

DIABETUL ZAHARAT ŞI MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ

Lilia DAVID – dr. hab. şt. med., conf. cercet.,

Irina BOICIUC – cercet. şt. stagiar.

IMSP Institutul de Cardiologie

tel.: +373 69 562 264; e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat (DZ) este un factor major de risc cardiovascular şi este asociat cu morbiditate şi mortalitate cardiovasculară înaltă. Există date cu privire la un risc sporit de moarte subită cardiacă (MSC) în populaţia diabetică, totodată, relaţia dintre diabet şi MSC nu este încă pe deplin definitivă. Datorită creşterii epidemice a numărului persoanelor cu diabet la nivel global, această interacţiune ar putea prezenta o problemă clinică importantă în viitorul apropiat.

Sunt invocate un şir de mecanisme patofiziologice prin care diabetul ar putea contribui la dezvoltarea MSC, precum dereglarea controlului autonom cardiovascular, ischemia miocardică silenţioasă, conducere încetinită, heterogenitate în repolarizarea atriilor şi ventriculelor, prevalenţa înalta a intervalului QT alungit, cardiomiopatia diabetică.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, moarte subită cardiacă, mecanisme patofiziologice.

Summary. Diabetes mellitus and sudden cardiac death

Diabetes mellitus (DM) is a major cardiovascular risk factor and it is associated with high cardiovascular morbidity and mortality. Some evidence exists to support an increased risk of sudden cardiac death (SCD) in the diabetic population, however, the relation between diabetes and SCD is not yet fully defined. Due to the epidemic increase in number of diabetic patients worldwide, this interaction may present an important clinical problem in the near future.

Pathophysiological mechanisms contributing to the increased risk of SCD in patients with DM include: cardiac autonomic neuropathy, silent myocardial ischaemia, slow conduction, heterogeneity in atrial and ventricle repolarization, high prevalence of prolonged QT interval, diabetic cardiomyopathy.

Key words: Diabetes mellitus, sudden cardiac death, pathophysiological mechanisms.

Резюме. Сахарный диабет и внезапная сердечная смерть

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой морбидностью и смертностью. Имеются данные о повышенном риске внезапной сердечной смерти (ВСС) среди больных сахарным диабетом, однако взаимосвязь между СД и ВСС еще полностью не раскрыта. Ввиду постоянного прогрессивного увеличения числа лиц страдающих диабетом во всем мире, это взаимодействие может представить серьезную клиническую проблему в ближайшем будущем.

В статье рассмотрен ряд патофизиологических механизмов, способствующих развитию ВСС у больных СД: нарушение автономного контроля сердечно - сосудистой системы, некая ишемия миокарда, замедление проводимости, гетерогенность реполяризации предсердий и желудочков, удлинение интервала QT, диабетическая кардиомиопатия.

Ключевые слова: сахарный диабет, внезапная сердечная смерть, патофизиологические механизмы.

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este un factor major de risc cardiovascular și este asociat cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară înaltă. Hiperglicemia, rezistența la insulină, perturbările metabolismului celular care promovează și susțin stresul oxidativ, determină un risc sporit pentru dezvoltarea factorilor de risc cardiovascular și a comorbidităților la acești bolnavi, precum hipertensiunea arterială, abnormalitățile lipidice, statusul pro-inflamator, activarea coagulării și trombozei. Pacienții cu DZ au un risc de

2-4 ori mai înalt pentru boala coronariană și accidentul vascular cerebral și de 1,5-3,6 ori mai înalt pentru mortalitatea de cauză cardiovasculară, cardiopatia ischemică fiind responsabilă pentru 75% din decese la acești pacienți. Speranța de viață la persoanele cu diabet este cu 4-8 ani mai mică față de indivizii non-diabetici [1].

