

Fibrilácia predsiení a diabetes mellitus

I. Vranka, P. Penz, A. Dukát

Súhrn:

Fibrilácia predsiení je asociovaná s niektorými kardiálnymi a nekardiálnymi ochoreniami. Vzťah fibrilácie predsiení a diabetu nie je dostatočne preskúmaný. Nie je jasné, do akej miery sa podieľa diabetes mellitus na jej vzniku a pretrvávaní. Podľa Framinghamskej štúdie je diabetes mellitus 2. typu nezávislým prediktorom vzniku fibrilácie predsiení. Jej rekurencia je 4,5-krát častejšia u diabetikov. Nedávno bola odhalená veľmi silná asociácia fibrilácie predsiení s kombinovanou prítomnosťou artériovej hypertenzie a diabetu mellitus. Patofyziologické aspekty ukazujú, že inzulínová rezistencia je spojená s elektrickou nestabilitou myokardu. Dysfunkcia autonómneho nervového systému u diabetikov hrá taktiež významnú úlohu v arytymogéze. Prítomnosť diabetu ovplyvňuje aj ďalšie závažné faktory v starostlivosti o pacienta. Maskuje symptómy fibrilácie predsiení a tiež výrazne zvyšuje riziko náhlejšej cievnej mozgovej príhody. Rozhodovací proces v liečbe fibrilácie predsiení u diabetikov sa posúva v prospech kontroly frekvencie. ACE inhibítory by mali byť neoddeliteľnou súčasťou liečby týchto pacientov.

Kľúčové slová:

fibrilácia predsiení – diabetes mellitus – asociácia – patofyziológia – symptómy – liečba – obezita

Summary:

Atrial fibrillation is associated with some cardiac and non-cardiac diseases. The link between atrial fibrillation and diabetes mellitus has not yet been sufficiently studied. It is not clear how diabetes influences the onset and persistence of atrial fibrillation. According to Framingham study, type 2 diabetes mellitus is an independent predictor of atrial fibrillation. Its recurrence is 4.5 times more frequent in diabetic patients. A recent study revealed a very close association of atrial fibrillation with combined occurrence of arterial hypertension and diabetes mellitus. Pathophysiology shows that insulin resistance is related to electric instability of myocardium. Dysfunction of autonomous nervous system in diabetic patients plays an important role in arrhythmogenesis. The presence of diabetes also influences other factors of medical care for patients with atrial fibrillation. Diabetes disguises the symptoms of atrial fibrillation and increases the risk of thromboembolic stroke. Therapy of atrial fibrillation in diabetic patients moves from rhythm control to the control of frequency. ACE inhibitors play an important role in those patients.

Key words:

atrial fibrillation – diabetes mellitus – association – pathophysiology – symptoms – therapy – obesity

ÚVOD

Fibrilácia predsiení je najčastejšia pretrvávajúca porucha rytmu. Je aj najčastejšou arytmiou príčinou hospitalizácie. Všeobecne sa fibrilácia predsiení považuje za benígnu poruchu srdcového rytmu. V skutočnosti je závažným zdravotníckym problémom pre zvýšenú morbiditu a mortalitu, najmä v súvislosti s komplikujúcimi fatálnymi a nefatálnymi tromboembolickými cievnyimi mozgovými príhodami [1]. V posledných rokoch sa pozornosť odbornej verejnosti opäť obracia na fibriláciu predsiení. Výskum je zameraný na tri oblasti: molekulárna biológia iónových kanálov, genetické defekty spôsobujúce familiárnu fibriláciu predsiení a asociácia fibrilácie predsiení s ochoreniami predisponujúcimi na jej vznik [2].

Asociácia fibrilácie predsiení s kardiálnymi aj nekardiálnymi ochoreniami je známa, ale značne problematická. Nedá sa jednoznačne určiť, či má artériová hyper-

tenzia, ischemická choroba srdca, diabetes mellitus a iné ochorenia skutočne súvis s fibriláciou predsiení, alebo ide o ich koincidenciu [3]. Vzťah príčina - dôsledok tu nemôže byť jednoznačne stanovený, keďže je potrebná komplexná súhra primárnych ochorení, precipitujúcich faktorov a fibrilácie predsiení. Diabetes mellitus je metabolické ochorenie s veľmi vysokou prevalenciou. Má zásadný vplyv na poškodenie kardiovaskulárneho systému [4]. Je málo poznatkov o vplyve diabetu na elektrofyziologické vlastnosti myokardu predsiení.

