

Diabetes mellitus a predsieňová fibrilácia

J. Murín, J. Bulas, M. Wavruč

Súhrn

Predsieňová fibrilácia je najčastejšou arytmiou v klinickej praxi s vážnymi dôsledkami pre pacienta, nakoľko podporuje vývoj srdcového zlyhávania, výskyt cievnych mozgových príhod a zvyšuje i inú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Diabetes mellitus je podľa epidemiologických štúdií nezávislým rizikovým faktorom vývoja predsieňovej fibrilácie. V patogenéze vývoja predsieňovej fibrilácie u diabetikov sa uplatňujú: štrukturálna a elektrická remodelácia v srdci, autonómna nervová remodelácia, inflamácia v predsieňach spolu so zvýšeným oxidatívnym stresom a sú podklady aj o tom, že glykemické fluktuácie tu hrajú úlohu. Samotný diabetes je tiež významným rizikovým faktorom kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Osobitne dôležité pre prognózu diabetikov s predsieňovou fibriláciou je prevencia ischemických cievnych mozgových príhod, nakoľko diabetes podporuje aj vývoj „protrombotického stavu“. Liečba DOAC (direct oral anticoagulants) je tu preto osobitne dôležitá z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti liečby.

Kľúčové slová

diabetes mellitus – predsieňová fibrilácia – kardiovaskulárne príhody – cievne mozgové príhody – antikoagulačná liečba

Summary

Diabetes mellitus and atrial fibrillation. Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in clinical practice, with serious consequences for the patient as it contributes to the development of heart failure and stroke incidence and it increases cardiovascular morbidity and mortality. Diabetes mellitus is, according to epidemiological studies, an independent risk factor for the development of atrial fibrillation. We consider the presence of structural and electrical remodelling of the heart, autonomous nerve remodelling, atrial inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of atrial fibrillation development, but glycaemic fluctuations are important too. Diabetes is also an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The prevention of ischaemic stroke is very important for the prognosis of diabetic patients with atrial fibrillation, as the diabetic state also contributes to the 'prothrombotic state'. DOAC (direct oral anticoagulant) treatment is therefore very important here (safe and effective).

Key words

diabetes mellitus – atrial fibrillation – cardiovascular events – stroke – anticoagulation treatment

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je veľmi častým ochorením v klinickej praxi i v epidemiologických prehľadoch a má pre pacienta veľmi vážne dôsledky. Osobitne sa to týka DM 2. typu, ktorý v klinickej praxi prevažuje, a vo väčšine krajín EÚ aj na Slovensku sa ochorenie dotýka asi 10 % občanov [1]. DM je súčasne významným a silným kardiovaskulárnym (KV) rizikovým faktorom (RF) či KV ochorením, nakoľko zvyšuje výskyt KV príhod i KV mortalitu [2].

V tejto práci sa chceme sústrediť na vzťah medzi diabetom a predsieňovou fibriláciou (PF), ktorá je najčastejšou arytmiou v klinickej praxi. Predpokladá sa na základe epidemiologických údajov, že v najbližších troch dekádach sa výskyt PF zdvojnásobí [3], a keďže to nie je „benígna arytmia“ a keďže DM jej výskyt podporuje [4], tak je dobré si tieto ich vzájomné vzťahy pripomenúť.

EPIDEMIOLOGICKÉ PREPOJENIE

Mnohé epidemiologické štúdie preukázali, že DM je nezávislým RF vývoja PF. Framinghamská štúdia bola prvou dlhodobou prospektívnou štúdiou, ktorá preukázala zvýšené riziko vývoja PF u diabetikov (oproti nediabetikom) [6]. V malej (počtom diabetikov) štúdií (311 diabetikov) riziko vývoja PF počas sledovania stúpalo o 3 % každým rokom sledovania a vyššie hladiny glykémie tiež zvyšovali výskyt PF (RR 1,14 per 1 % vzostup HbA_{1c}) [7].

