca, moždani udar, retinopatija, polineuropatija, terapija dijabetesa (insulin, sulfonilureja, metformin), HbA1c, glukoza našte, srednja postprandijalna glukoza, srednja vrednost glukoze, MAGE, ukupni holesterol, trigliceridi, i procenjena jačina glomerularne filtracije. Kliničke varijable koje su statistički značajno korelirale sa QTc i QTd su uzete u razmatranje i unete u završni model multivarijantne analize. Statistička značajnost je postojala ako je $p < 0.05$.

4. Rezultati

4.1. Deskripcija ispitivane populacije

Demografski, klinički i metabolički podaci ispitanika prikazani su u tabeli 2.

Tabela 2. Demografske, kliničke i metaboličke karakteristike ispitanika

| | |
|---|--------------|
| Ukupan broj pacijenata | 501 |
| Pol (muškarci/žene) | 277/224 |
| Starost (godine) | 60.4 ± 8.1 |
| Trajanje dijabetesa (godine) | 9.9 ± 6.9 |
| Body mass index (kg/m ²) | 30.4 ± 4.8 |
| Sistolni krvni pritisak (mmHg) | 136.7 ± 48.7 |
| Dijastolni krvni pritisak (mmHg) | 80.8 ± 7.0 |
| Koronarna bolest srca (%) | 22.9 |
| Moždani udar (%) | 6.8 |
| Retinopatija (%) | 47.5 |
| Polineuropatija (%) | 74.5 |
| Metformin (%) | 77.2 |
| Sulfonilureja (%) | 38.5 |
| Insulin (%) | 69.1 |
| Glikemija našte (mmol/l) | 8.9 ± 2.9 |
| Srednja vrednost postprandijalne glukoze (mmol/l) | 10.4 ± 3.5 |
| Srednja vrednost glukoze (mmol/l) | 9.3 ± 3.0 |
| MAGE (mmol/l) | 4.1 ± 2.1 |
| HbA1c (%) | 8.1 ± 1.4 |
| Ukupni holesterol (mmol/l) | 5.8 ± 1.5 |
| Trigliceridi (mmol/l) | 2.1 ± 1.6 |
| eGFR (ml/min/1.73 m ²) | 96.4 ± 22.7 |

MAGE (mean amplitude of glycaemic excursion)-srednja vrednost glukoze oscilacije
eGFR (estimated glomerular filtration rate)-procenjena jačina glomerularne filtracije

4.2. Prevalencija produženog QTc intervala i QT dispeziije

Prevalencija produženog QTc intervala i QT dispeziije kod bolesnika sa tip 2 dijabetesom je bila 44.1% i 3.6% respektivno. Dodatno, 2 % bolesnika je imalo QTc interval ≥ 500 ms. Na trajanje QTc intervala i QT dispeziije uticao je pol, pri čemu je kod bolesnika ženskog pola značajno češća pojava produženog QT intervala ($i > 440$ i ≥ 500 ms) nego kod muškaraca (54.5 vs 35.7 %, i 3.5 vs 0.7 %, $p < 0.05$) kao i češće zastupljena patološka QT dispeziija (4.5 vs 2.9 %, $p < 0.05$; Tabela 3).

Tabela 3. Prevalencija produženog QTc intervala i QT dispeziije kod bolesnika sa tip 2 dijabetesom

| | Muškarci (n = 277) | Žene (n = 224) | Ukupno (n = 501) |
|---|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Produženi QTc interval (>440 ms) | 35.7 (28.2–39.1) | 54.5 (46.0–61.2)* | 44.1 (39.6–52.4) |
| Produženi QTc interval (≥ 500 ms) | 0.7 (0.4–1.1) | 3.5 (2.7–4.6)* | 2.0 (1.6–2.4) |
| Patološka QT dispeziija (>80 ms) | 2.9 (2.3–3.3) | 4.5 (3.7–5.1)* | 3.6 (3.0–4.1) |

Vrednosti su date kao % (95 % CI)

QTc-QT interval korigovan za srčanu frekvenciju, CI interval poverenja

* Značajno veće nego kod muškaraca ($p < 0.05$)

4.3. Prediktori produženog QT intervala i QT dispeziije-univarijantna analiza

Bolesnici sa produženim QTc intervalom su značajno stariji ($p < 0.02$), imaju veći body-mass index ($p < 0.01$), i veću prevalenciju koronarne bolesti, ($p < 0.01$), retinopatije ($p < 0.01$), polineuropatije ($p < 0.01$), i češću upotrebu preparata sulfonilureje ($p < 0.01$; Tabela 4). Sve mere metaboličke kontrole dijabetesa, odnosno HbA1c, glukoza našte, dnevna fluktuacija glukoze (MAGE), srednja vrednost glukoze, srednja vrednost postprandijalne glukoze i trigliceridi, značajno su veći kod bolesnika sa QTc intervalom > 440 ms ($p < 0.05$; Tabela 4). Bolesnici sa produženom QTd su značajno stariji i imaju veću prevalenciju koronarne bolesti.

Tabela 4. Demografske, kliničke i metaboličke karakteristike bolesnika sa tip 2 dijabetesom u odnosu na trajanje QT intervala i QT disperzije

| | QTc trajanje | | | QT disperzija | | |
|---|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|
| | <440 ms | >440 ms | <i>P</i> | <80 ms | >80 ms | <i>P</i> |
| | (<i>n</i> = 280) | (<i>n</i> = 221) | | (<i>n</i> = 483) | (<i>n</i> = 18) | |
| Starost (godine) | 59.6 ± 8.0 | 61.4 ± 8.1 | 0.017 | 60.2 ± 8.1 | 64.8 ± 7.7 | 0.023 |
| Trajanje dijabetesa (godine) | 9.5 ± 6.8 | 10.3 ± 6.7 | 0.205 | 9.8 ± 6.5 | 11.5 ± 6.4 | 0.298 |
| Body-mass index (kg/m ²) | 29.9 ± 4.5 | 31.1 ± 5.2 | 0.005 | 30.4 ± 4.9 | 30.3 ± 3.7 | 0.921 |
| Sistolni krvni pritisak (mmHg) | 135.9 ± 63.2 | 137.6 ± 17.3 | 0.665 | 136.8 ± 49.5 | 133.6 ± 17.1 | 0.497 |
| Diastolni krvni pritisak (mmHg) | 80.4 ± 6.5 | 81.4 ± 7.6 | 0.140 | 80.9 ± 7.0 | 79.4 ± 6.6 | 0.379 |
| Koronarna bolest (%) | 15.4 | 33.1 | <0.001 | 21.3 | 66.7 | 0.001 |
| Moždani udar (%) | 5.1 | 7.7 | 0.520 | 5.6 | 5.3 | 0.969 |
| Retinopatija (%) | 35.4 | 57.6 | 0.002 | 32.5 | 38.4 | 0.815 |
| Polineuropatija (%) | 68.6 | 80.1 | 0.005 | 72.7 | 77.5 | 0.699 |
| Metformin (%) | 77.5 | 76.9 | 0.879 | 77.2 | 77.9 | 0.985 |
| Sulfonilureja (%) | 33.2 | 45.2 | 0.006 | 38.3 | 44.9 | 0.622 |
| Insulin (%) | 71.1 | 66.5 | 0.277 | 68.9 | 72.4 | 0.770 |
| Glukoza našte (mmol/l) | 8.3 ± 2.3 | 9.6 ± 3.3 | <0.001 | 8.9 ± 2.9 | 8.3 ± 2.1 | 0.305 |
| Srednja postprandijalna vrednost glukoze (mmol/l) | 9.5 ± 2.7 | 11.5 ± 4.1 | <0.001 | 10.4 ± 3.5 | 10.5 ± 2.9 | 0.814 |
| Srednja vrednost glukoze (mmol/l) | 8.5 ± 2.2 | 10.3 ± 3.6 | <0.001 | 9.2 ± 3.1 | 9.5 ± 2.7 | 0.741 |
| MAGE (mmol/l) | 3.8 ± 1.8 | 4.4 ± 2.3 | 0.004 | 4.1 ± 2.0 | 4.9 ± 2.8 | 0.267 |
| HbA1c (%) | 7.9 ± 1.3 | 8.3 ± 1.4 | 0.001 | 8.1 ± 1.4 | 8.0 ± 1.0 | 0.822 |
| Ukupni holesterol (mmol/l) | 5.6 ± 1.6 | 5.7 ± 1.4 | 0.706 | 5.7 ± 1.5 | 4.9 ± 1.1 | 0.380 |
| Trigliceridi (mmol/l) | 2.0 ± 1.0 | 2.3 ± 2.1 | 0.022 | 2.1 ± 1.6 | 2.0 ± 0.7 | 0.605 |
| eGFR (ml/min/1.73 m ²) | 94.9 ± 24.6 | 98.2 ± 30.9 | 0.461 | 97.1 ± 20.0 | 75.7 ± 44.5 | 0.346 |

p < 0.05 označava statističku značajnost. *MAGE*-srednja amplituda glukozne oscilacije. *eGFR*-procenjena vrednost glomerularne filtracije.

