

# Diabetes mellitus a fibrilácia predsiení

## Diabetes mellitus and atrial fibrillation

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ prof. MUDr. Ján Murín, CSc. | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie | Received 22. 03. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 11. 4. 2022

### Abstrakt

Diabetes mellitus je jedným z najčastejších chronických ochorení v klinickej praxi, ale je to aj rizikový faktor vývoja fibrilácie predsiení (FiP). Ak pacient s FiP trpí aj diabetom, tak potom tu býva obvykle výraznejší výskyt symptómov ochorenia a býva vyššia kardiovaskulárna a cerebrovaskulárna morbidita a mortalita oproti prítomnosti FiP u ne-diabetikov. Patofyziológia FiP u diabetikov nie je dobre rozpoznaná, ale súvisí so štrukturálnymi, elektrickými, elektro-mechanickými a autonómnymi zmenami v procese kardiálnej remodelácie. Tento článok zhŕňa komplexné interakcie medzi diabetom a FiP, ale snaží sa tiež poukázať na to, ako pristupovať k prevencii a liečbe FiP u diabetikov.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – patofyziológia predsieňovej fibrilácie u diabetikov – predsieňová fibrilácia – prevencia/liečba predsieňovej fibrilácie u diabetu

### Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common chronic medical diseases and is also a risk factor for the development of atrial fibrillation (AF). The presence of diabetes in patients with AF is associated with increased symptom burden and increased cardiovascular and cerebrovascular mortality. The pathophysiology of diabetes – related AF is not fully understood, but is related to structural, electrical, electro-mechanical and autonomic remodeling. This article reviews the complex interaction between diabetes and AF, and also explores its effect on the prevention and treatment of AF.

**Key words:** atrial fibrillation – diabetes mellitus – pathophysiology of atrial fibrillation in diabetes – prevention/treatment of atrial fibrillation in diabetes

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľmi časté chronické a systémové ochorenie s výskytom okolo 8–10 % v mnohých európskych krajinách, včítane Slovenska [1]. Diabetes je i silným a významným kardiovaskulárnym (KV) rizikovým faktorom so zvýšenou KV-morbiditou i mortalitou [2]. Predsieňová fibrilácia (FiP) je najčastejšou trvalou arytmiou, podporuje výskyt srdcového zlyhávania a výskyt cievnych mozgových príhod (CMP), a jej výskyt tiež (dokonca ohromne) stúpa [3]. Diabetes významne zvyšuje riziko vývoja FiP, čo zvyšuje u postihnutých výskyt symptómov, redukuje kvalitu života, zvyšuje výskyt hospitalizácií ale i mortalitu [4].

### Epidemiológia

Viacere štúdie preukázali, že diabetes je nezávislým rizikovým faktorom vzniku FiP:

- Framinghamská štúdia bola v tomto smere prvou štúdiou, ktorá asociáciu medzi diabetom a FiP preukázala [5].

- Metaanalýza istých štúdií preukázala, že u diabetikov býva o 34 % vyššie riziko pre vývoj FiP [6].
- Počtom malá (311 osôb) štúdia u liečených diabetikov preukázala, že riziko vývoja FiP stúpa o 3 % každým rokom liečby diabetika, a v tejto štúdií asociovala vyššia glykémia so zvýšeným rizikom vzniku FiP s relatívnym rizikom (RR) 1,14 pre 1% vzostup hladiny HbA<sub>1c</sub> [7].

Teda štúdie podporujú asociáciu medzi diabetom (jeho trvaním a jeho dlhodobou kontrolou glykémii) a vznikom FiP.

Pacient, t. j. diabetik, s prítomnosťou FiP máva vždy horšiu prognózu, než je tomu u diabetika (bez FiP) alebo u pacienta s FiP ale netrpiaceho diabetom. V štúdií ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon – MR Controlled Evaluation) mali diabetici s FiP ohromne zvýšené riziko pre vznik koronárnych príhod, cievnych mozgových príhod, srdcového zlyhávania, KV-úmrta i celkovej mortality (než diabetici bez FiP) [8]. V štúdií ORBIT-AF

(Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) mali diabetici s FiP významne vyšší výskyt hospitalizácií, vyššiu KV-mortalitu i celkovú mortalitu, tiež horšie symptómy a nižšiu kvalitu života oproti diabetikom bez FiP [4]. Je to pochopiteľné, keďže FiP býva frekventnejšie prítomná v klinickej praxi u diabetikov, a u diabetikov býva i vyššia prevalencia komorbidít (srdcového zlyhávania, chronickej obličkovej choroby, ischemickej choroby srdca, i ďalších).