Relația dintre diabet și moartea subită cardiacă (MSC) nu este încă pe deplin definitivată, nu se cunoaște foarte clar dacă există doar o asociere între aceste două entități sau diabetul reprezintă un factor de risc pentru MSC [2]. Câteva studii care au analizat acest aspect au relatat un risc sporit de MSC în populația diabetică, riscul relativ raportat variind între 1,0 și 3,23 [3-7].

În Paris Prospective Study, care a urmărit pe un termen de 23 ani 6000 bărbați de vârstă medie angajați în orașul Paris, printre punctele finale evaluate a fost și MSC. Riscul pentru MSC, dar nu și pentru infarctul miocardic fatal s-a dovedit a fi mai înalt la subiecții cu DZ față de non-diabetici. Analiză multivariată a datelor a evidențiat DZ drept factor de risc independent pentru MSC (RR 2.21; 95% CI 1,10-4,44) după ajustarea pentru mai multe variabile (vârsta, indicele de masă corporală, consumul de tutun, tensiunea arterială sistolică, nivelul seric de colesterol și trigliceride) [3]. Constatări similare au fost raportate în US Nurses Study [8], în meta-analiza realizată de Jouven cu colaboratorii [9].

Analiza longitudinală a datelor cohortei Framingham și urmașilor acestora a arătat că unul din cinci decese prin MSC s-a produs în prezența diabetului zaharat; în plus, pe parcursul supravegherii timp de 50 ani s-a constatat dublarea acestei proporții [10].

O meta-analiză publicată în 2014 care a inclus 6 studii populaționale și 3 studii de cohortă cu diferite grupe de pacienți a raportat un risc sporit pentru MSC la bolnavii cu DZ [7]. O altă meta-analiză din 2018 realizată pe marginea a 19 studii prospective populaționale (din Europa, SUA, Asia) cu 249225 participanți și 3610 decese prin MSC a relatat un risc relativ pentru moarte subită de 2,02 (95% CI 1,81-2,25) la pacienții cu DZ comparativ cu cei fără diabet. Asocierea pozitivă

dintre diabet și MSC a fost observată atât la bărbați, cât și la femei, în diferite regiuni geografice și nu s-a stabilit heterogenitate în diferite subgrupuri analizate. S-a constatat de asemenea un spor de 23% a riscului pentru MSC la persoanele cu pre-diabet comparativ cu cei cu toleranță normală la glucoză [2].

Ținând cont de creșterea epidemică alarmantă a numărului persoanelor cu diabet la nivel global, această interacțiune anunță constituirea unei probleme clinice importantă în viitorul apropiat.

Asocierea DZ cu un risc sporit pentru MSC se datorează, cel puțin parțial, unei incidențe și extinderi mai mari a aterosclerozei coronariene (boala macrovasculară). Boala microvasculară și neuropatia autonomă, procese patofiziologice non-coronariene care complică evoluția DZ au de asemenea un potențial clar de a crește susceptibilitatea pentru MSC în populația diabetică [11]. Sunt invocate un șir de mecanisme patofiziologice prin care diabetul ar putea contribui la dezvoltarea MSC: 1) dereglarea controlului autonom cardiovascular, 2) ischemia miocardică silențioasă, 3) conducere încetinită, 4) heterogenitate în repolarizarea atriilor și ventriculelor, prevalența înaltă a intervalului QT prelungit 5) cardiomiopatia diabetică.

Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC) este una dintre complicațiile obișnuite și severe asociate DZ, este definită ca dereglare a controlului autonom cardiovascular și reprezintă substratul funcțional aritmogen în contextul diabetului zaharat. Statusul hiperglicemic cronic contribuie la progresia disfuncției autonome [12, 13]. În stadiile inițiale, NAC este caracterizată printr-o creștere a activității simpatice care duce în final la apoptoza cardiomiocitelor și la lezarea miocardului. Pacienții diabetici cu NAC au risc crescut de a dezvolta cardiomiopatie, aritmii maligne și ischemie silențioasă cu instalarea infarctului miocardic fără durere [14]. Ca rezultat al dereglării funcției autonome cardiovasculare, principala manifestare a NAC este reducerea variabilității frecvenței cardiace atât în repaus, cât și în efort, prezența tahicardiei de repaus [12].