Postojala je značajna, umerena povezanost između trajanja QTc intervala i QTc disperzije ($r = 0.36$, $p < 0.001$). Istovremeno, 50 % bolesnika sa normalnom QT disperzijom (< 80 ms) pokazivalo je produženi QTc interval duration (> 440 ms).

4.4. Prediktori produženog QT intervala i QT disperzije-multivarijantna analiza

U multivarijantnoj logističnoj regresionoj analizi, nakon podešavanja za godine i pol bolesnika, nezavisni pokazatelji produženog QTc > 440 ms su bili srednja vrednost glukoze ($\beta = 2.192$, $p < 0.001$), ženski pol ($\beta = 8.844$, $p < 0.001$), koronarna bolest srca ($\beta = 8.636$, $p = 0.001$), i tretman sa preparatom sulfonilureje ($\beta = 5.198$, $p = 0.027$) (Tabela 5). Sa druge strane, samo koronarna bolest srca je bila nezavisni prediktor QT disperzije > 80 ms ($\beta = 5.354$, $p < 0.001$), nakon podešavanja za pol i godine života. Konačno, nezavisni prediktori produženog QTc intervala ≥ 500 ms su bili koronarna bolest srca ($\beta = 4.134$, $p < 0.001$) i srednja vrednost glukoze ($\beta = 1.736$, $p < 0.001$).

Tabela 5. Prediktori produženog QTc intervala i QT disperzije kod bolesnika sa tip 2 dijabetesom

| | β | p |
|--|---------|--------|
| <i>QTc trajanje > 440 ms</i> | | |
| Srednja vrednost glukoze | 2.192 | <0.001 |
| Koronarna bolest srca | 8.636 | <0.001 |
| Treatment sa sulfonilurejom | 5.198 | 0.027 |
| Ženski pol | 8.844 | <0.001 |
| <i>QTc trajanje ≥ 500 ms</i> | | |
| Srednja vrednost glukoze | 1.736 | <0.001 |
| Koronarna bolest srca | 4.134 | <0.001 |
| <i>QT disperzija > 80 ms</i> | | |
| Koronarna bolest srca | 5.354 | <0.001 |

5. Diskusija

U našoj populaciji bolesnika sa dijabetesom tip 2 prevalenca $QTc > 440$ ms je relativno velika i iznosi 44.1%. Međutim, prevalenca $QTc \geq 500$ ms iznosi samo 2%.

Pokazano je, i kod bolesnika sa urođenim i stečenim long QT sindromom, da su ventrikularne aritmije najčešće udružene sa vrednostima QTc od 500 ms ili većim (Moss i sar., 1991; Yap i Camm., 2003; Priori i sar., 2003; Goldenberg i sar., 2006; Isbister i Page, 2013). Očigledno je da je najveći procenat bolesnika sa produženim QTc u ovoj studijskoj grupi u "sivoj zoni" između arbitrarno uzete vrednosti od 440 ms i 500 ms, a da je procenat bolesnika sa realnim rizikom od malignih aritmija mali (2%). Prevalencija patološke QTd (> 80 ms) je takođe mala (3.6%).

U dosadašnjim studijama koje su se bavile ovom temom, prevalencija produženog QTc i QTd u populaciji bolesnika sa dijabetesom tip 2 je upadljivo različita i to u rasponu od 15.4% do čak 67% za QTc i od nijednog do 33% za QTd (Christensen i sar., 2000; Veglio i sar., 2002; Kumar i sar., 2004; Xiang i sar., 2012). Ovako velike razlike mogu biti posledica pristranosti u selekciji ili proisticati iz netačne identifikacije početka i kraja QT intervala od strane ispitivača ili softvera u slučaju automatske analize EKG zapisa.

Figura 4 pokazuje primer netačnog merenja QTc intervala od strane softvera u slučaju predoziranja valproat-om (antiepileptik), gde je automatska analiza QT intervala dala grešku od oko čak 140 ms.

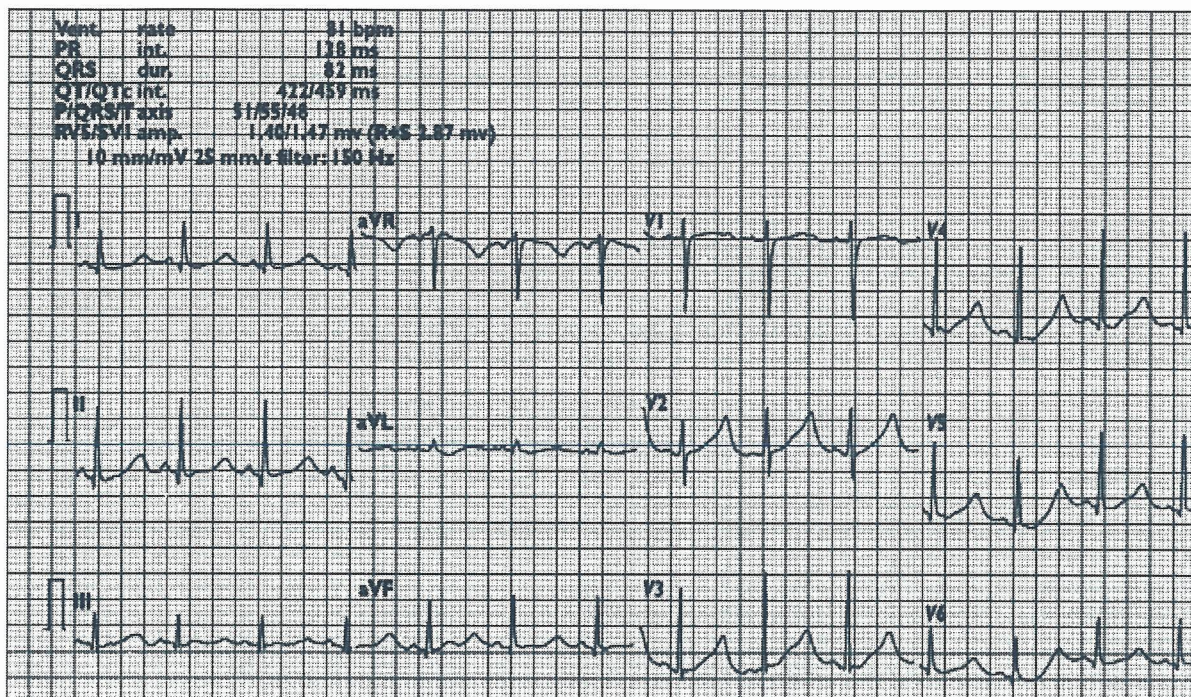


Figura 4. Standardni 12-o kanalni EKG kod predoziranja valproatom koji pokazuje produženje QTc intervala od 560 ms kod manualnog merenja; automatska analiza pokazuje QTc interval od samo 422 ms. Izvor: Isbister, 2013.

Za QTd razlike su posledica i raličitih graničnih vrednosti u definiciji patološke QTd (između 50 i 80 ms).

U relativno velikoj kohorti dijabetičara tip 2 italijanskih istraživača (1357 ispitanika) prevalencija produženog QTc i QTd je bila 25.8% i 33.1% respektivno (Veglio i sar., 2002).

Upadljiva je relativno visoka prevalencija QTd. U kontrastu je sa studijom Kumar-a i saradnika (Kumar i sar., 2004) koji u relativno maloj kohorti dijabetesnih ispitanika (26) pažljivim merenjem ni kod jednog ispitanika nisu uočili postojanje patološke QTd, i pored toga što je za graničnu vrednosti patološke QTd uzeta mnogo manja vrednost (50 ms vs 80 ms). Malo je verovatno da svaki treći bolesnik sa dijabetesom tip 2 ima rizik od malignih aritmija. Tome u prilog ide dokazano relativno niska stopa fatalnih aritmija.

Istovremeno s obzirom da QTd predstavlja razliku u dužini trajanja QT intervala u različitim EKG odvodima, nalaz da znatan procenat bolesnika sa normalnim QTc ima QTd >80 ms je malo verovatan.