## Patogenéza

Predsieňová fibrilácia vzniká obvykle v súvisi s predsieňovou „remodeláciou“, ktorá má viaceré (samostatné) formy.

### Štrukturálna predsieňová remodelácia.

Obvykle ide o vývoj fibrózy v predsieňach a o vývoj predsieňovej dilatácie: tieto dva činitele sú hlavným substrátom pre existenciu FiP u diabetikov.

K ich vývoju pri diabete vedú nasledovné patofyziologické aktivity: glykemické fluktuácie, oxidatívny stres a inflamácia. Predklinické i klinické štúdie už preukázali, že diabetes nezávisle asocjuje s myokardiálnou fibrózou, a práve tieto fibrotické zmeny podporujú jednak vznik FiP, ale túto arytmiu aj udržujú v činnosti [9]. Mechanizmy vývoja myokardiálnej fibrózy sú nasledovné: oxidatívny stres, inflamácia, zvýšená produkcia AGEs (Advanced Glycated End-products) a tiež zvýšená expresia rastových faktorov [9–11].

Extenzívna myokardiálna fibróza a stuhnutie (predsiení ale i komôr) podporujú vývoj diastolickej dysfunkcie a táto predisponuje postihnutého k abnormálnemu ventrikulárnemu plneniu krvou, čo podporuje dilatáciu ľavej predsieni, a to je prídavný stimulus pri vývoji FiP [12,13].

### Elektrická predsieňová remodelácia

Diabetes asocjuje aj s proarytmickými elektrofyziologickými zmenami. Isté animálne experimenty preukázali, že diabetes podporuje rýchlosť interatriálneho vedenia vzruchov, zvyšuje disperziu efektívnej refraktérnej periódy v predsieňach, predlžuje trvanie akčného potenciálu – nuž a tieto zmeny zvyšujú náchylnosť k vzniku FiP [10,14]. Na bunkovej úrovni (experiment s „diabetickým“ králikom) sa pozoruje redukcia iónového  $\text{Na}^+$  prúdu a nárast iónového  $\text{Ca}^{+2}$  prúdu prostredníctvom L-typu kanála, a to prispieva k spomaleniu vedenia vzruchov a k zvýšeniu arytmogénity [10].

V klinických situáciách sa zistilo, že diabetici majú významne dlhšie trvanie predsieňovej aktivácie a majú nižšie bipolárne napätia pri katéetrových abláciách [15]. Tieto osoby majú tiež vyšší výskyt rekurencie FiP po abláciách.

### Elektro-mechanická remodelácia

Diabetes ovplyvňuje aj prepojenie „excitácie – kontrakcie“ v predsieňach – v experimente (diabetické králiky pomocou pôsobenia alloxanu) sa to potvrdilo a táto po-

ruha bola v asociácii s redukciami trvania interatriálneho vedenia vzruchov a nakoniec aj v asociácii s ľahšou indukovateľnosťou FiP [16]. V klinickej štúdiu u pacientov s poruchou glukózovej tolerancie sa preukázalo významné predĺženie vedenia vzruchov a asociovalo to s redukciami vyprázdňovania krvi z predsiení do komôr [17]. Porucha interatriálneho a intraatriálneho elektromechanického prepojenia bola vyššia [18] a isté štúdie preukázali, že tu ide o nezávislý prediktor novo vznikajúcej FiP ale i recidivujúcej FiP [18,19].

### Remodelácia autonómneho nervového systému

Kardiálna autonómna neuropatia je častou a známou komplikáciou diabtu: býva charakterizovaná denerváciou parasimpatiku, neregulovanou aktivitou sympatika, a neskôr denerváciou sympatika [20]. Práve nerovnováha sympatickej a parasympatickej aktivity podporuje vývoj FiP (experimenty u potkanov) [21]. Autori tu našli zvýšenú heterogenitu distribúcie sympatických nervov v predsieňach, a to nazývame autonómnou remodeláciou. V klinických sledovaniach nachádzame u pacientov s diabetesom nižšiu variabilitu srdcovej frekvencie, čo je marker autonómnej dysfunkcie [22]. Zmeny variability srdcovej frekvencie, hlavne zvýšený pomer „nízkej/vysokéj srdcovej frekvencie“, výrazne asocujú s prípadmi asymptomatickej formy FiP [23].