VÝSKYT FIBRILÁCIE PREDSIENÍ U DIABETIKOV

Vzťah fibrilácie predsiení a diabetu mellitus nie je dostatočne preskúmaný. Viac pozornosti sa venuje asociácii diabetu s malými komorovými poruchami rytmu [5, 6]. Realizovalo sa niekoľko štúdií, ktoré sa zaoberajú výskytom fibrilácie predsiení a ochorení na ňu predisponujúcich. Nie-

ktoré sa zaoberajú aj diabetom mellitus 2. typu (tabuľka 1).

Podľa Framinghamskej štúdie je diabetes mellitus nezávislým prediktorom vzniku a perzistencie fibrilácie predsiení (OR 1,4 u mužov a 1,6 u žien). Je rovnako silný prediktor ako artériová hypertenzia, hypertrofia ľavej komory alebo ischemická choroba srdca [7]. Okrem spomínaných štyroch sú ďalšie nezávislé rizikové faktory v tejto štúdií vek, fajčenie, srdcové zlyhávanie a chlopňové chyby.

Diabetes mellitus sa ukazuje ako významný rizikový faktor fibrilácie predsiení aj v niektorých iných štúdiách, ako napr. Rotherdam study [8] alebo štúdia na Kórejskej populácii [9]. V prácach ako Göteborg study [10] alebo Manitoba follow-up study [11] je diabetes mellitus rizikovým faktorom fibrilácie predsiení, ale nie významným. V týchto štúdiách je diabetes prediktorom fibrilácie predsiení v univariantej a nie multivariantej

Tab. 1. Nezávislé rizikové faktory fibrilácie predsiení v populačných štúdiách (OR, 95% CI). Modifikované podľa Savelieva et al (2001).

Rizikový faktor	CHF pre novozist. FP (1989-1992)	Framingham study (1948-1986)	Manitoba follow-up study (1948-1992)	The Rotterdam study (1990-1993)
vek	1,05 (1,03-1,08)	2,1 (1,8-2,5)	-	1,1 (1,07-1,16)
hypertenzia	1,11 (1,05-1,18)	1,5 (1,2-2,0)	1,42 (1,10-1,84)	-
CHSZ	1,51 (1,17-1,97)	4,5 (3,1-6,6)	3,37 (2,29-4,96)	-
ICHS/IM	1,48 (1,13-1,95)	1,4 (1,0-2,0)	3,62 (2,59-5,07)	-
chlopňové chyby	2,42 (1,62-3,60)	1,8 (1,2-2,5)	3,15 (1,99-5,00)	-
diabetes	1,08 (1,03-1,13)	1,4 (1,0-2,0)	-	0,42 (0,16-1,10)
hypertrofia ľk	-	1,4 (0,9-2,4)	-	1,91 (1,16-3,13)
cholesterol	0,86 (0,76-0,98)	-	-	0,56 (0,39-0,79)
fajčenie	-	1,1 (0,8-1,5)	-	-
alkohol	0,96 (0,93-0,99)	1,01 (0,99-1,03)	-	-
BMI	-	1,03 (0,99-1,06)	1,28 (1,02-1,62)	-
výška	1,03 (1,02-1,05)	-	-	-
čierna rasa	0,47 (0,22-1,01)	-	-	-

CHF - congestive heart failure, FP - fibrilácia predsiení, CHSZ - chronické srdcové zlyhanie, ICHS - ischemická choroba srdca, IM - infarkt myokardu, BMI - body mass index.

Tab. 2. Prevalencia fibrilácie predsiení u kontrolných jedincov a u pacientov s artériovou hypertenziou a/alebo diabetom 2. typu. Skareborg Hypertension and Diabetes Project 1992 - 1994. Modifikované podľa Östgrena et al (2004).

	Fibrilácia predsiení		
	n/%	OR	CI
kontrolná populácia (n = 824)	16/2	1,0	
hypertenzia (n = 597)	11/2	0,7	0,3 - 1,5
hypertenzia a DM 2. typu (n = 171)	6/6	3,3	1,6 - 6,7
DM 2. typu (n = 174)	4/4	2,0	0,9 - 4,7

Tab. 3. Vzťah vlnovej dĺžky k rýchlosti vedenia a dĺžke refraktérnej periódy.

$$\text{Vlnová dĺžka} = \text{rýchlosť vedenia} \times \text{refraktérna perióda}$$

analýze. Podľa subanalýzy v Cardiovascular heart study (CHS) je vyššia hladina glukózy nalačno asociovaná s vyšším rizikom vzniku fibrilácie predsiení [12].

