



Сучасні уявлення про порушення серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2 типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора (огляд літератури)

М. С. Бринза  *A,E,F, О. С. Вороненко  B,C,D

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – проаналізувати фахову літературу та вивчити вплив цукрового діабету (ЦД) 2 типу на провідну систему серця у хворих із постійним електрокардіостимулятором.

Висновки. Складний, багатофакторний патогенез ЦД ускладнює вивчення взаємозв'язку між наявністю цього метаболічного захворювання та аритмією.

Нині доведена здатність гіпер- і гіпоглікемії, коливань рівня глюкози в крові провокувати розвиток аритмій, зокрема і фібриляції передсердь (ФП). Зміни архітектури серця сприяють уповільненню або прискоренню електричної провідності, перериванню проходження імпульсу. Доведено, що наявність ЦД 2 типу збільшує імовірність прогресування серцевої недостатності.

Наступні дослідження зможуть дати відповідь щодо прогностичного значення впливу ЦД 2 типу на результати електрокардіостимулятора після імплантації пристрою, а також визначити найефективніші гіпоглікемічні препарати з антиаритмогенними властивостями, які можуть запобігти розвитку рецидиву ФП, сприяти уповільненню перебігу серцевої недостатності й, можливо, зменшенню рівня летальності таких хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, постійна електрокардіостимуляція, фібриляція передсердь.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 709-713

*E-mail: m.brynza@karazin.ua

Current views on heart rhythm disturbance in patients with type 2 diabetes mellitus who underwent implantation of a permanent pacemaker (a literature review)

M. S. Brynza, O. S. Voronenko

Aim – to analyse specialized literature and study the effect of type 2 diabetes mellitus on the cardiac conduction system in patients with a permanent pacemaker.

Conclusions. The complex, multifactorial pathogenesis of diabetes mellitus complicates the study of the relationship between the presence of this metabolic disease and arrhythmia.

It is now evident that hyper- and hypoglycemia, variations in blood glucose levels can provoke the development of arrhythmias, including atrial fibrillation (AF). Changes in the heart architecture are responsible for electrical conduction slowing or acceleration and pulse transmission interruption. It is proved that the presence of type 2 diabetes mellitus increases the likelihood of heart failure progression.

Further studies would be able to give an answer regarding the prognostic value of type 2 diabetes influence on the results of cardiac pacing after a device implantation, as well as to determine the most effective hypoglycemic drugs with antiarrhythmic properties which can prevent the development of AF recurrence, help slow down the progression of heart failure and possibly reduce a mortality rate among this group of patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, permanent pacing, atrial fibrillation.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 709-713

Современные представления о нарушении сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших имплантацию постоянного электрокардиостимулятора (обзор литературы)

М. С. Бринза, Е. С. Вороненко

Цель работы – проанализировать специализированную литературу и изучить влияние сахарного диабета (СД) 2 типа на проводящую систему сердца у больных с постоянным электрокардиостимулятором.

Выводы. Сложный, многофакторный патогенез СД затрудняет изучение взаимосвязи между наличием этого метаболитического заболевания и аритмией. Доказана способность гипер- и гипогликемии, колебаний уровня глюкозы в крови провоцировать развитие аритмий, в том числе фибрилляции предсердий (ФП). Изменения архитектуры сердца способствуют замедлению или ускорению электрической проводимости, прерыванию прохождения импульса. Доказано, что наличие СД 2 типа повышает рост вероятности прогрессирования сердечной недостаточности.

Дальнейшие исследования смогут дать ответ о прогностическом значении влияния СД 2 типа на результаты электрокардиостимулятора после имплантации устройства, а также определить наиболее эффективные гипогликемические препараты с антиаритмическими свойствами, которые могут предупредить развитие рецидива ФП, способствовать замедлению течения сердечной недостаточности и, возможно, уменьшению уровня летальности таких больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, постоянная электрокардиостимуляция, фибрилляция предсердий.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 709-713

Мета роботи

Проаналізувати фахову літературу та вивчити вплив цукрового діабету 2 типу на провідну систему серця у хворих із постійним електрокардіостимулятором.

Термін «цукровий діабет» (ЦД) поєднує групу метаболічних розладів, які мають спільну рису: протягом часу у хворих на цю патологію зростає рівень цукру в крові, тобто розвивається гіперглікемія. Крім гіперглікемії, що характерна для кожного типу ЦД, є ще одна властивість, яка поєднує усі форми захворювання: ЦД (незалежно від типу) – проблема глобального рівня, котра є тягарем і для хворого, і для суспільства та економіки будь-якої країни світу, незалежно від рівня її розвитку і прибутків населення.