V patogenéze vzniku FiP u diabetikov sa ešte uplatňujú ďalšie dva (či tri) činitele.

### Oxidatívny stres a inflamácia

Toto sú dva kľúčové mediátory proarytmickej atriálnej remodelácie u diabetikov. Na vzorkách predsiení u diabetikov bola preukázaná zvýšená produkcia reaktívnych kyslíkových radikálov v dôsledku poruchy mitochondriálneho metabolizmu a poruchy elektrónového transportu [24]. Znížená expresia enzýmov, ktoré normálne degradujú reaktívne kyslíkové radikály (t. j. superoxid dismutáza a glutation peroxidáza), tiež prispievajú k exacerbácii oxidatívneho stresu [25].

Zvýšený oxidatívny stres aktivuje NF $\kappa$ B (Nukleárny Faktor kappa B), ktorý podporuje vývoj predsieňovej fibrózy (vzostupom expresie TGF $\beta$  a TNF $\alpha$ ), tiež podporuje spomalenie vedenia vzruchov (redukciami expresie sodíkových kanálov), a to sú substráty pre vznik i pre udržanie FiP [25,26].

Zvýšený oxidatívny stres podporuje tiež inflamáciu, ktorá prispieva k proarytmickej štrukturálnej remodelácii. U diabetikov nachádzame zvýšené sérové hladiny zápalových markerov (CRP, TNF $\alpha$ , IL6), ktoré asocujú s dilatáciou ľavej predsieni a tiež so zvýšenou incidenciou FiP [26,27].

### Glykemické fluktuácie

Aj chronická hyperglykémia je kľúčovým mediátorom remodelácie predsiení a následne i iniciátorom vzniku FiP [10]. Zistilo sa však tiež, že intenzívna glykemická kontrola neredukuje incidenciu FiP v porovnaní so štan-

dardnou kontrolou glykémii [28]. Predpokladá sa, že intenzívna kontrola glykémii by mohla vyvolávať epizódy ťažšej hypoglykémie, ktorá asocjuje s aktiváciou sympatiku, so skrátením refraktérnej periódy elektrických vzruchov, a takto so zvýšením rizika vzniku FiP [29–31].

Nedávne štúdie predpokladali, že sú to hlavne fluktuácie glykémii (než samotná hyperglykémia), ktoré prispievajú k vývoju FiP u diabetikov – u potkana s diabetom tieto fluktuácie glykémie asociujú so zvýšenou fibrózou v predsieňach, s oxidatívnym stresom a s náchylnosťou pre vznik FiP [32]. U diabetikov glukózové fluktuácie v sére korelujú so zvýšeným oxidatívnym stresom silnejšie, než je korelácia chronickej glykémie s oxidatívnym stresom. Teda jestvuje široká variácia glykémii, a tá je pravdepodobne hlavným rizikovým faktorom vývoja FiP [33]. Nedávna štúdia preukázala, že dlhodobá glykemická variabilita významne asociovala s novo vzniklou FiP [29]. Preto by sa mala liečba diabetika sústrediť nielen na úpravu glykémie, ale aj na prevenciu vzniku glykemických fluktuácií.

## Liečebný prístup

### Liečba zameraná na úpravu glykémii

Viacere perorálne antidiabetiká sú schopné redukovat remodeláciu predsiení, a takto redukovat riziko vzniku FiP (tab. 1).

**Metformín** je najčastejším liečivom u diabetikov a jeho užívanie asocjuje s redukciami rizika vzniku FiP: vo veľkej klinickej štúdii (so zohľadnením komorbidít a prídavných liekov) redukoval výskyt FiP o 19 %, významne (RR: 0,81 a 95% CI 0,76–0,86;  $p < 0,0001$ ) [34].

**Tiazolidíndióny** tiež redukovujú vznik FiP, ukázala to veľká klinická štúdia s redukciami FiP o 31 % (RR: 0,69 a 95% CI 0,49–0,91;  $p = 0,028$ ) [35]. Nedávna metaanalýza preukázala, že liečba diabetikov tiazolidíndiónmi redukuje vývoj FiP o 27 % v porovnaní s osobami bez tejto liečby [40]. Animálne štúdie preukázali, že tiazolidíndióny redukovujú vývoj fibrózy v predsieňach blokováním inflamácie [41].