Diabetes mellitus je aj nezávislý prediktor rekurencie fibrilácie predsiení. Podľa Popdara a spol. je rekurencia fibrilácie predsiení 4,6-krát častejšia u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi [13]. Progresia paroxyzmálnej fibrilácie predsiení do chronickej je u diabetikov taktiež častejšia [14].

Fibrilácia predsiení je častou komplikáciou kardiochirurgického zákroku. S tým súvisí skutočnosť, že diabetes zvyšuje riziko vzniku fibrilácie predsiení po bypasse

koronárnej artérie [15]. Pacienti s pacemakerovou stimuláciou majú zvýšenú incidencia fibrilácie predsiení. U stimulovaných diabetikov je nesignifikantne vyšší podiel epizód fibrilácie predsiení [16].

Je zaujímavé, že diabetes sa zdá byť rizikovým faktorom najmä u žien [17]. Incidencia fibrilácie predsiení sa aj u diabetikov zvyšuje vekom. Preto sú u diabetikov s fibriláciou predsiení zväčša prítomné aj ďalšie predisponujúce ochorenia, podieľajúce sa v určitej miere na jej vzniku.

Pri odhade rizika fibrilácie predsiení treba zväžiť kombináciu viacerých predisponujúcich faktorov (vek, srdcové zly-

hávanie, chlopňové chyby, artériová hypertenzia...). Artériová hypertenzia a diabetes mellitus predstavujú veľmi závažnú kombináciu rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení, ktorá sa označuje aj ako fatálna kombinácia. Nedávna štúdia na švédskej populácii odhalila novú, veľmi silnú asociáciu medzi fibriláciou predsiení a kombinovaným výskytom diabetu mellitus 2. typu a artériovej hypertenzie (tabuľka 2). V tejto štúdií sa u hypertonikov nepozoroval zvýšený výskyt fibrilácie predsiení v porovnaní so skupinou pacientov bez hypertenzie. Prevalencia bola 2 % u oboch skupín pacientov. V skupine diabetikov 2. typu mali fibriláciu predsiení 4 % pacientov. Až 6 % pacientov so súčasťou prítomnosťou artériovej hypertenzie a diabetu 2. typu dostali fibriláciu predsiení [18].

FIBRILÁCIA PREDSIENÍ A OBEZITA

Bol pozorovaný vplyv konštitúcie pacientov na výskyt fibrilácie predsiení. Pacienti s vyšším BMI [19] a obezitou [20] majú zvýšené riziko vzniku fibrilácie predsiení. Diabetici 2. typu sú zväčša obezní, majú tzv. metabolický syndróm. Otázne je, či zvýšený výskyt fibrilácie predsiení u diabetikov nesúvisí viac s ich zvýšenou hmotnosťou. Podľa Frosta je asociácia fibrilácie predsiení a obezity v priamom kauzálnom vzťahu. Každé zvýšenie BMI o 1 jednotku zvyšuje počet pacientov s fibriláciou predsiení o 6 - 8 % [19], resp. 4 - 7 % [20]. Zvýšená telesná hmotnosť je spojená hypertrofiou ľavej komory, jej diastolickou dysfunkciou, s následnou dilatáciou ľavej predsieni [21]. Uvedené echokardiografické parametre sú časté u pacientov s fibriláciou predsiení.

Zvýšená inzulínová rezistencia je asociovaná so zvýšeným diametrom ľavej predsieni. Pravdepodobnou príčinou je zvýšený BMI s následnou diastolickou dysfunkciou ľavej komory [22]. Zväčšenú ľavú predsieň možno považovať za včasný marker diastolickej dysfunkcie ľavej komory aj bez prítomnej hypertrofiie jej stien [23].

PATOFYZIOLOGICKÉ POZNÁMKY

Pravdepodobné mechanizmy vývoja fibrilácie predsiení u diabetikov 2. typu sú ischemická choroba srdca, inzulínová rezistencia a porucha glukózovej tolerancie.