Протягом останнього десятиріччя доведено, що ЦД – незалежний фактор ризику розвитку серцевої недостатності (СН) і серцево-судинних ускладнень [1,2]. Нині на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу у 50 % хворих виявляють пошкодження коронарних артерій, 20 % пацієнтів мають ретинопатію, ще 20 % – мікроальбумінурію [2–4]. ЦД 2 типу – провідна причина повної сліпоти, розвитку термінальних стадій ниркової недостатності, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок, смерті від серцево-судинних захворювань [1–4]. Тривала гіперглікемія асоційована з розвитком клінічно значущих ускладнень: серцево-судинних захворювань і патології нирок [5]. Крім цього, ЦД асоційований із розвитком різних порушень серцевого ритму [1–4].

Порушення серцевого ритму на тлі ЦД можуть клінічно проявлятися швидкими (тахікардія), повільними (брадикардія) або нерегулярними скороченнями серця [6]. Незважаючи на те, що більшість аритмій не є тяжкими, тривалі епізоди порушення серцевого ритму збільшують імовірність розвитку інсульту, серцевої недостатності, зупинки серця [7,8].

Наявні переконливі докази взаємозв'язку ЦД і порушень серцевого ритму, але механізми виникнення аритмій на тлі гіперглікемії ще остаточно не вивчені. Є кілька гіпотез, які пояснюють цей феномен: гіпер- і гіпоглікемія, лабільність показників глікемії, дезорганізація автономної нервової системи зі зниженням парасимпатичного захисту, структурне ремоделювання, порушення провідної системи, зміни функціональної активності мітохондрій, активація запального процесу, розвиток фіброзу тощо.

Єдиний спосіб лікування важких брадіаритмій – імплантація електрокардіостимулятора (ЕКС). На жаль, лікарських препаратів, які б клінічно доведено на тривалий час збільшували ЧСС, немає. Для корекції таких станів усе більше звертаються за допомогою до інтервенційного лікування брадикардії, особливо під час лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), коли діагностують ураження пульсу на тлі приймання антиаритмічних препаратів.

Незважаючи на прогрес у галузі кардіостимуляції та чималий клінічний досвід, є багато незрозумілих питань і невіршених проблем. З накопиченням світового клінічного досвіду з імплантації антиаритмічних пристроїв розширюватимуться показання до застосування постійної електрокардіостимуляції.

Є кілька теорій щодо розвитку аритмій, а саме ФП на тлі ЦД. Одна найпоширеніших – негативний вплив

гіперглікемії. Це припущення підтверджує метааналіз кількох клінічних досліджень, автори якого дійшли до висновку щодо наявності тісного взаємозв'язку між рівнем глікемії та розвитком ФП [9]. Учені підкреслили, що саме надлишковий вміст глюкози в крові може бути основним фактором, який зумовлює виникнення ФП [9,10].

Структурне ремоделювання серця, ймовірно, відіграє важливу роль у розвитку аритмії у хворих на ЦД і ожиріння. Гіпертрофія передсердь, фіброз, накопичення ліпідів у кардіоміоцитах спостерігають у разі розвитку ожиріння та ЦД 2 типу [11,12]. Значний фіброз передсердь вважають вірогідною ознакою ФП, він потенціює розвиток і хронізацію аритмії – наявні докази виникнення та прогресування фіброзу міокарда на тлі ЦД 1 і 2 типу [13,14]. Вважають, що фіброз міокарда порушує геометрію серця і змінює механічну структуру, електричну провідність, хімічний склад кардіоміоцитів. Структурне ремоделювання серця призводить до появи певних архітектурних змін (включаючи фіброз, зміну довжини кардіоміоцитів), збільшення осьової резистентності кардіоміоцитів, що ускладнює провідність електричних імпульсів і зумовлює виникнення дисфункції провідної системи [15].

Взаємозв'язок між запаленням, аритмією і ЦД ще вивчають. Опубліковані відомості, що демонструють здатність гіпоглікемії спричинити розвиток аритмії [16,17], активізувати активність запального процесу шляхом збільшення маркерів запалення [18]. У нещодавно опублікованому дослідженні зафіксовано зниження поширеності аритмій у TOLL-2-нокаутованих мишей на відміну від тварин зі стрептозотцин-індукованим ЦД [19]. Вважають, що така особливість зумовлена синтезом інтерлейкіну (ІЛ)-1 β в макрофагах: кількість цього медіатора в серцях TOLL-2-нокаутованих мишей знижується, що може призводити до зниження вмісту калію, зростання концентрації кальцію в ізольованих кардіоміоцитах.