Više faktora rizika je dovedeno u vezu sa poremećajem QT intervala kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2 u prethodnim studijama, i to pre svega: kardiovaskularna autonomna neuropatija (KAN) (Sivieri i sar., 1993; Tentolouris i sar., 1997), sistolni i dijastolni krvni pritisak (Festa i sar., 2000; Takebayashi i sar., 2002; Xiang i sar. 2012), hiperglikemija (Fiorentini i sar., 2010; Xiang i sar., 2012), nivo serumskog insulina, odnosno stepen insulinske rezistencije (Kazumi i sar., 1999; Festa i sar., 2000), mikrovaskularne komplikacije dijabetesa (Subbalakshmi i sar., 2010; Xiang i sar., 2012), i koronarna bolest (Festa i sar., 2000; Veglio i sar., 2002).

Kao riziko-faktori za produženu QTd u literaturi se spominju KAN (Takebayashi i sar., 2003), arterijska hipertenzija (Cardoso i sar., 2001), i koronarna bolest (Veglio i sar., 2002; Sakabe i sar., 2008).

Očigledno je da su nezavisni pokazatelji produžetka QTc i QTd kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 u dosadašnjim studijama različiti i zavise pre svega od seta testiranih varijabli.

Nezavisni pokazatelji postojanja QTc>440 ms kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 u našoj studijskoj grupi su: 1) hiperglikemija, 2) upotreba preparata sulfonilureje u tretmanu dijabetesa, 3) ženski pol i 4) koronarna bolest.

Nezavisni pokazatelji postojanja QTc≥500 ms su 1) hiperglikemija i 2) koronarna bolest. Nezavisni pokazatelj postojanja QTd>80 ms je samo koronarna bolest.

◇ Hiperglikemija i QT interval

U ovoj studiji, u univarijantnoj analizi, HbA_{1c}, glikemija našte kao i svi parametri glikoregulacije izvedeni iz dnevnog profila glikemija (srednja vrednost glukoze, srednja postprandijalna vrednost glukoze i MAGE), su značajno veći kod pacijenata sa patološkim vrednostima QTc. Srednja vrednost glukoze, izvedena iz dnevnog profila glikemija, je nezavisni prediktor produženog QTc.

Pokazano je da hiperglikemija dovodi do produženja QT intervala putem nekoliko mehanizama; stimulacijom protein kinase C hiperglikemija dovodi do smanjenja sinteze i oslobađanja iz endotela izvedenog NO i posledičnog smanjenja aktivnosti Na⁺K⁺ ATPase, enzima odgovornog za održavanje bazalnog membranskog potencijala miocita i ćelija sprovodnog sistema (održavajući visoku koncentraciju intracelularnog K i visoku koncentraciju ekstracelularnog Na mehanizmom aktivnog transporta) (Tsfamariam i sar., 1991).

Smanjena bioaspoloživost NO u toku hiperglikemije verovatno je odgovorna i za smanjenu aktivnost Ca²⁺ ATPase, enzima u membrani miocita koji mehanizmom aktivnog transporta održava nisku koncentraciju jona Ca u ćeliji, usled čega dolazi do porasta influksa jona Ca u toku faze 2 akcionog potencijala i produženja QT intervala. Odgovorni mogu biti i drugi mehanizmi (Davis i sar., 1985; Williams i Howard., 1994).

Povezanost hiperglikemije i QT intervala pokazana je u prethodnim kliničkim studijama, kao i velikim populacionom studijama bolesnika sa poremećajem metabolizma glukoze i u velikim populacijama zdravih ispitanika (Lefrandt i sar., 2000; Brown i sar., 2001; Fiorentini i sar., 2010; Xiang i sar., 2012).

Kod 197 konsekutivnih bolesnika u intenzivnoj jedinici, Burket i saradnici su našli značajnu, umerenu pozitivnu koreaciju između QTc intervala i hiperglikemije. Bolesnici sa QTc >440 ms imali su značajno veće vrednosti glikemije u krvi. Bolesnici sa vrednostima glikemije u krvi većim od 8 mmol/l imali su značajno veće vrednosti QTc u

odnosu na one sa glikemijom u krvi manjom od 8 mmol/l. Hiperglikemija je jedan od nezavisnih faktora produženog QTc (Burkett i sar., 2009).

Akutna hiperglikemija, dovodi do produženja QT intervala kod bolesnika sa dijabetesom i zdravih osoba, u eksperimentalnim i kliničkim uslovima (Marfella i sar., 2000; Gordin i sar., 2008).

U radu Marfella i saradnika (2000 g.) intravenska infuzija glukoze uz održavanje nivoa serumske glukoze na oko 15 mmol/l u toku 120 min kod 20 zdravih ispitanika, dovela je do značajnog povećanja srednjeg QTc (od 413 ms na 442 ms). U drugoj prilici isti hiperglikemijski klamp kod istih ispitanika doveo je do sličnog povećanja srednjih vrednosti QTc, iako je prethodno sekrecija endogenog insulina bila blokirana iv. infuzijom analoga somatostatina, oktreoida, što ide u prilog zaključku da hiperinsulinemija nema većeg uticaja na povećanje QT intervala (Figura 5). Treba istaći da je hiperglikemijski klamp kod ovih ispitanika doveo i do značajnog povećanja srednje QTd, i to od 32 na 55 ms, što je međutim vrednost značajno manja od one koja se obično uzima za patološku QTd (80 ms).

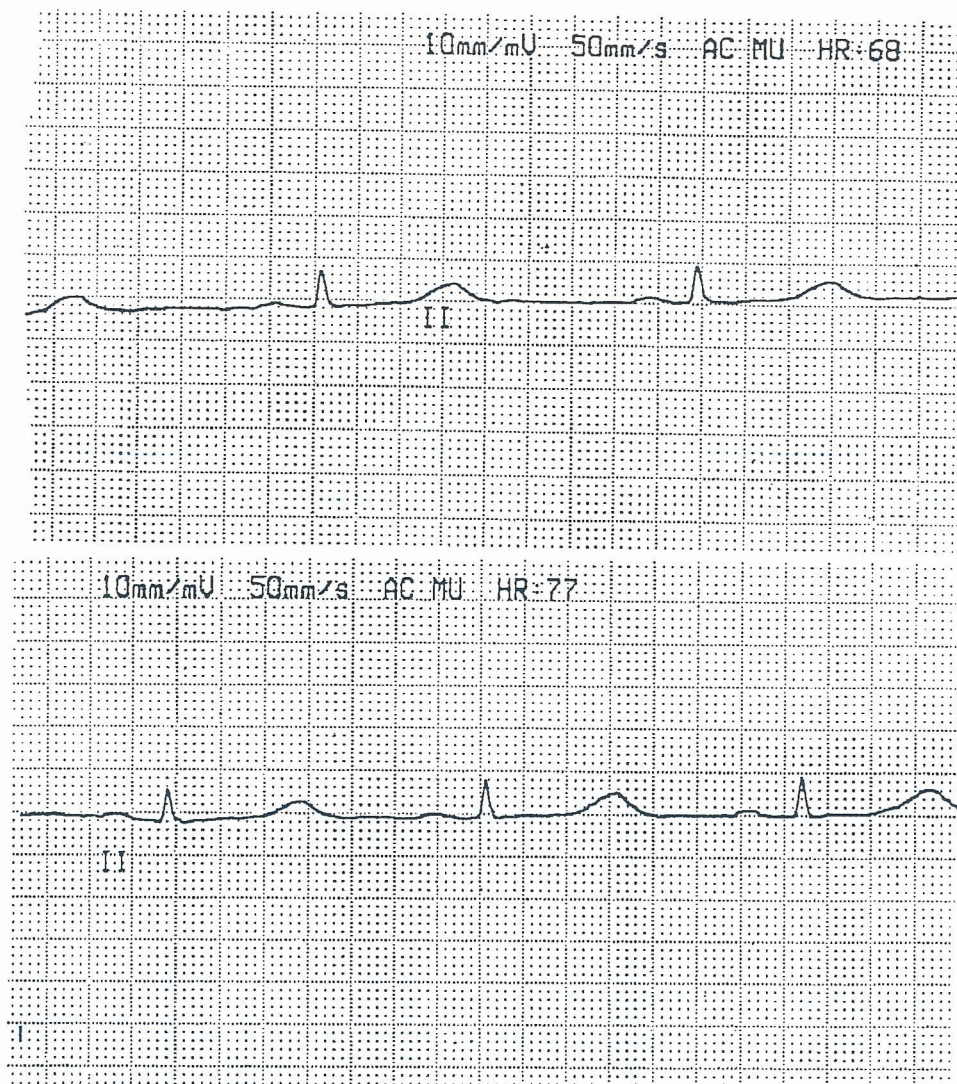


Figura 5. EKG u bazalnim uslovima i 120 min nakon hiperglikemijskog klampa. Gornji panel: bazalni EKG (srčana frekvencija 68/ min, QT 400 ms, QTc 435 ms), donji panel: EKG nakon 120 min (srčana frekvencija 77 /min, QT 400 ms, QTc 470 ms). Izvor: Marfela R [56].