Nervul vag este primul nerv lezat și deci activitatea simpatică devine dominantă, iar tahicardia de repaus este primul semn clinic. În evoluție după aproximativ cinci ani de latență, chiar dacă frecvența cardiacă rămâne crescută, se poate observa o regresie a tahicardiei datorată lezării fibrelor nervoase simpatice [12]. Instabilitatea electrică a miocardului ventricular este rezultatul stimulării simpatice în absența opoziției activității vagale.

Una dintre cele mai grave consecințe ale NAC este creșterea riscului de mortalitate. Studii longitudinale mai vechi care au urmărit subiecți cu diverse grade inițiale de severitate a NAC au raportat rate de mortalitate

la cinci ani între 16 și 50%, o proporție mare fiind atribuită MSC [12]. O meta-analiză, care a inclus 15 studii și 2.900 de subiecți cu diabet, indică un risc relativ de mortalitate de 3,45 (CI 95% 2,66-4,47) la pacienții care prezentau NAC [15]. Similar cu studii anterioare, Maser și colab. au observat o creștere progresivă a riscului de mortalitate, direct proporțională cu creșterea numărului de teste funcționale anormale privind NAC [16]. În studiul EURODIAB, NAC a fost cel mai important factor predictiv al mortalității la pacienți cu DZ1 pe durata a șapte ani de monitorizare, depășind efectul factorilor tradiționali de risc cardiac [17]. Studiul Hoorn a arătat că prezența NAC asociată diabetului a dublat riscul de mortalitate la nouă ani în cadrul cohortei de pacienți vârstnici [12]. Valoarea prognostică a NAC a fost confirmată de alte două studii, care au raportat independent că NAC diagnosticată prin combinarea anomaliilor în variabilitatea frecvenței cardiace și a indexului QT este un factor predictiv pentru mortalitate [18, 19].

În studiul ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), într-o cohortă de 8.000 de subiecți cu DZ2, s-a arătat că prezența NAC este un factor predictiv independent pentru mortalitatea de orice cauză (HR 2,14, 95% CI 1,37–3,37) și pentru mortalitatea cardiovasculară (HR 2,62, 95% CI 1,4-4,91) după ce s-au făcut ajustări pentru mulți factori de risc de moarte cardiovasculară tradiționali, inclusiv durata diabetului, tensiunea arterială, toate fracțiile colesterolului, fumatul, consumul de alcool, obezitatea, alte complicații ale diabetului (inclusiv boala renală) și multiple tipuri de tratament medical [20].

O posibilă explicație pentru efectele NAC asupra riscului de mortalitate ar fi promovarea aritmiilor fatale și a morții subite [12, 14].

Pacienții cu DZ, în special cei cu NAC, au un risc crescut de apariție a ischemiei miocardice silențioase, care în cele din urmă poate conduce la MSC aritmică datorată tahiaritmiilor ventriculare severe. Într-o metaanaliză a 12 studii, Vinik și colab. au observat o strânsă legătură între NAC și prezența ischemiei miocardice silențioase, măsurată prin testul de efort [14]. În studiul DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*), care a inclus 1.123 de pacienți cu DZ2, NAC a fost un puternic factor predictiv pentru ischemie silențioasă și alte complicații cardiovasculare ulterioare [21]. Totodată, niciun studiu nu a demonstrat cu certitudine rolul ischemiei silențioase în dezvoltarea MCS la pacienții cu diabet zaharat.