У чималій кількості клінічних та експериментальних досліджень у людей і тварин, які мали ЦД, зафіксоване порушення провідності та подовження потенціалу дії. У пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу [20,21] виявили уповільнення швидкості проведення нервового імпульсу і збільшення тривалості інтервалу QT. У деяких випадках цей факт пояснювали вегетативною невротатією. Подібний висновок сформульований у численних експериментальних моделях ЦД 1 і 2 типу [22,23].

Ефективність і безпека ЕКС у хворих на ЦД 2 типу вивчали у багатьох дослідженнях. За результатами роботи М. Méndez-Bailón, жінки із ЦД 2 типу частіше страждають на ФП порівняно з чоловіками і вірогідно частіше мають супутнє ожиріння та гіпертонію [24].

Мультиполярна кардіоресинхронізувальна терапія (КРТ) у хворих на ЦД 2 типу асоційована зі зменшенням частоти виникнення передсердних аритмій, госпіталізацій унаслідок погіршення СН, стимуляції діафрагмального нерва (5,0 % і 18,7 %) порівняно з біполярною ресинхронізацією [25].

Іранські вчені аналізували предиктори загальної летальності в пацієнтів, яким здійснили імплантацію постійного кардіостимулятора (КС) [26]. Список можливих факторів, які могли б вплинути на рівень смертності, доволі великий: стать пацієнта, ЦД, ожиріння, порушення

мозкового кровообігу, кардіомегалія, куріння, гіпертонія, ІХС, вроджені хвороби серця, синдром слабкості синусового вузла, ФП. Наявність синдрому слабкості синусового вузла асоціювалася зі збільшенням ризику загальної смертності, а застосування двокамерного КС знижувало цей ризик [26]. Ожиріння суттєво збільшувало ризик серцевої смерті, а ЦД підвищував імовірність судинної смертності майже в 7 разів. Рівень глікемії не мав значущого впливу на вірогідність смерті від усіх причин, кардіоваскулярної та судинної смерті [26]. Автори цієї роботи підкреслили, що летальність у пацієнтів, котрі перенесли імплантацію КС, може бути зумовлена причинами, що не пов'язані з функціонуванням кардіостимулятора.

Імовірність летального наслідку після кардіоресинхронізувальної терапії у комбінації з імплантацією дефібрилятора в пацієнтів із помірною СН і ЦД аналізували американські вчені у межах дослідження MADIT-CRT (n = 1368) [27]. Сформуливали дві групи пацієнтів: хворі на ЦД (n = 386) та учасники без ЦД (n = 982). Дослідники довели, що наявність ЦД значно підвищує ризик коронарних подій.

Протягом 2,5-річного спостереження хворі на ЦД з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором вірогідно частіше досягали первинної кінцевої точки (смерть або розвиток СН), ніж пацієнти без цієї метаболічної патології (24 % і 16 % відповідно). КРТ асоціювалася із суттєвим зниженням імовірності досягнення первинної кінцевої точки і за наявності ЦД, і без нього. У групі хворих на ЦД порівняно з пацієнтами без цієї патології частіше констатували випадки смерті та СН – і в когорті пацієнтів, яким імплантовано кардіовертер-дефібрилятор (35,0 % та 21,9 % відповідно), і в групі хворих, які отримали КРТ (21,3 % та 15,4 % відповідно). Автори не виявили вірогідні відмінності за розвитком ремоделювання шлуночків, виникненням аритмії або ускладнень з боку КС у пацієнтів із ЦД і без нього [27].

В іншій роботі аналізували показники виживання хворих на помірну СН і ЦД, які отримали КРТ [28]. Дослідники встановили негативний вплив ЦД на розвиток післяопераційних ускладнень і показники смертності.

За даними японських учених, які аналізували прогноз для життя в дуже літніх пацієнтів з імплантованим КС через значну брадикардію (n = 868), наявність супутніх патологій, як-от ЦД, артеріальна гіпертонія, інфаркт міокарда та інсульт в анамнезі, істотно підвищувала ризик смертності порівняно з молодшими хворими [29].

Ще в одному метааналізі 5 рандомізованих контрольованих досліджень (n = 2 923) встановлено: КРТ зменшує летальність від СН у пацієнтів із ЦД 2 типу та без нього [30]. Рівень летальності хворих на ЦД вірогідно перевищує такий у пацієнтів без ЦД.