Naši rezultati su u saglasnosti sa ovim nalazom, s obzirom da je srednja vrednost glukoze izvedena iz dnevnog profila glikemija nezavisni faktor rizika za produženje QTc intervala, sa napomenom da je dnevni profil glikemija rađen istog dana kada i snimanje EKG-a.

U malom broju studija koje su ispitivale taj problem, nije primećena veza glikemije i QTd (Cardoso i sar., 2001).

Osim toga, u radu Miki-a i saradnika, poboljšanje glikemijske kontrole u toku 2 g. nije dovelo do reverzije disperzije ventrikularne depolarizacije kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 (Miki i sar., 2014).

U ovoj studiji takođe nije uočena povezanost između QTd i parametara glikemijske kontrole.

◇ Sulfonilureja i QT interval

Preparati sulfonilureje ostvaruju svoje biološke efekte specifičnom blokadom adenozin trifosfat senzitivnih kalijumovih kanala (KATP). KATP kanali su prisutni u plazma ćelijskim membranama miocita, vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama, ćelijama mozga i b-ćelijama pankreasa. Kada su otvoreni, kanali pumpaju K jon u ekstracelularnu tečnost uz smanjeni influx Ca jona u ćeliju. U miocitima i glatkim vaskularnim ćelijama KATP kanali su u bazalnim uslovima zatvoreni. U uslovima ishemije kanali se otvaraju što rezultira povećanjem ekstracelularnog nivoa K, nastankom hiperpolarizacije membrane i smanjenjem intracelularnog influksa jona Ca preko voltažno zavisnih Ca kanala; u miocitima ovo dovodi do smanjenja kontarktilnosti i smanjene potrošnje energije, a u glatkim vaskularnim ćelijama do vazodilatacije koronarnih krvnih sudova. Istovremeno, povećanje nivoa ekstracelularnog K je potencijalno aritmogeno. Neto efekat otvaranja KATP kanala u uslovima ishemije je stoga u miokardu protektivan, ali može biti i aritmogen (Isomoto i sar., 1997).

Verovatno su ovi procesi posredovani KATP kanalima u osnovi ishemijskog prekondicioniranja, pojave da kratke epizode ishemije čine miokard otpornim na subsekventnu ishemiju. Molekul sulfonilureje interferira sa ovim procesima vezujući se za SUR 1 subjedinicu KATP kanala sprečavajući njegovo otvaranje. Ova teorijska osnova je verovatno u osnovi rezultata in vitro i in vivo studija u kojima su preparati sulfonilureje prevenirali pojavu ishemijskog prekondicioniranja (Tomai i sar., 1994; Joseph i sar., 1997).

Međutim, uticaj preparata sulfonilureje na KATP kanale je kompleksan. Dokazano je nepostojanje inhibitornog uticaja u terminalnoj fazi metaboličkog stresa kao i varijabilnost efekata na celularnom nivou pod uticajima različitih faktora (Findlay i sar., 1992; Brady i sar., 1996).

Verovatno su ova zapažanja u osnovi kliničkih studija koje nisu pokazale postojanje povećanog intrahospitalnog i dugoročnog mortaliteta, kao i veličine infarkta, u grupi bolesnika sa dijabetesom tretiranih sulfonilurejom u odnosu na bolesnike tretirane drugim modalitetima terapije dijabetesa (Brady i sar., 1998; Klamann i sar., 2000; Meier i sar., 2003). Efekat preparata sulfonilureje na pojavu kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa dijabetesom je još uvek kontroverzan.

Sa druge strane, zatvaranje KATP kanala u miocitima pod dejstvom preparata sulfonilureje dovodi do depolarizacije plazma ćelijske membrane, otvaranja voltažnih Ca kanala uz povećanje influksa Ca jona u ćeliju, što urokuje produženje trajanja akcionog potencijala u toku faze 2 akcionog potencijala odnosno plato faze. Ovo rezultira produženjem QT intervala u EKG-u. Podaci u literaturi o povezanosti tretmana dijabetesa sa preparatima sulfonilureje i produženja QT intervala su oskudni. U maloj grupi ispitanika (30), Najeed i saradnici su našli značajno povećanje QTc intervala (i QT disperzije) nakon 2 meseca u grupi ispitanika tretiranih sa glibenklamidom (od 433 ± 24 ms na 467 ± 24 ms), za razliku od ispitanika na tretmanu sa metforminom (Najeed i sar., 2002).

Rezultati ove studije su u skladu sa ovim nalazom, da tretman dijabetesa sa preparatom sulfonilureje dovodi do umerenog povećanja QTc. Potrebne su veće longitudinalne studije radi utvrđivanja povezanosti terapije sa različitim vrstama preparata sulfonilureje sa produženjem QT intervala, kao i radi utvrđivanja dozne zavisnosti.

◇ Ženski pol i QT interval

Uticaj ženskog pola na produženje QT intervala je dobro utvrđen (Rautaharju i sar., 1994; Subbalakshmi i sar., 2010).

Normalne odrasle ženske osobe imaju duži QT interval u odnosu na muškarce, tako da je široko prihvaćena granična vrednost za normalni QTc interval 440 ms za muškarce i 460 ms za žene. Takođe, s obzirom da QT interval zavisi od srčane frekvencije, odrasle ženske osobe imaju duži QT interval od muškaraca pri većoj dužini srčanog ciklusa u odnosu na muškarce (Merri i sar., 1989; Stramba-Badiale i sar., 1997).

Takođe, prema pojedini studijama, žene su podložnije malignim aritmijama kao što je torsade de pointes u toku administracije antiaritmjskih lekova, čak pri istim koncentracijama leka u krvi, sugerirajući da je ovakav rezultat posledica produženog QT intervala kod žena (Makkar i sar., 1993).

Smatralo se da su za ovu pojavu odgovorni polni hormoni, s obzirom da ne postoje polne razlike u dužini QT intervala kod osoba ispod 15 g, a nakon tog doba QT interval je veći kod žena nego kod muškaraca. Smatra se da estrogen kontroliše jonske kanale, odnosno inhibira kalijumovu struju, posebno I_{Ks} (sporu komponentu odložene ispravljачke struje). Medjutim, s obzirom da su pojedine studije pokazale da supstituciona hormonska terapija kod postmenopauzalnih žena ne utiče na proces repolarizacije miokarda, i da se QT interval ne manja u zavisnosti od menstrualnog ciklusa, uticaj estrogena nije u potpunosti utvrđen (Burke i sar., 1997).

Ukratko, može se reći da je elektrofiziološki substrat za polne razlike u dužini QT intervala u glavnom nepoznat.

◇ Srčana ishemija i poremećaji QT intervala

U velikim populacionim studijama ispitanika bez očigledne koronarne bolesti, produženi QT interval, preko 420 ms, udružen je sa značajno većim kardiovaskularnim,

mortalitetom zbog koronarne bolesti i ukupnim mortalitetom (Schouten i sar., 1991; Dekker i sar., 1994; Dekker i sar., 2004).

Smatra da produženi QT interval može da bude rezultat poremećenog simpatiko-vagalnog odnosa sa predominacijom simpatikusa, te da su osobe sa pojačanim tonusom simpatikusa skloniji subkliničkoj aterosklerozi odnosno koronarnoj bolesti. Poremećeni simpatikovagalni balans može da bude rezultat starenja ali i nedovoljne fizičke aktivnosti i pušenja, te se na njega može uticati. Ne mogu se isključiti ni drugi poremećaji u ovako velikim populacijama ispitanika, pre svega genetske mutacije jonskih kanala, hiperinsulinemija, elektrolitski poremećaji, i ventrikularna hipertrofija.

Postoji veliki broj dokaza koji ukazuju na povezanost poremećaja QT intervala sa akutnom i hroničnom ishemijom miokarda (Peters i sar., 1990; Dekker i sar., 2004; Benoit i sar., 2005; Hasanien i sar., 2014).