V klinickej štúdií ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon – MR Controlled Evaluation) mali diabetici s PF zvýšené riziko pre výskyt koronárnych príhod, cievnych mozgových príhod, srdcového zlyhávania, KV mortality a celkovej mortality oproti diabetikom bez PF [8]. Podobne

v klinickej štúdií ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) mali diabetici s PF významne častejšie hospitalizácie, KV mortalitu a celkovú mortalitu, viac symptómov ochorenia a horšiu kvalitu života ako diabetici bez PF [4].

PATOGENÉZA PREPOJENIA DIABETU S PREDSIEŇOVOU FIBRILÁCIU

Zhrnutie patogenézy je v tab. 1 a prejdime k týmto patogenetickým činiteľom [9]:

a) **Štrukturálna remodelácia** – je hlavným substrátom pre vznik PF u diabetikov – konkrétne ide o atriálnu fibrózu a dilatáciu [10]. Fibrózu podporujú viaceré faktory, ako oxidatívny stres, zápal, zvýšená produkcia AGEs (Advanced Glycated End-products) a zvýšená expresia rastových faktorov (TGF-beta, t. j. transforming growth

Tab. 1. Patogenéza vývoja predsieňovej fibrilácie u diabetikov. Volne podľa [9].

Štrukturálna remodelácia
Elektrická remodelácia
Autonómna remodelácia
Oxidatívny stres
Inflamácia (predsienií)
Glykemické fluktuácie

factor – beta) [11]. Aj aktivácia RAAS (renín-angiotensín-aldosterónový systém) podporuje fibrózu (osobitne aldosterón). Výrazná myokardiálna fibróza a stuhnutie vedú k diastolickej dysfunkcii, ktorá predisponuje k abnormálnemu ventrikulárnemu plneniu, preto dilatácia ľavej predsieni – so vznikom PF [12].

- b) **Elektrická remodelácia** – animálne práce preukázali, že DM asocjuje so zvýšenou disperziou predsieňovej efektívnej refraktérnej periódy a s predĺženým trvaním akčného potenciálu, čo podporuje zvýšenú náchylnosť k vzniku PF [13].
- c) **Elektro-mechanická remodelácia** – DM ovplyvňuje predsieňové excitačno-kontrakčné prepojenie, a animálne experimenty (zajac) tu našli asociáciu s nárastom predsieňovej fibrózy, s predĺžením interatriálneho vedenia a s nárastom indukovateľnosti PF [14]. Isté štúdie preukázali, že elektro-mechanická remodelácia je nezávislým prediktorom vzniku PF [15,16].
- d) **Autonómna remodelácia** – kardiálna autonómna neuropatia je známou komplikáciou diabetu (parasympatická denervácia, neregulovaná sympatická aktivita s následnou sympatickou denerváciou) a prispieva k vývoju PF [17]. U diabetikov zisťujeme významne redukovanú variabilitu srdcovej frekvencie, čo je práve spoľahlivý marker autonómnej dysfunkcie [18].
- e) **Oxidatívny stres a zápal** – sú to kľúčové mediátory proarytmickej predsieňovej remodelácie u diabetikov a reaktívne kyslíkové radikály zvýšene produkujú poruchy mitochondriálneho metabolizmu [19]. Podporuje to i znížená expresia enzýmov (super-oxid dizmutáza, glutation peroxidáza), ktoré normálne degradujú voľné kyslíkové radikály [20]. Spomínané radikály aktivujú nukleárny faktor kappa B a ten podporuje vývoj predsieňovej fibrózy zvýšenou expresiou TGF beta a TNF alfa rastových faktorov a tiež spomaľovanie vedenia vzruchov (poklesom expresie sodíkového kanálu SCN5A) – a to sú substráty vývoja PF [20,21]. U diabetikov tieto zmeny signalizuje vzostup CRP, TNF alfa a IL-6 v sére [21].

f) **Glykemické fluktuácie** – chronická hyperglykémia je tiež kľúčovým mediátorom predsieňovej remodelácie a vývoja PF a je pravdepodobné, že fluktuácie glykémie (hlavne hypoglykemické epizódy) aktivujú sympatický nervový systém so skrátením refraktérnej periódy a podporou vývoja PF [22–24]. Nedávna štúdia preukázala, že dlhodobá glykemická variabilita významne asocjuje so vznikom PF [23].