Pacienti s fibriláciou predsiení majú vyššiu inzulínovú rezistenciu v porovnaní s pacientmi bez fibrilácie predsiení. Preto

porucha glukózového metabolizmu, ktorá je spôsobená zvýšenou inzulínovou rezistenciou, môže byť spojená s elektrofyziologickou nestabilitou myokardu [18]. Inzulín je fyziologický regulátor Na^+/K^+ ATPázy. Chronická hyperinzulinémia, sekundárna k inzulínovej rezistencii, môže cez zmenu funkcie tohto kanála ovplyvňovať elektrické vlastnosti myokardu. Inzulínová rezistencia bola asociovaná s chorobou sínusového uzla [24].

Mikroangiopatia je chronickou komplikáciou diabetu. Jej následkom sú ostrovčiky drobnoložiskovej fibrózy. Tie nachádzame aj pri nekropsiách jedincov, ktorí mali počas života fibriláciu predsiení. Dôsledkom drobnoložiskovej fibrózy myokardu je spomalenie vedenia elektrického signálu a zvýšenie heterogenity elektrických vlastností myokardu [25]. Podľa teórie vlnovej dĺžky (tabuľka 3) spomalenie vedenia a/alebo skrátenie refraktérnej periódy spôsobí skrátenie vlnovej dĺžky, čo uľahčí udržanie reentry okruhov [26]. Drobnoložiskovú fibrózu možno považovať za anatomický substrát fibrilácie predsiení.

U diabetikov možno identifikovať aj funkčný substrát. Podieľa sa na ňom diabetická autonómna neuropatia. Autonómny nervový systém hrá dôležitú úlohu takmer pri každej arytmií. Vagová stimulácia skracaie refraktérnu periódu tkaniva. Keďže distribúcia nervových zakončení vagu je nerovnomerná, vzniká heterogenita skrátenia refraktérnosti. Distribúcia zakončení sympatikum je o niečo homogénnejšia. Rozdiely sú nielen v priestorovej, ale aj v časovej distribúcii, keďže odpoveď na cholinergné stimuly je rýchlejšia ako na adrenergé [27]. Prehĺbenie nehomogenity autonómnej inervácie pri diabetickej autonómnej neuropatii môže viesť k zvýšeniu heterogenity elektrických vlastností, predovšetkým refraktérnosti. Táto heterogenita sa považuje za tzv. iniciátor fibrilácie predsiení a má zásadný význam pri jej vzniku. Pretrvávajúce abnormality tonusu autonómneho nervového systému môžu viesť k predsieňovej myopatii, ktorá predisponuje na vznik fibrilácie predsiení. Analýza variability srdcovej frekvencie identifikuje autonómnu dysreguláciu. Pri subanalýze Framinghamskej štúdie sa zistila signifikantne nižšia variabilita srdcovej frekvencie u pacientov, u ktorých následne vznikla fibrilácia predsiení [28].

Za ďalšie mechanizmy elektrickej nestability u diabetikov sa považujú: hypertrofia

ľavej komory, zvýšený tonus sympatika, zmena degradácie proteínov myokardu a pôsobenie inzulínu podobného rastového faktoru [22, 29].

SYMPTOMATOLÓGIA

Prostredníctvom periférnej diabetickej neuropatie diabetes mellitus maskuje príznaky ischemickej choroby srdca a vzniká tichá ischemia. Podobná skutočnosť sa vyskytuje aj v súvislosti s fibriláciou predsiení. Novozistená fibrilácia predsiení je menej symptomatická u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi [30].

Symptomatológia fibrilácie predsiení súvisí s nepravidelnosťou a najmä so zrýchlením komorovej odpovede. Diabetici majú tendenciu na rýchlejšiu srdcovú frekvenciu pri sínusovom rytme a na fibriláciu predsiení s rýchlejšou komorovou odpoveďou. Ale napriek tomu sú menej symptomatickí. Príčinou nie je vplyv diabetu na vodivý systém srdca, ale mechanizmy znižujúce nervovú senzitivitu. Diabetická neuropatia zvyšuje perцепčný prah kardiálnych nervov pre iregularitu a rýchlosť rytmu [30]. Úlohu môžu hrať aj zmeny v centrálnom nervovom systéme.

Ženské pohlavie je senzitívnejšie na príznaky fibrilácie predsiení [31]. Diabetická neuropatia je častejšia u mužského pohlavia.