Mehanizmi odgovorni za produžetak QT intervala kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda su kontroverzni, i verovatno su povezani sa električnom heterogenošću ventrikularnog miokardijuma, koji se sastoji od tri tipa ćelija sa različitim elektrofiziološkim karakteristikama. M-ćelije koje su lokalizovane u mid-miokardijumu, imaju akcioni potencijal značajno duži od endokardijuma i epikardijuma, što koincidira sa krajem T talasa u EKG-u. U odsustvu lezije, elektrotonička povezanost ("coupling") M ćelija sa okolnim slojevima minimizuje ove intrinzičke razlike u akcionom potencijalu. Međutim u toku lezije, kakva postoji u AIM, dolazi do oslobađanja („decoupling“) M ćelija od elektroničkih uticaja susednih slojeva uz ekspresiju intrinzičkih osobina M ćelija, što se manifestuje kao produženje QT intervala u površinskom EKG-u (Anyukhovsky i sar., 1996; Patel i sar., 2009).

Postoje i drugi mehanizmi, pre svega promenjena kinetika, odnosno odsustvo inaktivacije Na-kanala produktima katabolizmima fosfolipida u toku ishemije, sa posledičnom prolongiranom Na strujom u ćelije u toku akcionog potencijala, sa povećanim neto gubitkom K iz ćelija i posledičnom prolongiranom repolarizacijom (Undrovinas i sar., 1992).

U radu Kenigsberg-a i saradnika transmuralna ishemija izazvana balon angioplastikom je dovela do ranog, posle prosečno 22 sekunde, i značajnog produženja QT intervala kod 100% ispitanika (74). Za razliku od produženja QT intervala, drugi klinički opšte prihvaćeni indeksi transmuralne ishemije, odnosno ST elevacija i ST depresija, su se javili u 15 i 7% slučajeva respektivno, ukazujući da je produženje QT intervala najraniji i najsenzitivniji marker transmuralne ishemije (Kenigsberg i sar., 2007).

U hroničnoj ishemiji produženje QT intervala je verovatno rezultat udruženog delovanja nekoliko poremećaja vezanih za ishemiju, a to su pre svega poremećeni simpatikovagalni balans, sa predominacijom tonusa simpatikusa, fibrozno tkivo nastalo kao rezultat nemih mikroinfarkta, koji udruženi sa drugim poremećajima u dijabetesu kao što je hiperinsulinemija, elektrolitski poremećaji, hipertenzija i ventrikularna hipertrofija, dovode do produženja QT intervala (Surawicz i sar., 1984; Dekker i sar., 2004).

Osim toga, izgleda da produženje QT intervala (i patološka QTd) u hroničnoj ishemiji može da bude redukovano uspešnom revaskularizacijom (Mirbolouk i sar., 2014).

Kao i u slučaju produženog QT intervala, u hroničnoj ishemijskoj bolesti srca slični mehanizmi su odgovorni i za pojavu patološke QTd, odnosno patološka QTd nastaje kao rezultat sumacije nekoliko srčanih abnormalnosti kao što su fibroza, ishemija, hipertrofija, dilatacija i, verovatno, autonomna disfunkcija (Ikonomidis i sar., 2000; Rana i sar., 2002).

Očigledno je da se QTd može smatrati neinvazivnim markerom postojanja potencijalno letalnih srčanih abnormalnosti, od kojih je najvažnija ishemija.

Naši rezultati su u saglasnosti sa nalazima ovih i studija koje su proučavale vezu između srčane ishemije i repolarizacionih poremećaja u dijabetesu tip 2 (Festa i sar., 2000; Veglio i sar., 2002; Sakabe i sar., 2008).

Kao što je u uvodu diskusije rečeno, u prethodnim studijama nekoliko drugih faktora rizika je dovedeno u vezu sa repolarizacionim smetnjama kod bolesnika sa dijabetesom tip 2:

◇ Kardiovaskularna autonomna neuropatija

Starije manje studije su ukazivale na povezanost između produženja QT intervala i dijabetesne kardiovaskularne autonomne neuropatije (KAN) (Sivieri i sar., 1993; Tentolouris i sar., 1997).

S obzirom na ove rezultate, tradicionalno, poremećaji repolarizacije su se smatrali markerom postojanja KAN. Istovremeno, s obzirom da je određivanje postojanja KAN upotrebom klasičnih kardiovaskularnih Ewing-ovih testova (Ewing i sar., 1985) komplikovano i zahteva vreme, Američka asocijacija za dijabetes i Američka akademija za neurologiju su pre 30-ak g. zajednički preporučili određivanje QTc intervala upotrebom Bazet-ove formule kao jednostavan i specifičan test za postojanje dijabetesne kardiovaskularne autonomne neuropatije (Consensus Statement, 1988).

Kasnije studije nisu potvrdile jasnu povezanost produženog QT intervala i KAN u dijabetesu tip 1 i 2 (Bravenboer i sar., 1993; Valensi i sar., 2002; Takebayashi i sar., 2002; Rana i sar., 2005; Subbalakshmi i sar., 2010).

Osim toga, velika meta analiza iz 2000 g. (preko 4500 pacijenata, 92% sa tipom 1 dijabetesa) koja je istraživala senzitivnost i specifičnost produženog QT intervala za detekciju KAN kod bolesnika sa dijabetesom pokazala je generalno relativnu insenzitivnost (28%) poremećaja depolarizacije u detekciji KAN uz relativno nešto veću preciznost kod mladih muškaraca obolelih od dijabetesa (Whitsel i sar., 2000).

S obzirom na inkonzistentnost rezultata u pogledu povezanosti KAN i repolarizacionih smetnji u dijabetesu u prethodnim studijama, može se zaključiti da je produženi QT interval kod bolesnika sa dijabetesom (i QT disperzija) posledica više poremećaja vezanih za dijabetes uključujući hipertenziju, koronarnu bolest, nemu miokardnu ishemiju, lipidne poremećaje, hiperinsulinemiju i posledičnu simpatičku aktivaciju, dijabetičnu miokardiopatiju, gojaznost i verovatno KAN.

U ovoj studiji nije testirano postojanje kardiovaskularne autonomne neuropatije kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 (izvođenjem klasičnih Ewing-ovih testova ili 24 EKG Holter monitoringa), pri čemu su iz studije isključeni bolesnici sa pozitivnim testom ortostatske hipotenzije (pad sistolnog krvnog pritiska više od 20 mmHg, 1 min. nakon

ustajanja u odnosu na vrednost u ležećem položaju) kao i bolesnici sa kliničkim znacima za autonomnu neuropatiju (pojačano znojenje, dijabetesna gastroenteropatija).

Većina studija nije uspeła da demonstrira bilo kakvu značajnu asocijaciju između QTd i autonomne disfunkcije kod bolesnika sa dijabetesom tip 1 i 2 (Cardoso i sar., 2001; Veglioi sar., 2002).

◇ Insulin i insulinska rezistencija

U eksperimentalnim uslovima egzogeni insulin dovodi do produženja QT intervala. U radu A Galstadelli i saradnika kod 35 nedijabetesnih ispitanika postojala je direktna povezanost između porasta koncentracije insulina našte u toku euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa u toku 100 min, i vrednosti QTc intervala, uz statistički značajni porast vrednosti QTc od 420 ± 5 ms na 428 ± 6 ms. Takođe, u toku administracije insulina, došlo je i do značajnog pada nivoa serumskog kalijuma i porasta vrednosti norepinefrina (Galstadelli i sar., 2000).

Insulin dovodi do hiperpolarizacije membrana adipocita, skeletnih i miokardnih ćelija direktnim efektom na ćelijske mebrane uz pomak ekstracelularnog K u citoplazmu ćelija. Na ovaj način, u ekscitabilnim tkivima, insulin dovodi do produženja repolarizacione faze bilo temporalnom disperzijom oporavka akcionog potencijala, bilo ranom naknadnom depolarizacijom (Moore, 1993).

Produženje QT intervala je posledica i adrenergičke stimulacije insulinom. Insulin dovodi do adrenergičke aktivacije direktnim delovanjem na jedra u srednjem mozgu uz oslobađanje ekscitatornih impulsa na simpatičke neurone i inhibitornim uticajima na vagus (Schwartz i sar., 1992).

Pokazan je direktan uticaj epinefrina na produženje QTc intervala kod zdravih dobrovoljaca. Smatra se da je i ovaj efekat je posredovan hipokalijemijom (Reid i sar., 1986).

U ovoj studiji nije određivan serumski nivo insulina niti insulinska rezistencija (obično određivanjem HOMA indeksa).

Druge epidemiološke studije, odnosno studije preseka, koje su ispitivale povezanost QT intervala i serumskog insulina i insulinske rezistencije u populaciji dijabetesnih i nedijabetesnih ispitanika su dale kontroverzne rezultate (Festa i sar., 1999; Kazumi i sar., 1999; Festa i sar., 2000; Xiang i sar., 2012).

Iz prethodnog izlaganja se može zaključiti da insulin verovatno uzrokuje produženje QT intervala ispod vrednosti koje se smatraju patološkim, a da je produženje QT intervala iznad patoloških vrednosti rezultat udruženog delovanja insulina i drugih riziko faktora.