LIEČBNÝ PRÍSTUP K DIABETIKOM S PREDSEIŇOVOU FIBRILÁCIU Úprava glykémie

Viacere orálne antidiabetiká redukujú predsieňovú remodeláciu a znižujú riziko vývoja PF:

- a) **Metformín** sem jednoznačne patrí, napr. preukázané v klinickom sledovaní u diabetikov i so zohľadnením komorbidít a inej liečby pacientov – RR 0,81 významné [25]. *In vitro* experimenty s predsieňovými myocytmi zistili, že metformín redukuje tachykardiou indukovanú myolýzu a oxidatívny stres [9].
- b) **Tiazolidín-dióny** (TZD) tiež redukujú riziko vývoja PF u diabetikov. Veľká (počtom) štúdia preukázala, že TZD redukujú riziko vzniku PF s RR 0,69, významne [26], a meta-analýza preukázala, že TZD redukujú vývoj PF o 27 % (oproti kontrolnej, inak liečenej podskupine) [27]. Tieto antidiabetiká (nie však rosiglitazon) redukujú

vývoj predsieňovej fibrózy, a preto aj výskyt PF [28].

- c) **Sulfonylureové antidiabetiká** (najčastejšie používané v liečebnej praxi diabetikov) nevedia ovplyvniť riziko vývoja PF, pravdepodobne preto, že zvyšujú riziko (asi 4,5násobne) výskytu závažnej hypoglykémie (oproti metformínu) – a tá aktivuje sympatický nervový systém [29,30].
- d) **Inzulín** tiež vyvoláva hypoglykémie a zvyšuje incidenciu PF (štúdia v porovnaní s neinzulínovou liečbou diabetikov preukázala RR 1,19, rozdiel významný) [31]. Ale vo veľkej štúdii ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), kde bolo > 12 000 diabetikov (aj prediabetikov) liečba inzulínom vs. osoby bez tejto liečby, nevedla k nárastu výskytu PF [32].
- e) **Dipeptidyl-peptidáza-4 inhibítory** (DPP-4 i.) sú novšie antidiabetiká s možnými KV protektívnymi vlastnosťami. V nedávnej štúdii ich liečba asociovala s nižším rizikom výskytu PF (oproti inak liečeným pacientom) [33]. V ďalších veľkých klinických štúdiách (EXAMINE-Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patient with type 2 diabetes 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 patient with type 2 diabetes mellitus) nepreukázali DPP-4 i. redukcii výskytu PF [34–36].
- f) **Glukagon-like peptid-1 receptorový agonista** (GLP-1 RA) sú novou skupinou antidiabetík a redukujú (štúdie) výskyt KV príhod u diabetikov [37]. Nedávna metaanalýza viacerých štúdií s GLP-1 RA však nepreukázala redukcii výskytu PF (RR 0,87; nevýznamne) [38].
- g) **Sodikovo-glukózové inhibítory kotransportéra 2** (SGLT2 i.) tiež redukujú KV príhody a rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie [37]. Ale nedávna metaanalýza klinických štúdií ne-

Tab. 2. Účinnosť a bezpečnosť DOAC vs warfarín u diabetikov (vs nediabetikov) s predseňovou fibriláciou. Upravené podľa [49–52].