Cardiomiopatia diabetică, substratul structural aritmogen în diabetul zaharat, este o afecțiune particulară prin mecanisme de instalare independente de ateroscleroza coronariană și în evoluție conduce la insta-

larea insuficienței cardiace [7, 12]. Tabloul histopatologic al cardiomiopatiei diabetice este reprezentat de fibroza perivasculară și interstițială [22]. Cardiomiopatia diabetică, în afara creșterii depunerilor de collagen, este caracterizată printr-o dispoziție interfibrilară de collagen care duce la reducerea complianței ventriculare. Fragmentele bioptice de miocard uman au indicat că în miocardul diabetic aria de secțiune a cardiomiocitelor este mai mare, la fel este și gradul fibrozei interstițiale comparativ cu populația generală. Aceste modificări structurale la nivelul miocardului diabetic, conduc la o alterare a cuplării excitației cu contracția [22].

NAC poate promova hipertrofia ventriculară stângă prin diverse mecanisme, inclusiv prin impactul său asupra echilibrului simpatovagal și baroreflexelor. Componenta vagală a reflexelor baroreceptoare reprezintă mecanismul major de protecție ce reglează frecvența cardiacă, volumul bătaie și tensiunea arterială (TA), în vederea diminuării stresului asupra peretelui miocardic [5]. Un reflex baroreceptor lezat se asociază cu scăderea tonusului simpatic, creșterea tensiunii arteriale sistolice [33], creșterea stresului la nivelul peretelui ventricular stâng, conducând la hipertrofie ventriculară stângă și creșterea riscului de apariție a insuficienței cardiace și a altor boli cardiovasculare [34-36].

Diabetul are un impact major la nivelul cardiomiocitelor, fiind constatată o prelungire a duratei potențialului de acțiune și de asemenea o diminuare a curentului calcic. O reducere a efluxului de K a fost de asemenea demonstrată pe modele de animale [23]. Intervalul QT reflectă durata depolarizării și repolarizării ventriculare. Majoritatea studiilor au demonstrat că prelungirea duratei intervalului QT s-a dovedit a fi un puternic indicator al prezenței neuropatiei autonome cardiovasculare [11, 12]. Creșterea concentrației de Ca intracelular și dezechilibrul simpatovagal sunt două din mecanismele care stau la baza instabilității electrice în miocardul diabetic în timpul hiperglicemiei. De asemenea, statusul hiperglicemic duce la o creștere a radicalilor liberi și la o scădere a producției de NO. Datorită reducerii nivelului NO atât K-ATP-aza, cât și Ca-ATP-aza sunt inhibate, ceea ce duce la o creștere a nivelului de calciu la nivelul citosolului. Prolungirea intervalului QTc în diabet a fost asociată cu o creștere a nivelului de calciu intracelular [7, 11, 24].

Durata intervalului QT este considerată factor predictiv pentru toate cauzele de mortalitate atât la pacienții diabetici, cât și în populația generală [11, 24, 25]. În mai multe studii, prelungirea duratei intervalului QTc a fost asociată cu fibrilația ventriculară și cu moartea subită. S-a demonstrat că prevalența creșterii duratei intervalului QTc este mai mare la pacienții diabetici comparativ cu populația generală [25]. În studiul rea-

lizat în Italia, autorii au relatat că intervalul QTc peste 440 msec a fost documentat la 7,6% subiecți non-diabetici, la 25,6% bolnavi cu DZ și la 30,8% dintre cei care au prezentat neuropatie autonomă diabetică [7]. Date similare a publicat și Veglio M. pe o cohortă de 1357 pacienți cu DZ tip 2 [25]. Câteva studii prospective au stabilit semnificația prognostică fatală a intervalului QTc prelungit la bolnavii cu DZ [11, 24]. Pe un lot de subiecți cu DZ tip 2 nou diagnosticat fără complicații documentate la includere în cercetare, la o supraveghere de 10,3 ani, s-a constatat o relație importantă ($p < 0,001$) dintre mortalitatea de cauză cardiovasculară și intervalul QTc apreciat la prima examinare. În plus, intervalul maxim QTc și dispersia QT s-au dovedit a fi predictorii puternici și independenți pentru mortalitate la 3 și 6 ani de urmărire [12]. În studiul caz-control cu subiecți diabetici realizat de Whitsel EA cu colegii s-a arătat că riscul pentru moarte subită cardiacă a fost de 3,5 ori mai înalt la persoanele cu intervalul QT din quartila sus (cel mai alungit QT) față de cei din quartila de jos (cel mai scurt QT), după ajustarea pentru vârstă și rasă (26).