**Sulfonylureové antidiabetiká** patria k najčastejším liečivám diabetikov v klinickej praxi. V populačnej klinickej štúdii sa nezistilo, že by táto liečba redukovala výskyt FiP (po zohľadnení komorbidít a prídavnej liečby), keďže RR bolo 1,07 (95% CI 0,94–1,22;  $p < 0,05$ ), naopak vývoj FiP mierne podporila [36]. Je treba na tomto mieste pripomenúť, že liečba sulfonylureovými antidiabetikami zvyšuje 4,5-násobne riziko vzniku ťažkej hypoglykémie v porovnaní s liečbou metformínom [42]. Akútna hypoglykémia asocjuje s proarytmickým pôsobením (v dôsledku aktivácie sympatického nervového systému) – teda podporuje (asi) vývoj FiP za týchto okolností [31].

**Inzulínová liečba** je schopná tiež vyvolávať hypoglykémie, preto táto liečba asocjuje so zvýšenou incidenciou FiP, čo preukázala klinická štúdia s RR 1,19 (95% CI 1,06–1,35;  $p < 0,05$ ) [37]. Treba tu pripomenúť skutočnosť, že diabetici liečení aj inzulínovou liečbou majú viac komorbidít (sú ťažšie chorí) a aj tieto skutočnosti

možno prispievajú k vzniku FiP. Iná veľká štúdia ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) randomizovala viac ako 12 000 pacientov s poruchou glykémii nalačno, s porušenou glukózovou toleranciou alebo s DM2T, pričom v jednom ramene liečby sa podával inzulín glargín a v druhom ramene nie. Všetci ale mali inak štandardnú liečbu (pre)diabetu. V tejto štúdii nebol zvýšený výskyt prípadov FiP v ramene liečby inzulínom [43].

**Inhibítory DPP4 (dipeptidyl peptidáza 4)** sú relatívne novou triedou antidiabetík, u ktorej sa očakávala aj prítomnosť kardioprotekcie. V klinickej štúdii použitie inhibítorov DPP4 (pridaných k metformínu) asociovalo s nižším rizikom vzniku FiP [44]. Ale vo veľkých klinických KV-štúdiách (EXAMINE: Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; SAVOR-TIMI: Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications; CARMELINA: Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) sa nezistil vážnejší vzťah (teda interakcia) medzi liečbou inhibítormi DPP4 a incidenciou FiP [45–47].

**Receptorové agonisty pre glukagon-like peptid 1 (GLP1-RA)** sú novšie antidiabetiká, ktoré sú kardioprotektívne. Metaanalýza nepreukázala asociáciu medzi liečbou GLP1-RA a incidenciou FiP (RR -0,87; 95% CI 0,71–1,05;  $p = 0,15$ ) [38]. Štúdie EXSCCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial) a HARMONY OUTCOMES (Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus) preukázali štatisticky nevýznamnú redukciami incidencie FiP [48,49].

**SGLT2-inhibítory (SGLT2i – Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors)** v metaanalýze nepreukázali asociáciu s FiP v porovnaní s placebovou liečbou (RR – 0,61; 95% CI 0,31–1,19, ale s  $p = 0,15$ ) [39]. Štúdie teda nepreukázali žeby SGLT2i ovplyvnili (redukovali) výskyt (incidenciu) FiP.

**Tab. 1 | Vplyv liekov upravujúcich glykémie na incidenciu predsieňovej fibrilácie. Upravené podľa [34–39]**

liek	relatívne riziko
metformín	0,81 (0,71–0,95)
tiazolidíndióny	0,73 (0,62–0,87)
pioglitazón	0,56 (0,32–0,98)
rosiglitazón	0,78 (0,57–1,07)
GLP1-agonista	0,87 (0,71–1,05)
SGLT2-inhibítory	0,61 (0,31–1,19)
sulfonylurea	1,07 (0,94–1,22)
DPP4-inhibítory	1,07 (0,94–1,21)
inzulín	1,19 (1,06–1,35)

posledné 3 liečivá „podporujú“ vznik FiP (správne: nepomáhajú v jej prevencii)

## Prevenia cievnej mozgovej príhody

Diabetes mellitus je známym rizikovým faktorom tromboembolických príhod u pacientov s FiP a diabetes zvyšuje riziko CMP o 70 % [50]. Diabetes je i súčasťou rizikového skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc, ktoré zhodnocuje výšku rizika pacienta pri FiP pre náhlu CMP a „pomáha“ pri maňazmente antikoagulačnej liečby v prevencii CMP [51].