RE-LY	Účinnosť			
	Diabetici		Nediabetici	
	n (% príhod za rok)	RR	n (% príhod za rok)	RR
dabigatran 110 mg	1 409 (1,76 %)	0,74	4 606 (1,47 %)	0,97
warfarin	1 410 (2,35 %)	0,61	4 612 (1,52 %)	0,67
dabigatran 150 mg	1 402 (1,46 %)		4 674 (1,01 %)	
ROCKET				
rivaroxaban	2 878 (1,74 %)	0,82	4 253 (2,12 %)	0,92
warfarin	2 796 (2,14 %)		4 316 (2,32 %)	
ARISTOTLE				
apixaban	2 284 (1,39 %)	0,75	6 836 (1,23 %)	0,81
warfarin	2 263 (1,84 %)		6 818 (1,51 %)	
ENGAGE				
edoxaban 30 mg	2 544 (1,9 %)	1,25	4 490 (2,12 %)	1,08
warfarin	2 521 (1,52 %)	0,91	4 515 (1,96 %)	0,85
edoxaban 60 mg	2 559 (3,06 %)		4 476 (2,58 %)	
Veľké krvácanie				
RE-LY				
dabigatran 110 mg	1 409 (3,81 %)	0,91	4 606 (2,59 %)	0,76
warfarin	1 410 (4,19 %)	1,12	4 612 (3,38 %)	0,86
dabigatran 150 mg	1 402 (4,66 %)		4 674 (2,97 %)	
ROCKET				
rivaroxaban	2 878 (3,79 %)	1,00	4 253 (3,47 %)	1,12
warfarin	2 796 (3,90 %)		4 316 (3,17 %)	
ARISTOTLE				
apixaban	2 284 (3,01 %)	0,96	6 836 (1,85 %)	0,60
warfarin	2 263 (3,13 %)		6 818 (3,08 %)	
ENGAGE				
edoxaban 30 mg	2 544 (1,74 %)	0,45	4 490 (1,54 %)	0,50
warfarin	2 521 (3,94 %)	0,78	4 515 (3,15 %)	0,81
edoxaban 60 mg	2 559 (3,06 %)		4 476 (2,58 %)	
Intrakraniálna hemorágia				
RE-LY				
dabigatran 150 mg	1 402 (0,93 %)	0,59	4 674 (0,53 %)	0,36
warfarin	1 410 (1,56 %)		4 612 (1,47 %)	
ROCKET				
rivaroxaban	2 878 (0,76 %)	0,60	4 253 (0,78 %)	0,70
warfarin	2 817 (1,27 %)		4 316 (1,11 %)	
ARISTOTLE				
apixaban	2 284 (0,57 %)	0,50	6 836 (0,57 %)	0,41
warfarin	2 263 (1,15 %)		6 818 (1,40 %)	

DOAC – Direct Oral Anticoagulant; DM – diabetes mellitus; RR – relatívne riziko; n – počet

preukázala štatisticky významný pokles výskytu PF touto liečbou (RR síce 0,61, ale štatisticky nevýznamné) [39]. Nepreukázali to ani veľké klinické štúdie (EMPA-REG OUTCOME – Empagliflozin cardiovascular Outcome Event trial in type 2 diabetes mellitus patients; CANVAS – Canagliflozin cardiovascular assessment study a DECLARE – dapagliflozin effect on cardiovascular events) [40–42].

Prevenca cievnej mozgovej príhody

Diabetes je známym rizikovým faktorom výskytu tromboembolických príhod u pacientov s PF, ktorá zvyšuje RR výskytu cievnej mozgovej príhody (CMP) o 70 % (RR 1,70) [43].

Štúdia preukázala, že trvanie diabetu > 3 roky je nezávislým prediktorom ischemickej CMP u pacientov s PF [44]. A iná štúdia preukázala, že diabetici s potrebou inzulínovej liečby majú asi 2,5násobne vyššie riziko pre výskyt CMP (pri súčasnej PF) ako diabetici bez potreby inzulínovej liečby [45].

Diabetici mávajú zmeny v primárnej (agregácia trombocytov, vaskulárne funkcie) i v sekundárnej (koagulácia, fibrinolýza) hemostáze. Z toho vyplýva hyperkoagulabilný a protrombotický stav [46]. Dnešné antitrombotické liečebné prístupy sú účinné v primárnej i v sekundárnej prevencii aterotrombotických i tromboembolických príhod aj u diabetikov [47].