◇ Gojaznost

Insulinska rezistencija i povećane koncentracije insulina u serumu gojaznih osoba su verovatni uzrok značajno produženog QT intervala kod ispitanika sa povećanom telesnom masom u odnosu na normalno uhranjene, u studijama sa ispitanicima sa nekomplikovanom gojaznošću, ili sa ispitanicima sa gojaznošću udružene sa metaboličkim sindromom odnosno dijabetesom (Mangoni i sar., 2003; Arslan i sar., 2010; Strack i sar., 2013).

Potencijalni uzrok produženja QT intervala kod gojaznih osoba može biti i leptin, proteinski „hormon sitosti“, koga luče adipociti masnog tkiva i pomaže u regulaciji energetskeg balansa stvaranjem osećaja sitosti delovanjem na nucleus arcuatus hipotalamusa. U serumu gojaznih osoba koncentracija leptina je povećana, kao rezultat leptinske rezistencije uz izostanak osećaja sitosti i pored visokih energetskeg zaliha. Smatra se da leptin dovodi do produženja QT intervala direktnom aktivacijom simpatikusa (Haynes i sar., 1997).

Druge studije nisu našle korelaciju između body mass index-a i produženja QT intervala kod osoba bez dijabetesa i sa dijabetesom (Kazumi i sar., 1999; Veglio i sar., 2002, Xiang i sar., 2012).

U ovoj studiji je dobijena povezanost body-mass index-a i produženog QTc intervala univarijantnom analizom, ali je ta povezanost izgubljena u multivarijantnoj analizi snažnim uticajem nezavisnih prediktora.

Ipak, može se zaključiti da je gojaznost, putem gore navedenih mehanizama, jedan od doprinosećih faktora za nastanak produženog QTc intervala kod bolesnika sa dijabetesom tip 2.

U ovoj studiji nije dobijena povezanost između QT disperzije i body-mass index-a. Isti nalaz je dobijen i u studijama sa ispitanicima sa dijabetesom ili nekomplikovanom gojaznošću (Girola i sar., 2001; Veglio i sar., 2002).

◇ Sistolni i dijastolni krvni pritisak

Studije koje su ispitivale povezanost povišenog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i produženog QT intervala kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2 dale su takođe kontroverzne rezultate (Festa i sar., 2000; Takebayashi i sar., 2002; Veglio i sar., 2002; Xiang i sar., 2012).

U studijama gde je postojala povezanost produženog QT intervala i krvnog pritiska, asocijacija može biti posledica poremećenog simpatiko-vagalnog balansa i povećane simpatičke aktivnosti koja je odgovorna i za povišen krvni pritisak i produženi QT interval.

Sa druge strane, eksperimentalno, hipertrofija leve komore produžuje ventrikularno provođenje i trajanje akcionog potencijala. Velike kliničke studije kod nedijabetesnih ispitanika su takođe pokazale tesnu povezanost između mase leve komore određene elektrokardiografski i ehokardiografski, i produženja QT intervala (Chapman i sar., 2001; Oikarinen i sar., 2001).

Nalaz povezanosti krvnog pritiska i produženja QT intervala u studijama sa ispitanicima obolelih od dijabetesa može biti povezan i sa istovremenim postojanjem hipertrofije leve komore. U ovoj studiji nije nađena povezanost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i produženja QT intervala uz napomenu da su iz studije isključeni bolesnici sa EKG znacima za hipertrofiju leve komore, pri čemu se ne može zanemariti nedovoljna senzitivnost EKG kriterijuma za hipertrofiju leve komore.

U prethodnim studijama je pokazano da je QT disperzija povećana kod hipertenzivnih bolesnika sa povećanim indeksom mase leve komore (Mayet i sar., 1996; Oikarinen i sar., 2001).

Pokazano je, takođe, da QTd može biti redukovana, zajedno sa indeksom mase leve komore, antihipertenzivnim tretmanom (Mayet i sar., 1996).

Sličan nalaz se mogao i očekivati i u malom broju studija koje su ispitivale povezanost krvnog pritiska, odnosno ventrikularne hipertrofije sa QT disperzijom kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 (Cardoso i sar., 2001).

U ovoj studiji nije dobijena povezanost krvnog pritiska i QT disperzije kod bolesnika sa dijabetesom tip 2, pre svega zato što su iz studije isključeni bolesnici sa EKG znacima za hipertrofiju leve komore.

◇ Lipidni status

Većina dosadašnjih studija nije našla bilo kakvu povezanost između povišenih vrednosti holesterola i produžetka QT intervala kod zdravih ispitanika, bolesnika sa dijabetesom tip 1 ili tip 2 (Veglio i sar., 2002; Leotta i sar., 2005; Giunti i sar., 2007; Xiang i sar., 2012).

Slično, nije nađena povezanost između povišenih vrednosti triglicerida i produženog QT intervala u studijama sa ispitanicima sa dijabetesom tip 1 i 2.

U ovoj studiji, u univarijantnoj analizi bolesnici sa produženim QT intervalom imaju značajno veće vrednosti triglicerida iako one nisu nezavisni prediktor dobijen multivarijantnom analizom. Ova povezanost bi se mogla objasniti činjenicom da je hiperglikemija, koja je snažni nezavisni prediktor produženog QT intervala, obično udružena sa povišenim vrednostima triglicerida.

Kao i u većini drugih studija, ni u ovoj studiji nije dobijena povezanost između lipidnih poremećaja i patološke QT disperzije kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 (Cardoso i sar., 2001; Veglio i sar., 2002).

◇ Mikrovaskularne komplikacije dijabetesa

Mali broj studija je proučavao odnos retinopatije i polineuropatije i repolarizacionih smetnji u dijabetesu tip 2 pri čemu su dobijeni suprotni rezultati (Xiang i sar., 2012; Subbalakshmi i sar., 2010).

Iako su u ovoj studiji univarijantom analizom i polineuropatija i retinopatija značajno povezane sa produženjem QTc intervala, ove mikrovaskularne komplikacije u dijabetesu tip 2 nisu nezavisni prediktori postojanja produženog QTc intervala. Ipak, i pored toga što je povezanost polineuropatije i retinopatije sa produženim QTc intervalom, dobijena univarijantnom analizom, zamagljena snažnim uticajima nezavisnih prediktora na QTc interval, mora se uzeti u obzir i povezanost ovih mikrovaskularnih komplikacija sa poremećajem QT intervala u dijabetesu tip 2. U tom slučaju, moglo bi se pretpostaviti da u osnovi i polineuropatije odnosno retinopatije, i poremećaja QT intervala leži isti patogenetski mehanizam, odnosno mikroishemija.

U ovoj studiji nije dobijena povezanost između mikrovaskularnih komplikacija, retinopatije i polineuropatije, i patološke QTd.

Velike studije su dale suprotne rezultate i o povezanosti produženog QT intervala i dijabetesne nefropatije definisane postojanjem mikroalbuminurije (Veglio i sar., 2002; Xiang i sar., 2012).

Sa druge strane Rutter i saradnici su našli tešnju povezanost produženog QTc i QTd sa faktorima udruženim sa mikroalbuminurijom (npr. krvnim pritiskom) nego sa mikroalbuminurijom, sugerišući da mikroalbuminurija i poremećaji QT intervala imaju zajedničke determinante u dijabetesu tip 2 (Rutter i sar., 2002).

U ovoj studiji nije nađena povezanost između repolarizacionih smetnji (produženog QTc i patološke QTd) i bubrežne funkcije, određene procenjenom veličinom glomerularne filtracije, kod bolesnika sa dijabetesom tip 2.

U ovoj studiji nije određivan elektrolitski status bolesnika čiji poremećaji mogu uticati na poremećaj QT intervala. S obzirom na relativno mali broj bolesnika (manje od 15%) u ovoj studijskoj grupi koji su imali umereno oštećenje bubrežne f-je ($30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 < \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) a da ni jedan bolesnik nije imao umereno teško, odnosno teško oštećenje bubrežne funkcije ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) sa jedne strane, i sa druge strane s obzirom na relativno mali broj bolesnika na terapiji sa diureticima Henleo-ve petlje, sigurno je da su elektrolitski poremećaji u ovoj populaciji bolesnika malo verovatni, pri čemu mali broj nedetektovanih slučajeva sa elektrolitskim poremećajima sigurno ne bi uticao na rezultat studije.