TROMBOEMBOLIZMUS

Diabetes mellitus, ako aj fibrilácia predsiení, nezávisle zvyšujú riziko vzniku tromboembolickej príhody, predovšetkým mozgovej. Fibrilácia predsiení zvyšuje riziko náhlej cievnnej mozgovej príhody približne 6-násobne v porovnaní s jedincami bez fibrilácie predsiení [1]. U pacientov s fibriláciou predsiení je diabetes mellitus aditívny faktor vzniku mozgovej príhody spoločne s hypertenziou, vekom > 75 rokov a predchádzajúcou cievnou mozgovou príhodou [32]. Ako možný mechanizmus tohto prídavného účinku sa predpokladá zvýšená aktivita koagulačného systému, znížená aktivita fibrinolytického systému a alterácia funkcie trombocytov u diabetikov. Diabetes sa spája aj s endotelovou dysfunkciou. Diabetická kardiomyopatia môže prispievať ku kardiálnej dysfunkcii, ktorá vedie k stáze krvi a k formovaniu trombu [32]. Autonómna neuropatia je nezávislý faktor náhlej cievnnej mozgovej príhody [33]. Dyslipidémia a arteriálna hypertenzia, ktoré sa združujú s diabetom,

taktiež prispievajú k tromboembolizmu. Náhle cieвне príhody sú u diabetikov fatálnejšie ako u nediabetikov.

TERAPIA

Zdá sa, že kardioverzia je rovnako úspešná u diabetikov aj nediabetikov a diabetes mellitus nemá vplyv na úspešnosť obnovy sínusového rytmu [13]. Ako sme už spomínali, rekurencia fibrilácie predsiení je u diabetikov častejšia. Diabetici potrebujú účinnejšiu antiarytmickú liečbu vrátane amiodaronu na úspešnú prevenciu rekurencie fibrilácie predsiení. Taktiež by mohli viac profitovať z kontroly frekvencie než z kontroly rytmu [34]. Pri kontrole frekvencie je antikoagulačná liečba lepšie kontrolovaná, lebo sa zbytočne neprerušuje.

Diabetik viac ako nediabetik profituje s antikoagulačnej liečby pri fibrilácii predsiení. Súvisí to s jeho aditívnym protrombotickým pôsobením a s možnou maskovanou symptomatológiou ďalšieho paroxysmu fibrilácie predsiení. Je potrebné zdôrazniť, že u diabetikov sú častejšie fatálne komplikácie perorálnej antikoagulačnej terapie [35].

ACE inhibítory hrajú dôležitú úlohu v liečbe kardiálnych ochorení a renálneho poškodenia u diabetika. Inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón predstavuje nový princíp liečby fibrilácie predsiení. Vyplýva to najmä z ďalších hodnotení štúdie LIFE. Blokátory AT-1 receptorov znižovali výskyt novovzniknutej fibrilácie predsiení, predlžovali obdobie so sínusovým rytmom a znižovali kardiovaskulárnu mortalitu viac u pacientov s fibriláciou predsiení ako bez nej [36]. Rovnaký efekt sa dosiahol aj s ACE-inhibítormi [37]. Patofyziologicky ACE inhibítory oslabujú štruktúrnu a elektrickú remodeláciu, redukujú rozsah dilatácie a tlak ľavej predsene, znižujú jej fibrózu a redukujú spomalenie rýchlosti vedenia vzruchov [38].

ZÁVER

Z načrtnutých problémov vyplývajú nasledovné závery pre klinickú prax. Prevencia a terapia rizikových faktorov fibrilácie predsiení, teda aj diabetu, by mohla znížiť jej vysokú prevalenciu. U diabetických pacientov má význam častejšie realizovať kontrolné EKG vyšetrenie pre častejší výskyt fibrilácie predsiení a menej výraznú symptomatológiu. Je potrebná agresívnejšia terapia a profylaxia fibrilácie predsiení vrátane podávania amiodaronu, aj s rizi-

kom jeho závažných nežiaducich účinkov. Vzhľadom na to, že diabetes je aditívny faktor mozgovej príhody, musí byť antikoagulačná liečba u diabetikov s fibriláciou predsiení dôslednejšia.

Je nevyhnutné naďalej skúmať vzťah fibrilácie predsiení s diabetom, ako aj s ďalšími rizikovými faktormi.