V nedávnych rokoch boli priame orálne antikoagulanty (direct oral anticoagulants – DOAC) extenzívne prešetrované (veľké štúdie vo fázach III a IV), mali mnoho pacientov s mnohými bežnými (a častými) KV ochoreniami ako pri PF, ischemickej chorobe srdca (ICHS), periférnom arteriálnom ochorení, pri venóznom tromboembolizme či pri akútnom koronárnom syndróme s liečbou perkutánou koronárnou intervenciou [48]. Väčšina týchto štúdií zahrnula nezanedbateľnú podskupinu diabetikov – 23 % (štúdia RE-LY s dabigatranom), 25 % (štúdia ARISTOTLE s apixabanom), 36 % (štú-

dia ENGAGE AF-TIMI s edoxabanom) a 40 % (štúdia ROCKET AF s rivaroxabanom) [49–52]. Analýza charakteristík zahrnutých pacientov preukázala v spomenutých štúdiách, že diabetici majú viac komorbidít a vyššie riziko tromboembolických príhod než nediabetici [53–55]. Riziko význame klesá liečbou DOAC bez významnej interakcie voči „diabetickému stavu“. Tiež sa preukázalo, že riziko krvácania je u DOAC vs. warfarín u diabetikov značne nižšie (tab. 2) [56]. Metaanalýza (18 143 diabetikov a 40 454 nediabetikov) preukázala, že DOAC v porovnaní s warfarínom podobne redukovali systémové embolizácie u diabetikov (RR 0,80, S) a u nediabetikov (RR 0,83, S) [57]. Významnou výhodou DOAC oproti warfarínu je predikovatelná farmakokinetika a farmakodynamika DOAC (menej interakcií s liekmi a stravou) [58].

Antiarytmická liečba

Animálne štúdie preukázali u diabetických zvierat nižšiu antiarytmickú účinnosť antiarytmik [59]. U ľudí štúdie s antiarytmikami u diabetikov v prevencii či v liečbe PF neboli realizované – ale diabetici sú asi zraniteľnejší pre výskyt nežiaducich príhod pri tejto liečbe v dôsledku prítomnosti tichej formy ICHS, srdcového zlyhávania a chronickej obličkovej choroby a diabetici často trpia predĺžením intervalu QTc [60,61].

Kardioverzia

Viacere štúdie preukázali nižšiu účinnosť kardioverzie u diabetikov pri PF. Jedna z nich preukázala (oproti nediabetikom) nižšiu účinnosť (RR 0,37) okamžitej kardioverzie a nižšie udržanie (časovo) sínusového rytmu (RR 0,40) pri kontrole súboru pacientov po dobu (medián) 75 dní [62].

Katétrová ablácia u predsieňovej fibrilácie

Obvykle zákrok je indikovaný pacientovi so symptomatickou a refrakternou (liečba antiarytmická) formou PF [63]. Nedávna metaanalýza 15 štúdií (1 464 pacientov s DM a ďalší veľký pod-

súbor nediabetikov) preukázala u diabetikov vyšší výskyt rekurencie PF po ablácii [64].

ČO POVEDAŤ NA ZÁVER, ČI AKÉ JE TU POSOLSTVO PRE KLINICKÚ PRAX

Obe ochorenia, t. j. diabetes i PF, ohromne vo výskyte stúpajú a obe ochorenia zvyšujú KV morbiditu i mortalitu. Ich vzájomné vzťahy sú veľmi zložité. Ďalšie štúdie a sledovania by mali odhaliť optimálny alebo tzv. najlepší liečebný prístup – hlavne aká antidiabetická liečba bráni vývoju PF, aká je najlepšia medikamentózna prevencia PF, výskytu CMP a ako brániť liečbou návrat PF po úspešnej katétrovej ablácii.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA1/0807/18