6. Zaključci

1. Prevalencija produženog, za srčanu frekvenciju korigovanog QT intervala, preko arbitrarno uzete granične vrednosti od 440 ms, kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2 je relativno velika i iznosi 44 %.
2. Prevalencija visoko rizičnog, za srčanu frekvenciju korigovanog QT intervala, jednako i preko vrednosti 500 ms, kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2 je mala i iznosi 2%.
3. Prevalencija patološke QT disperzije, preko 80 ms, kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2 je mala i iznosi 3.6%.
4. Upotreba preparata sulfonilureje i ženski pol su razlog klinički irelevantnog produženja QT intervala kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2.
5. Nezavisni faktori rizika za visoko rizično produženje, za srčanu frekvenciju korigovanog QT intervala, jednako i preko 500 ms, kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 su akutna hiperglikemija i koronarna bolest.
6. Nezavisni faktor rizika za pojavu patološke QT disperzije preko 80 ms, kod bolesnika obolelih od dijabetesa tip 2 je koronarna bolest.

7. Literatura

- Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289:2120–7.
- Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR (1996). Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium: in vitro and in vivo correlations. *Circulation* 94(8):1981-8.
- Arslan E, Yiğiner O, Yavaşoğlu I, Özçelik F, Kardeşoğlu E, Nalbant S (2010). Effect of uncomplicated obesity on QT interval in young men. *Pol Arch Med Wewn* 120(6):209-13.
- Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD (1994). QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 343: 327-329.
- Bazett HC (1920). An analysis of time relations of electrocardiograms. *Hearts* 7: 353–70.
- Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, Staffa JA, Graham DJ (2005). Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12(4):363-8.
- Brady PA, Alekseev AE, Aleksandrova LA, Gomez LA, Terzic A (1996). A disrupter of actin microfilaments impairs sulfonylurea-inhibitory gating of cardiac K_{ATP} channels. *Am J Physiol* 271:H2710–H2711.
- Brady PA, Al-Suwaidi J, Kopecky SL, Terzic A (1998). Sulfonylureas and Mortality in Diabetic Patients After Myocardial Infarction. *Circulation* 97: 709a-710.
- Bravenboer B, Hendriksen PH, Oey LP, Gispen WH, van Huffelen AC, Erkelens DW (1993). Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 16(9):1249-53.
- Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ, Valdez R, Croft JB (2001). 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* 8: 227–33.

- Burke JH, Ehlert FA, Kruse JT, Parker MA, Goldberger JJ, Kadish AH (1997). Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle in healthy adults. *Am J Cardiol* 79: 178 – 181.
- Burkett E, Keijzers G, Lind J (2009). The relationship between blood glucose level and QTc duration in the critically ill. *Crit Care Resusc* 11(1):8-13.
- Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Siqueira-Filho AG (2001). Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 79(2-3):253-62.
- Chapman N, Mayet J, Ozkor M, Lampe FC, Thom SA, Poulter NR (2001). QT intervals and QT dispersion as measures of left ventricular hypertrophy in an unselected hypertensive population. *Am J Hypertens* 14:455-62.
- Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, et al (2000). QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 60(4):323-32.
- Davey PP, Barlow C, Hart G (2000). Prolongation of the QT interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates. *Clin Sci (Lond)* 98: 603–10.
- Davis FB, Davis PJ, Nat G, Blas SD, MacGillivray M, Gutman S, Feldman MJ (1985). The effect of in vivo glucose administration on human erythrocyte Ca²⁺-ATPase activity and on enzyme responsiveness in vitro to thyroid hormone and calmodulin. *Diabetes* 34(7):639-46.
- Day CP, McComb JM, Campbell RW (1990). QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63:342-344.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D (1994). Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: the Zutphen study. *Circulation* 90:779–85.

- Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR; ARIC Study (2004). Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 43(4):565-71.
- De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N (2002). Safety of non antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf* 25: 263–86.
- Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, Malik M, Camm J (1998). The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 19(9):1391-400.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8:491-8.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Rautaharju P, O'Leary DH, Rewers M, Mykkänen L, Haffner SM (1999). Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects? The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 30 (8):1566–1571.
- Festa A, D'Agostino R, Rautaharju P, Mykkänen L, Haffner SM (2000). Relation of systemic blood pressure, left ventricular mass, insulin sensitivity, and coronary artery disease to QT interval duration in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Am J Cardiol* 86(10): 1117–1122.
- Findlay I (1993). Sulphonylurea drugs no longer inhibit ATP-sensitive K⁺ channels during metabolic stress in cardiac muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 266:456–467.
- Fiorentini A, Perciaccante A, Valente R, Paris A, Serra P, and Tubani L.(2010). The correlation among QTc interval, hyperglycaemia and the impaired autonomic activity. *Autonomic Neuroscience* 154 (1-2): 94–98.

- Gastaldelli A, Emdin M, Conforti F, Camastra S, Ferrannini E (2000). Insulin prolongs the QTc interval in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279(6):R2022-5.
- Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F (2001). QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res* 9(2):71-7.
- Giunti S, Bruno G, Lillaz E, Gruden G, Lolli V, Chaturvedi N, et al; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study (2007). *Diabetes Care* 30(8):2057-63.
- Goldenberg I, Mathew J, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, et al (2006). Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: the importance of the maximum corrected QT for risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 48(5):1047-52.
- Gordin D, Forsblom C, Rönnback M, Groop PH (2008). Acute hyperglycaemia disturbs cardiac repolarization in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 25(1):101-5.
- Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ (2003). Out-of-hospital cardiac arrest – the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 24:1204–9.
- Hasanien AA, Drew BJ, Howie-Esquivel J (2014). Prevalence and prognostic significance of long QT interval in patients with acute coronary syndrome: review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 29(3):271-9.
- Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL (1997). Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 30:619-23.

- Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Karatasakis G, Manolis AS, Marinou M, Economou A, Cokkinos DV (2000). Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. A dobutamine stress echocardiography study. *Eur Heart J* 21(6):446-56.
- Isbister GK, Page CB (2013). Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 76(1):48-57.
- Isomoto S, Kurachi Y (1997). Function, regulation, pharmacology and molecular structure of ATP-sensitive K⁺ channels in the cardiovascular system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 8(12):1431-46.
- Joseph C. Cleveland Jr, Daniel R. Meldrum, Brian S. Cain, Anirban Banerjee, Alden H. Harken (1997). Oral Sulfonylurea Hypoglycemic Agents Prevent Ischemic Preconditioning in Human Myocardium; two paradoxes revisited. *Circulation* 96: 29-32.
- Josephson M, Wellens HJ (2004). Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 109:2685–91.
- Kazumi T, Kawaguchi A, Kato JI, Ikeda Y, Kishi K, and Yoshino G. (1999). Fasting serum insulin concentrations are associated with QTc duration independent of serum leptin, percent body fat, and BMI. *Diabetes Care* 22 (11): 1917–1918.
- Kenigsberg DN, Khanal S, Kowalski M, Krishnan SC (2007). Prolongation of the QTc interval is seen uniformly during early transmural ischemia. *J Am Coll Cardiol* 49(12):1299-305.
- Klamann A, Sarfert P, Launhardt V, Schulte G, Schmiegell WH, Nauck MA (2000). Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylurea (glibenclamide). *European Heart Journal* 21:220-229.

- Kumar R, Fisher M, Whitaker R, and Macfarlane PW (2004). Effect of Controlling Hyperglycemia With Diet on QT Abnormalities in Newly Diagnosed Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27(11):2767-8.
- Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B (1983). Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 67:1356-67.
- Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH (2002). Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 287: 2215–20.
- Lefrandt JD, Diercks GF, van Boven AJ, Crijns HJ, van Gilst WH, Gans RO (2000). High fasting glucose and QTc duration in a large healthy cohort. *Diabetologia* 43(10):1332-4.
- Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, et al (2007). Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 116: 2325–45.
- Leotta G, Maule S, Rabbia F, Del Colle S, Tredici M, Canadè A, et al (2005). Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects. *J Hum Hypertens* 19(8):623-7.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130(6):461-470.
- Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH (1993). Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 270: 2590– 2597.

- Mangoni AA, Kinirons MT, Swift CG, Jackson SH (2003). Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing* 32(3):326-31.
- Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D (2000). The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 43(5):571-5.
- Mayet J, Shahi M, McGrath K, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, Thom SA (1996). Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 28(5):791-6.
- Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Schmiegel W, Nauck MA (2003). Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(6):344-50.
- Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ (1989). Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 80(5):1301-8.
- Miki T, Tobisawa T, Sato T, Tanno M, Yano T, Akasaka H, et al (2014). Does glycemic control reverse dispersion of ventricular repolarization in type 2 diabetes? *Cardiovascular Diabetology* 13:125.
- Mirbolouk F, Arami S, Salari A, Shad B, Kazemnejad E, Moladoust H (2014). Corrected QT-Interval and Dispersion After Revascularization by Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Chronic Ischemia. *Journal of Invasive Cardiology* 26 (9): 444-450.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C (2003). Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 26: 3881-885.