Reducerea variabilității frecvenței cardiace este o manifestare precoce a neuropatiei autonome cardiovasculare în strânsă legătură cu creșterea riscului aritmic și a riscului de mortalitate [11, 12, 14].

Rochester Diabetic Neuropathy Study a analizat factorii de risc pentru MSC și rolul neuropatiei autonome diabetice în acest context pe o populație de 462 pacienți cu DZ urmăriți pe o perioadă de 15 ani [38]. Subiecții cu NAC au înregistrat un risc de 1,52 (1,2-1,91) pentru moarte subită în analiza univariată, care s-a dovedit nesemnificativ în analiza multivariațională. Autorii au raportat că toate victimele MSC au înregistrat afectare aterosclerotică importantă a arterelor coronare cu leziunea miocardului la studiul necropsic sau au prezentat date clinice pentru disfuncție ventriculară stângă. Autorii au concluzionat că boala aterosclerotică coronară, injuria miocardului și afectarea renală par a fi cele mai semnificative determinante ale riscului pentru moarte subită cardiacă, în timp ce neuropatia autonomă are probabil un rol complementar [27].

Bibliografie

1. Bertolucci M., Rocha V. *Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes*. Diabetol Metab Syndr. 2017, 9, p. 25-38.
2. Aune D., Schlesinger S., Norat T. et al. *Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2018. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.011.

O consecință nedorită a controlului glicemic riguros este creșterea incidenței episoadelor de hipoglicemie. Hipoglicemia alterează răspunsul autonom, dar și pe cel hormonal la hipoglicemii ulterioare, iar hipoglicemia nerecunoscută ar putea promova instalarea unor aritmii maligne și, ulterior, moartea subită cardiacă [7, 11].

Efectul hipoglicemiei asupra repolarizării ventriculare a fost cercetat în câteva studii, care au raportat modificări impresionante ale intervalului QTc în cadrul aplicării metodei de clamp hiperinsulinemic. S-a arătat că beta-blocantele practic abolesc influența hipoglicemiei asupra alungirii intervalului QTc, iar infuzia de potasiu nu are un asemenea efect. Aceste rezultate alături de datele care demonstrează asocierea hipoglicemiei cu creșterea catecolaminelor susțin ipoteza precum că alungirea intervalului QTc este promovată de excitația simpatică din cadrul hipoglicemiei [11].

Un studiu prospectiv randomizat, care a inclus 30 pacienți tratați cu insulină și/sau sulfonilureice și un grup martor ($n=12$), comparabil după vârstă, care administrea remedii antihiperglicemice cu risc redus pentru hipoglicemie, a analizat legătura dintre epizodele hipoglicemice și aritmiile ventriculare la bolnavii cu DZ și boală cardiovasculară documentată [11]. S-a stabilit o incidență înaltă de hipoglicemie și aritmii ventriculare silențioase în grupul cu insulină și/sau sulfonilureice versus control. Pistrosch cu colegii au analizat efectul de trigger al hipoglicemiei pentru aritmii ventriculare pe o cohortă de bolnavi cu DZ tip 2 și au constatat că hipoglicemia ar putea promova dezvoltarea aritmiilor ventriculare prin hiperstimulare simpatică sau alungirea intervalului QT [28].

Concluzie. Diabetul zaharat se asociază cu un risc sporit pentru moarte subită cardiacă. Dereglarea controlului autonom cardiovascular, ischemia miocardică silențioasă, heterogenitatea în repolarizarea atriilor și ventriculelor, prevalența înaltă a intervalului QT prelungit, cardiomiopatia diabetică sunt mecanismele patofiziologice prin care diabetul ar putea contribui la dezvoltarea morții subite.

3. Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. *Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I*. Circulation. 1999, 99(15), p. 1978-83.
4. Kataoka M., Ito C., Sasaki H., Yamane K. et al. *Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract. 2004, 64(1), p. 51-8.
5. Waks J.W., Sitlani C.M., Soliman E.Z. et al. *Global Electric Heterogeneity Risk Score for Prediction of Sudden Cardiac Death in the General Population: The*

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies. Circulation. 2016, 133(23), p. 2222-34.

6. Patel R.B., Moorthy M.V., Chiuve S.E. et al. *Hemoglobin A1c levels and risk of sudden cardiac death: A nested case-control study*. Heart Rhythm. 2017, 14(1), p. 72-8.

7. Zaccardi F., Khan H., Laukkanen J.A. *Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis*. Int J Cardiol. 2014, 177(2), p. 535-7.

8. Albert, C. M., Chae, C. U., Grodstein, F., et al. *Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States*. Circulation. 2003, 107, p. 2096-2101.

9. Jouven, X., Lemaitre, R. N., Rea, T. D. et al. *Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death*. European Heart Journal. 2005, 26, p. 2142-2147.

10. Qazi M., Malik S. *Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the Framingham Heart Study*. Global Heart. 2013, 8, p. 43-48.

11. Bergner D.W., Goldberger J.J. *Diabetes mellitus and sudden cardiac death: What are the data?* Cardiology Journal. 2010, 17(2), p. 117-129.

12. Pop-Busui R. *What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes*. J Cardiovasc Transl Res. 2012, 5(4), p. 463-78.

13. Tarvainen M.P., Laitinen T.P., Lipponen J.A. et al. *Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes –effect of hyperglycemia and duration disease*. Front Endocrinol. 2014, 8, p. 5:130. doi: 10.3389/fendo.2014.00130. eCollection 2014.

14. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. *Diabetic autonomic neuropathy*. Diabetes Care. 2003, 26, p. 1553-79.

15. Ewing D.J. et al. *Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications*. Ann Intern Med. 1980, 92(2 Pt 2), p. 308-11.

16. Maser R.E. et al. *The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Care. 2003, 26(6), p. 1895-901.

17. Soedamah-Muthu S.S. et al. *Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS)*. Diabetes Care. 2008, 31(7), p. 1360-618.

18. Lykke J.A. et al. *A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes*. Scand J Clin Lab Invest. 2008, 68(7), p. 654-9.

19. Ziegler D. et al. *Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study*. Diabetes Care. 2008, 31(3), p. 556-6120.

20. Pop-Busui R. et al. *Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial*. Diabetes Care. 2010, 33(7), p. 1578-84.

21. Young L.H. et al. *Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial*. JAMA. 2009, 301(15), p. 1547-55.

22. Tarquini R., Lazzeri C., Pala L. et al. *The diabetic cardiomyopathy*. Acta diabetol. 2011, 48, p. 173-81.

23. Gallego M., Alday A., Urrutia J. et al. *Transient outward potassium channel regulation in healthy and diabetic hearts*. Can J Physiol Pharmacol. 2009, 87, p. 77-83.

24. Vasiliadis I., Kolovou G., Mavrogeni S. et al. *Sudden cardiac death and diabetes mellitus*. Journal of Diabetes and Its Complications. 2014, 28, p. 573-579.

25. Veglio M., Bruno G., Borra M. *Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: A population-based cohort*. J Intern Med. 2002, 251, p. 317-324.

26. Whitsel E.A., Boyko E.J., Rautaharju P.M. et al. *Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients*. Diabetes Care. 2005, 28, p. 2045-2047.

27. Suarez G.A., Clark V.M., Norell J.E. et al. *Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005, 76, p. 240-245.

28. Pistrosch F., Ganz X., Bornstein S.R. et al. *Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions*. Acta Diabetol. 2015, 52, p. 889-895.