Literatúra

1. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diab Res Clin Pract* 2008; 81(2): 238–242. doi: 10.1016/j.diabres.2008.04.002.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): 56–528. doi: 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. doi: 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. doi: 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, Filion KB, Konety S et al. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108(1): 56–62. doi: 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. doi: 10.1007/s11606-010-1340-y.
8. Du X, Ninomiya T, De Galan B et al. risk 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehp055.
9. Wang A, Green JB, Halperin JL et al. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(8): 1107–1115.
10. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 90: 84–93. doi: 10.1016/j.jmcc.2015.12.011.
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. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01037.x.
12. 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. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307438.
13. 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. doi: 10.1152/ajpheart.00010.2012.
14. 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. doi: 10.5603/CJ.2013.0010.
15. Demir K, Avbci 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. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.06.003.
16. 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. doi: 10.1136/hrt.2008.148528.
17. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(7): 405–416. doi: 10.1038/nrendo.2012.21.
18. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0195166.
19. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.031.
20. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26(2): 223–225. doi: 10.1111/jce.12560.
21. Faria A, Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 50–62. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.013.
22. 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. doi: 10.5152/akd.2012.188.
23. Gu J, Fan YQ, Zhang JF et al. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatol J Cardiol* 2017; 18(6): 410–416. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938.
24. 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. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.009.
25. 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. doi: 10.1186/s12933-014-0123-x.
26. 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.081.
27. 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. doi: 10.1186/s12872-017-0531-4.
28. 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. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.10.029.
29. 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. doi: 10.1111/eci.12754.
30. 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): 317.e11–317.e22. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.09.044.
31. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0197245.
32. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
33. 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. doi: 10.1186/s12933-017-0640-5.
34. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
35. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
36. 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. doi: 10.1001/jama.2018.18269.
37. Newman JD, Vani AK, Aleman JO et al. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: JACC State-of-the Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(15): 1856–1869. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.071.
38. Monami M, Nireu 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. doi: 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. doi: 10.1177/2047487318755531.
40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
41. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
42. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
43. 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. doi: 10.1111/dme.13600.
44. Ashburner JM, Go AS, Chang Y et al. Effect of diabetes and glycemic control on ischemic stroke risk in AF patients ATRIA study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(3): 239–247. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.080.
45. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.069.
46. Pomeroy F, Di Minno MN, Fenoglio L et al. Is diabetes a hypercoagulable state? A critical appraisal. *Acta Diabetol* 2015; 52(6): 1007–1016. doi: 10.1007/s00592-015-0746-8.
47. Cavender MA, Steg PG, Smith Sc Jr et al. REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation* 2015; 132(10): 923–931. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
48. De Caterina R, Ageno W, Agnelli G et al. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in heart disease: section V-special situations. *Thromb Haemost* 2019; 119(1): 14–38. doi: 10.1055/s-0038-1675816.

49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
50. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
51. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
52. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
53. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015; 170(4): 675–682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006.
54. Brambatti M, Darius H, Oldgren J et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015; 196: 127–131. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
55. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1(2): 86–94. doi: 10.1093/ehjcvp/pvu024.
56. Patti G, Gioia G, Cavallari I et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: a study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(3). doi: 10.1002/dmrr.2876.
57. Patti G, Cavallari I, Andreotti F et al. Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. 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. doi: 10.1038/s41569-018-0080-2.
58. Prisco D, Ageno W, Becattini et al. SIMI (Italian Society of Internal Medicine). FADOI (Federation of Associations of Hospital Doctors on Internal Medicine). SISET (Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis). Italian intersociety Consensus on DOAC use in internal medicine. *Intern Emerg Med* 2017; 12(3): 387–406. doi: 10.1007/s11739-017-1628-6.
59. 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. doi: 10.1213/01.ane.0000229709.29185.88.
60. Scirica BM. Prevalence, incidence, and implications of silent myocardial infarctions in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2013; 127(9): 965–967. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001180.
61. 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. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.00955.x.
62. Soran H, Banerjee M, Mohamad 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. doi: 10.1155/2018/5936180.
63. 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. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
64. 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. doi: 10.1093/europace/euv214.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.¹
doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc.¹
prof. MUDr. Martin Wawruch, PhD.²

¹I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava
jan.murin@gmail.com