Literatúra

- Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF et al. Fibrilácia predsiení: aktuálne poznatky a odporúčania pre liečbu. *Cardiol* 2000; 9: 87-123.
- Brugada R. Molecular biology of atrial fibrillation. *Minerva Cardioangiol* 2004; 52: 65-72.
- Olsson SB. Atrial fibrillation - where do we stand today? *Journal of Internal Medicine* 2001; 250: 19-28.
- Brown WV. Risk factors for vascular disease in patients with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: S11-S18.
- Aronson D, Burger AJ. Diabetes and the occurrence of ventricular arrhythmic events in patients with severe left ventricular dysfunction. *Diabetologia* 2002; 45: 1440-1445.
- Davis TME, Parsons RW, Broadhurst RJ, Hobbs MST, Jamrozik K. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic. *Diabetes care* 1998; 21: 637-640.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM. Independent risk factors for atrial fibrillation on risk of death: Framingham study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
- Savellela I, Camm AJ. Clinical trends in atrial fibrillation at the turn of the millennium. *J Intern Med.* 2001; 250: 369-72.
- Jeong JH. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation in Korean adults older than 40 years. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 26-30.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalization for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250: 382-389.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, prevalence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow up study. *Am J Med* 1995; 98:476-484.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
- Potpara T, Marinkovic-Eric J, Grujic M, Radojkovic-Cirovic B, Vujisic-Tesic B, Petrovic M. Effect of diabetes mellitus in recovery and maintenance of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130: 189-92.
- Sakamoto H, Okamoto E, Imataka K, Ieki K, Fujii J. Prediction of early development of chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1995; 36: 191-199.
- Mueller XM, Tevaearai HT, Ruchat P, Stumpe F, von Segesser LK. Atrial fibrillation and minimally invasive coronary artery bypass grafting: Risk factor analysis. *World J Surg* 2002; 26: 639-642.
- Pioger G, Jauvert G, Nitzsché R, Pozzan J, Henry L, Zigelman M, Leny G, Cazeau S. Incidence and predictive factors of atrial fibrillation in paced patients. *PACE* 2005; 28: 137-141.
- Lévy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20: 2670-2674.
- Östgren CJ, Merlo J, Rastam L, Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in Swedish community. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6: 367-374.
- Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish diet, Cancer, and health study. *The American Journal of Medicine* 2005; 118: 489-495.
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471-7.
- Mansoor GA, Suri R, White WB. Determinants of left atrial size in patients with newly diagnosed untreated hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8: 3-7.
- Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 448-454.
- Lemme C, Lindvall K, de Faire U. Changes in cardiac diastolic dimensions precede hypertrophy in early stages of hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 679-683.
- Hasumi S, Kasanuki H, Arai H, Saeki A, Kuroki H, Saito S, Omori Y. Association of sick sinus syndrome with hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: report of four cases. *Intern Med* 1995; 34: 1174-7.
- Lévy S, Sbragia P. Remodelling in atrial fibrillation. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98: 308-12.
- Smeets JLRM, Alessie MA, Lammers WJEP et al. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. *Circ Res* 1986; 58: 96-108.
- Coumel P. Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. In: Olsson SB, Alessie MA, Campbell RWF. Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies. Armonk NY. Futura Publishing Company 1994: 171-185.
- Singh JP, Phil D, Larson MG, Levy D, Evans JC, Tsuji H, Benjamin EJ. Is baseline autonomic tone associated with new onset atrial fibrillation? Insight from the Framingham heart study. *ANE* 2004; 9: 215-220.
- Young ME, Mc Nulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part 2: potential mechanism. *Circulation* 2002; 105: 1861-1870.
- Sugishita K, Shiono E, Sugiyama T, Ashida T. Diabetes influences the cardiac symptoms related to the atrial fibrillation. *Circ J* 2003; 67: 835-838.
- Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ et al. New-onset atrial fibrillation: Sex differences in presentation, treatment and outcome. *Circulation* 2001; 103: 2365-2370.
- Klem I, Wehinger C, Schneider B, Hartl E, Finsterer J, Stöllberger C. Diabetic atrial fibrillation patients: mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 320-328.
- Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996; 27: 1316-8.
- Sung RJ. Facilitating electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs: update on clinical trial results. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 300-3.
- Wehinger C, Stöllberger C, Länger T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2001; 32: 2246-2252.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 45: 712-719.
- L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 159-164.
- Shi Y, Li D, Tardif JC et al. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 456-461.

MUDr. Ivan Vranka
MUDr. Peter Penz
doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc.

II. Interná klinika FNŠP LFUK, Bratislava