Podskupinová analýza 4 štúdií vo fáze III porovnávala priame perorálne antikoagulanty (DOACs – Direct Oral Anticoagulants Drugs) s warfarínom, a relatívna účinnosť aj bezpečnosť DOACs (oproti warfarínu) boli podobné (nezáležalo či boli/neboli diabetikmi zaradené osoby) [52]. U diabetikov použitie DOACs viedlo k 20 % redukcii CMP/systémovej embolizácie, k 43 % redukcii intrakraniálnej hemoragie a k 17 % redukcii KV-úmrť v porovnaní s liečbou warfarínom [50]. Iné štúdie preukázali, že u diabetikov bývajú hodnoty INR pri liečbe warfarínom nižšie než v porovnaní s nediabetikmi, a aj toto môže hrať úlohu v prevencii CMP [53]. Odporúčania uprednostňujú u diabetikov s FiP a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc skóre  $\geq 2$  dávať v liečbe DOACs.

Pokiaľ má pacient s FiP diabetes mellitus a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc skóre = 1, nie je jasné (Odporúčania), či vyžaduje perorálnu antikoagulačnú liečbu. Nedávna štúdia preukázala, že trvanie diabetu > 3 roky je nezávislým prediktorom ischemickej CMP u pacientov s FiP (RR 1,74; 95% CI 1,10–2,76) [54]. Veľká prospektívna multicentrická štúdia preukázala, že diabetici s potrebou inzulínovej liečby majú asi 2,5-násobne vyššie riziko pre CMP/systémovú embolizáciu (ak trpia aj FiP) po 1 roku liečby v porovnaní s diabetikmi bez potreby inzulínovej liečby (RR 2,96; 95% CI 1,49–5,87) [55]. Tieto výsledky naznačujú, že diabetici s dlhším trvaním ochorenia alebo s potrebou inzulínovej liečby majú väčší benefit z perorálnej antikoagulačnej liečby.

## Antiarytmická liečba

Isté práce preukázali, že antiarytmiká sú menej účinné u diabetikov. Model diabetu (u potkana) preukázal, že vyvolanie diabetu u potkana asociuje s významne redukovanou účinnosťou flekainidu oproti kontrolnej liečbe [56]. Ale v klinickej praxi nemáme štúdie hodnotiace antiarytmiká u diabetikov (ich účinnosť či bezpečnosť). Dá sa predpokladať, že diabetici by mohli byť vo zvýšenom riziku nežiaducich účinkov antiarytmík, a to pre vysokú prevalenciu tichej formy ischemickej choroby srdca, pre prevalenciu srdcového zlyhávania a pre prítomnosť chronickej obličkovej choroby [4,57]. Diabetici majú tiež vysokú incidenciu predĺženého QTc-intervalu, čo tiež zvyšuje proarytmické riziko diabetikov [58].

## Elektrická kardioverzia

Viacere štúdie preukázali redukcii účinnosti kardioverzie u diabetikov. Nedávna štúdia preukázala, že diabetici majú nižší úspech elektrickej kardioverzie bezprostredne po zákroku (RR 0,372; 95% CI 0,19–0,73), ale i pri dlhodobosti udržania sínusového rytmu (RR 0,398; 95% CI 0,203–0,730), uskutočnenej pri sledovaní pa-

cientov po dobu 74,5 dňa (medián sledovania) [59]. Následná regresná analýza preukázala, že úroveň glykemickej kontroly bola nezávislým prediktorom zlyhania úspechu kardioverzie. Podobný výsledok dosiahla i štúdia FinCV. Išlo o retrospektívnu multicentrickú štúdiu s 2 868 pacientov, v ktorej bol diabetes identifikovaný ako nezávislý rizikový faktor zlyhania kardioverzie (jej úspechu do 30 dní po zákroku) [60]. Diabetes podporuje vyššie riziko zlyhania kardioverzie pri skorom návrate FiP ( $\leq 7$  dní po zákroku) po ablácii [61].