- Moore EN (1993). Mechanisms and models to predict a QTc effect. *Am J Cardiol* 72: 4B–9B.
- Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al (1991). The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 84(3):1136-44.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A (1993). Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 119:1187–97.
- Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, et al (1998). QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 316(7133): 745–746.
- Najeed SA, Khan IA, Molnar J, Somberg JC (2002). Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K⁺ channel effect. *Am J Cardiol* 90(10):1103-6.
- Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Toivonen L, Wachtell K, Papademetriou V, et al (2001). Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction. *J Hypertens* 19(10):1883-91.
- Passino C, Franzoni F, Gabutti A, Poletti R, Galetta F, Emdin M (2004). Abnormal ventricular repolarization in hypertensive patients: role of sympatho-vagal imbalance and left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 97: 57–62.
- Patel C, Burke JF, Patel H, Gupta P, Kowey PR, Antzelevitch C, Gan-Xin Y (2009). Is there a significant trans-mural gradient in repolarization time in the intact heart? Cellular basis of the T Wave: a century of controversy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2(1):80-8.

- Peters RW, Byington RP, Barker A, Yusuf S, BHAT Study Group^{11a} (1990). Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: The BHAT experience. *Journal of Clinical Epidemiology* 43(2): 167–172.
- Prineas RT, Crow RS, Blackburn H (1982). *The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings*. Minneapolis, MN: Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota.
- Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ (1994). Dispersion of QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 89: 1681–9.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al (2003). Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 348(19):1866-74.
- Rana BS, Band MM, Ogston S, Morris AD, Pringle SD, Struthers AD (2002). Relation of QT interval dispersion to the number of different cardiac abnormalities in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90:483-7.
- Rana BS, Lim PO, Naas AAO, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, et al (2005). QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart* 91(1):44-50.
- Rautaharju PM, Manolio TA, Psaty BM, Borhani NO, Furberg CD (1994). Correlates of QT prolongation in older adults (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 73:999–1002.
- Reid JL, Whyte KF, and Struthers AD (1986). Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta adrenoreceptors. *Am J Cardiol* 57: 23F–27F.
- Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy: American Diabetes Association and American Academy of Neurology (Consensus Statement) (1988). *Diabetes Care* 11:592-7.

- Roberts R (2006). Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 47: 9–21.
- Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR (2003). Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 52(6):1469-74.
- Roden DM, Viswanathan PC (2005). Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest* 115: 2025–32.
- Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, et al (2001). Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 18:199–205.
- Rutter MK, Viswanath S, McComb JM, Kesteven P, Marshall SM (2002). QT prolongation in patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria. *Clin Auton Res* 12(5):366-72.
- Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Wakayama K, Nada T, Morishita S, et al (2008). QT-interval dispersion in type 2 diabetic and non-diabetic patients with post-myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(2):121-6.
- Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J (1991). QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparent healthy population. *Circulation* 84:1516–1523.
- Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DB, Woods SC, and Porte D Jr (1992). Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 13: 81–113.
- Schwartz PJ, Wolf S (1978): QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 57:1074–1077.
- Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF (1970). Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19: 644-655.

- Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P (1993). 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* 10(10):920-4.
- Strack C, Fessmann D, Fenk S, Waldmann K, Kempinger S, Loew T, et al (2013). QT prolongation is frequently observed in obesity with and without the metabolic syndrome and can be reversed by long term weight reduction. *Eur Heart J* P4287.
- Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ (1997). Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J* 18(6):1000-6.
- Subbalakshmi NK, Adhikari PM, Sathyanarayana Rao KN, Jeganathan PS (2010). Influencing factors of QTc among the clinical characteristics in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 88(3): 265–272.
- Surawicz B, Knoebel SB (1984). Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 4: 398–413.
- Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T (2002). Clinical usefulness of corrected QT intervals in diabetic autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 28(2):127-32.
- Takebayashi K, Sugita R, Tayama K, Aso Y, Takemura Y, Inukai T (2003). The connection between QT dispersion and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(6):351-7.
- Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, Papadogiannis D, Linos A, Stamboulis E, Papageorgiou K (1997). Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 27(12):1049-54.

- Tesfamariam B, Brown ML, and Cohen RA (1991). Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 87: 1647-1648.
- Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Bégaud B, Haverkamp W, et al (2005). Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 28:35–51.
- Tomai F, Crea A, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, Penta de Peppo A, et al (1994). Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 90:700-705.
- Undrovinas AI, Fleidervish IA, Makielski JC (1992). Inward sodium current at resting potentials in single car-diac myocytes induced by the ischemic metabolite lysophosphatidylcholine. *Circ Res* 71(5):1231 -41.
- Valensi PE, Johnson NB, Maison-Blanche P, Extramania F, Motte G, Coumel P (2002). Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care* 25(5):918-23.
- van Noord C, van der Deure W, Sturkenboom M, Straus S, Hofman A, Visser T, et al (2008). High free T4 levels are associated with QTc prolongation in males. *J Endocrinol* 198: 253–60.
- Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Bargero G, D'Errico N, et al (2002). Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *Journal of Internal Medicine* 251 (4): 317-324.
- Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC (2002). EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia : the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 25(4):702-7.

- Viskin S(1999). Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 354:1625–33.
- Ward DE (1988). Prolongation of the QT interval as an indicator of risk of a cardiac event. *Eur Heart J* 7: 139–44.
- Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS (2000). Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 23(2):241-7.
- Williams B, Howard KL (1994). Glucose-induced changes in Na⁺/H⁺ antiport activity and gene expression in cultured vascular smooth muscle cells. Role of protein kinase C.J. *Clin. Invest* 93: 2623-2631.
- Xiang Li, Hui Ren, Zhang-rong Xu, Yan-jun Liu, Xiao-pin Yang, and Jian-qin Liu (2012). Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval among Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes research* 234084.
- Yap YG, Camm AJ (2003). Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 89:1363–72.
- Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al (1998). Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 339: 960–5.
- Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring A, Meisinger C; KORA Study Group (2008). Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 31(3):556-61.

Biografija autora

Vladan Ninković je rođen 23.11.1964 g. u Skoplju.

Osnovnu školu je završio u Vrnjačkoj Banji 1978 g. Srednju školu je takođe završio u Vrnjačkoj Banji 1982 g.

Vojni rok je služio u Varaždinu u periodu oktobar 1982-oktobar 1983 g.

Studije medicine je započeo u oktobru 1983 g. na Medicinskom fakultetu u Beogradu, gde je diplomirao u oktobru 1989 g. sa prosečnom ocenom 8.11.

Specijalizaciju iz Interne medicine je započeo na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Kragujevcu u maju 2000 g., a specijalistički ispit položio u maju 2004 g.

Na Medicinskom fakultetu u Kragujevcu je 2000 g. upisao postdiplomske studije iz oblasti kardiologije. U decembru 2002 g. je magistrirao na temi „Kardiovaskularna autonomna neuropatija i funkcija leve komore kod osoba obolelih od diabetes mellitus-a“.

Užu specijalizaciju iz kardiologije je započeo na Medicinskom fakultetu u Beogradu u oktobru 2007 g, usmeni ispit položio u julu 2009 g, a užu specijalistički rad odbranio u junu 2010 g.

Stalno je zaposlen u Specijalnoj Bolnici „Merkur“ Vrnjačka Banja od 03.7.1990. godine.

Govori i piše engleski jezik, govori ruski jezik.

Do sada je objavio ukupno 9 radova kao prvi autor u domaćim i stranim časopisima, domaćim i inostranim kongresima. Recezent je časopisa „Perfusion“ (UK).

Izjava o autorstvu

Potpisani Vladan Ninković

broj upisa _____

Izjavljujem

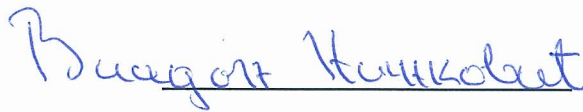
da je doktorska disertacija pod naslovom

„Prevalencija i faktori rizika produženog QT intervala i QT disperzije kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu 20. 4. 2017.



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Vladan Ninković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: „Prevalencija i faktori rizika produženog QT intervala i QT disperzije kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2“

Mentor: Prof. dr Petar Seferović

Potpisani: Vladan Ninković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20. 4. 2017.



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Prevalencija i faktori rizika produzenog QT intervala i QT disperzije kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

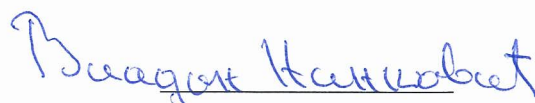
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20. 4. 2017.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.