## Katétrová ablácia

Je to forma liečby symptomatickej FiP, ktorá je refraktérna na liečbu antiarytmikami. Preukázalo sa, že je to efektívna liečba FiP u diabetikov [51]. V randomizovanej klinickej štúdiu (70 diabetikov 2. typu) katétrová ablácia predčila benefit liečbou antiarytmikami – pacienti mali pri tejto liečbe lepšiu kontrolu arytmie, lepšiu kvalitu života a nižší výskyt následných rehospitalizácií [62]. Viaceré štúdie zhodnocovali, či je diabetes rizikovým faktorom rekurencie FiP po katétrovej ablácii, ale výsledky boli trocha rozpačité, t. j. nebol rozdiel v rekurencii FiP medzi diabetikmi a nediabetikmi [15,63–65]. Nedávna metaanalýza (15 štúdií), do ktorej bolo zahrnutých 1 464 diabetikov, vyššia bazálna hladina HbA<sub>1c</sub> asociovala s vyššou incidenciou rekurencie FiP po katétrovej ablácii [65]. Teda je hodno upraviť glykemickú kontrolu diabetika, aby sme mu zlepšili prognózu po ablácii FiP.

## Posolstvo

Obe ochorenia, diabetes mellitus 2. typu i predsieňová fibrilácia, ohromne stúpajú vo výskyte v populáciách Európy, sveta, i Slovenska a ich výskyt asociuje so zvýšenou kardiovaskulárnou i cerebrovaskulárnou mortalitou. Vzájomný vzťah oboch ochorení je komplexný a vychádza zo zmien (remodelačných) štrukturálnych, elektrických, elektro-mechanických i autonómneho nervového systému v predsieňach, a tieto zmeny sú poháňané oxidatívny stresom, inflamáciou a fluktuáciami glykémii.

Hľadáme prístup k čo najlepšej liečbe predsieňovej fibrilácie u diabetikov, ale výsledkami nových štúdií sa posúvame vpred pomaly. Veľa otázok je stále otvorených: Je možno liečbou diabetika zabrániť vzniku FiP? Aká je najlepšia stratégia prevencie cievnej mozgovej príhody u diabetika s FiP? Ako zabrániť rekurencii FiP po katétrovej ablácii? Ale jedine klinickým výskumom a sledovaním diabetikov s FiP pri zlepšovaní liečby (diabetu, FiP, kardiovaskulárných rizikových faktorov) sa dostaneme ďalej.

## Literatúra

1. Národné centrum zdravotníckych informácií. Výkaz o činnosti diabetologických ambulancií (MZ SR) za roky 2013–2020. Dostupné z WWW: <[https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx)>.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): e56–e528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>>.

3. Colilla S, Crow A, Petkun W et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112(8): 1142–1147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063>>.
4. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L et al. Care patterns and outcomes in atrial fibrillation patients with and without diabetes: ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(11): 1325–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.755>>.
5. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271(11): 840–844.
6. Huxley RR, Fillion KB, Konety S et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108(1): 56–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>>.
7. Dublin S, Glazer NL, Smith NL et al. Diabetes mellitus, glycemic control and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; 25(8): 853–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>>.
8. Du X, Ninomiya T, de Galan B et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009; 30(9): 1128–1135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp055>>.
9. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 90: 84–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.011>>.
10. Liu C, Fu H, Li J et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Dergisi* 2012; 12(7): 543–550. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5152/akd.2012.188>>.
11. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(4): 415–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.01037.x>>.
12. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia* 2018; 61(1): 21–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4390-4>>.
13. Tiwari S, Schirmer H, Jacobsen BK et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010. *Heart* 2015; 101(16): 1302–1308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307438>>.
14. Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H et al. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303(1): H86–H95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00010.2012>>.
15. Chao TF, Suenari K, Chang S et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010; 106(11): 1615–1620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.038>>.
16. Fu H, Liu C, Li J et al. Impaired atrial electromechanical function and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits. *Cardiol J* 2013; 20(1): 59–67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2013.0010>>.
17. Ayhan S, Ozturk S, Alcelik A et al. Atrial conduction time and atrial mechanical function in patients with impaired fasting glucose. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 35(3): 247–252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10840-012-9722-1>>.
18. Demir K, Avci A, Kaya Z et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol* 2016; 67(4): 378–383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.06.003>>.
19. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJGM et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart* 2009; 95(10): 835–840. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2008.148528>>.
20. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(7): 405–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.21>>.
21. Otake H, Suzuki H, Honda T et al. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J* 2009; 50(5): 627–641. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1536/ihj.50.627>>.
22. Benichou T, Pereira B, Mermillod M et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195166>>.
23. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29(1): 88–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.09.002>>.
24. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(20): 1891–1898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.031>>.
25. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26(2): 223–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jce.12560>>.
26. Faria A, Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 50–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.11.013>>.
27. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(22): 2263–2270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.063>>.
28. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C et al. Impact of intensive glycaemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the action to control cardiovascular risk in diabetes study). *Am J Cardiol* 2014; 114(8): 1217–1222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.045>>.
29. Gu J, Fan YQ, Zhang JF et al. Impact of long-term glycaemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatol J Cardiol* 2017; 18(6): 410–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938>>.
30. Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and cardiovascular risk: is there a major link? *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl 2): S205–S209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dcS15-3014>>.
31. Ko SH, Park YM, Yun JS et al. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: nationwide population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2018; 32(2): 157–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.09.009>>.
32. Saito S, Teshima Y, Fukui A et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res* 2014; 104(1): 5–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvu176>>.
33. Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Am Med Assoc* 2006; 295(14): 1681–1687. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.14.1681>>.
34. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 123–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x>>.
35. Chao TF, Leu HB, Huang CC et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. *Int J Cardiol* 2012; 156(2): 199–202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.081>>.
36. Chen HY, Yang FY, Jong GP et al. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation in elderly patients. *Eur J Clin Invest* 2017; 47(5): 388–393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/eci.12754>>.
37. Liou YS, Yang FY, Chen HY et al. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: a population-based nested case control

- study. *PLoS One* 2018; 13(8): e0197245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0197245>>.
38. Monami M, Nreu B, Scatena A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(11): 1251–1258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0698-7>>.
  39. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(5): 495–502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487318755531>>.
  40. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0531-4>>.
  41. Kume O, Takahashi N, Wakisaka O et al. Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats. *Heart Rhythm* 2011; 8(2): 278–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.10.029>>.
  42. Yu O, Azoulay L, Yin H et al. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of severe hypoglycemia. *Am J Med* 2018; 131(3): e11–317.e22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.044>>.
  43. Gerstein H, Bosch J, Dagenais G et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
  44. Chang CY, Yeh YH, Chan YH et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0640-5>>.
  45. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. EXAMINE: alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
  46. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *SAVOR-TIMI Trial*. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
  47. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
  48. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
  49. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
  50. Patti G, Cavallari I, Andreotti F et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus. From antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(2): 113–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0080-2>>.
  51. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(5): e1–e88. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>>.
  52. Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018; 35(5): 548–556. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13600>>.
  53. Nelson WW, Chol JC, Vanderpoel J et al. Impact of co-morbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 112(4): 509–512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.013>>.
  54. Ashburner JM, Go AS, Chang Y et al. Effect of diabetes and glycaemic control on ischemic stroke risk in AF patients, ATRIA study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(3): 239–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.080>>.
  55. Patti G, Lucerna M, Cavallari I et al. Insulin-requiring versus noninsulin-requiring diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: PREFER in AF. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(4): 409–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.069>>.
  56. Ito I, Hayashi Y, Kawai Y et al. Diabetes mellitus reduces the antiarrhythmic effect of ion channel blockers. *Anesth Analg* 2006; 103(3): 545–550. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000229709.29185.88>>.
  57. Scirica BM. Prevalence, incidence, and implications of silent myocardial infarctions in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2013; 127(9): 965–967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001180>>.
  58. Veglio M, Bruno G, Borra M et al. 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(4): 317–324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00955.x>>.
  59. Soran H, Benerjee M, Mohamed JB et al. Risk factors for failure of direct current cardioversion in patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 5936180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/5936180>>.
  60. Grönberg T, Hartikainen JEK, Nuotio I et al. Can we predict the failure of electrical cardioversion of acute atrial fibrillation? The FinCV study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38(3): 368–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/pace.12561>>.
  61. Ebert M, Stegmann C, Kosluk J et al. Predictors, management and outcome of cardioversion failure early after atrial fibrillation ablation. *Europace* 2018; 20(9): 1428–1434. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/eux327>>.
  62. Forleo GB, Mantica M, De Luca L et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(1): 22–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>>.
  63. Tang RB, Dong JZ, Liu XP et al. Safety and efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus—single center experience. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 17(1): 41–46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10840-006-9049-x>>.
  64. Bogossian H, Frommeyer G, Brachmann J et al. Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: who benefits and who does not? Data from the German ablation registry. *Int J Cardiol* 2016; 214: 25–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.069>>.
  65. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17(10): 1518–1525. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv214>>.