Нещодавно опублікована робота, в якій проаналізовано 12-місячний прогноз у хворих на ЦД 2 типу, які отримали КРТ, залежно від типу гіпоглікемічних препаратів [31]. Учасників поділили на дві групи: основна – пацієнти з ЦД, які крім КРТ отримували агоністи рецепторів глюкагонподібного пептиду-1 (ГПП-1) в комбінації зі стандартною гіпоглікемічною терапією; група контролю – хворі на ЦД, які після КРТ отримували тільки стандартні цукрознижувальні препарати. Встановлено, що додаткове приймання агоністів ГПП-1 сприяло значному зниженню

класу СН, поліпшенню результатів 6-хвилинного тесту, кращій відповіді на КРТ [31]. У групі терапії агоністами ГПП-1 констатували зниження частоти розвитку ФП, шлуночкових аритмій, скорочення випадків госпіталізації у зв'язку з погіршенням перебігу СН.

Отже, призначаючи агоністи ГПП-1 хворим на ЦД 2 типу, які мали CRT-D, можна очікувати зменшення епізодів рецидивів ФП, шлуночкових аритмій, необхідності госпіталізації через погіршення СН, а також кращу відповідь на CRT-D.

Вплив ЦД 2 типу на розвиток аритмій у хворих, які перенесли імплантацію постійного ЕКС, безсумнівний, а корекція цих порушень – перспективний шлях поліпшення медикаментозних схем.

Висновки

1. Продовжують вивчати вплив ЦД на провідну систему серця, а його здатність провокувати виникнення аритмій стає все очевиднішою. Складний, багатofакторний патогенез ЦД ускладнює вивчення взаємозв'язку між наявністю цього метаболічного захворювання та аритмією.

2. Доведена здатність гіпер- і гіпоглікемії, коливань рівня глюкози у крові зумовлювати розвиток аритмій, зокрема і ФП.

3. Ефективним методом лікування аритмій у хворих на ЦД 2 типу є ЕКС, але нині є невелика кількість досліджень, в яких вивчено вплив ЦД на результати імплантування кардіостимулятора.

Перспективи подальших досліджень. Актуальними є дослідження щодо прогностичного значення впливу ЦД 2 типу на результати ЕКС, а також визначення найефективніших гіпоглікемічних препаратів з антиаритмогенними властивостями, які можуть запобігти розвитку рецидиву ФП, сприяти уповільненню перебігу СН та, можливо, зменшенню рівня летальності цих хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2020

Відомості про авторів:

Бринза М. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-8260-3600](https://orcid.org/0000-0002-8260-3600)

Вороненко О. С., асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-9474-198X](https://orcid.org/0000-0002-9474-198X)

Information about authors:

Brynza M. S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Voronenko O. S., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Брында М. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковский национальный медицинский университет имени В. Н. Каразина, Украина.
 Вороненко Е. С., ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковский национальный медицинский университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Список літератури

- [1] Bell D., Gonçalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019. Vol. 21. Issue 2. P. 210-217. <https://doi.org/10.1111/dom.13512>
- [2] The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights / L. J. Bohne et al. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 10. P. 135. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00135>
- [3] The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation / H. M. Tsao et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 14. P. e3260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003260>
- [4] Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death / E. A. Homan, M. V. Reyes, K. T. Hickey, J. P. Morrow. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 9. P. 1847. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01847>
- [5] Jowiseungki decoction affects diabetic nephropathy in mice through renal injury inhibition as evidenced by network pharmacology and gut microbiota analyses / X. Meng et al. *Chinese Medicine*. 2020. Vol. 15. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00306-0>
- [6] Type 2 diabetes is independently associated with all-cause mortality secondary to ventricular tachyarrhythmias / K. Weidner et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0768-y>
- [7] Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Part 2 / N. Mujović et al. *Kardiologia Polska*. 2020. Vol. 78. Issue 3. P. 192-202. <https://doi.org/10.33963/KP.15240>
- [8] Prevalence and prognostic significance of device-detected subclinical atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction / R. Zakeri et al. *International Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 312. P. 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.008>
- [9] Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune et al. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018. Vol. 32. Issue 5. P. 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
- [10] Association between elevated blood glucose level and non-valvular atrial fibrillation: a report from the Guangzhou heart study / L. Fu et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019. Vol. 19. Issue 1. P. 270. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1253-6>
- [11] Left ventricular hypertrophy predicts the decline of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Song et al. *International Urology and Nephrology*. 2018. Vol. 50. Issue 11. P. 2049-2059. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1942-6>
- [12] Altered adipocytokine profile predicts early stage of left ventricular remodeling in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / O. M. Bilovol et al. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020. Vol. 14. Issue 2. P. 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.01.011>
- [13] Inhibition of NF- κ B and Wnt/ β -catenin/GSK3 β Signaling Pathways Ameliorates Cardiomyocyte Hypertrophy and Fibrosis in Streptozotocin (STZ)-induced Type 1 Diabetic Rats / J. J. Liu et al. *Current Medical Science*. 2020. Vol. 40. Issue 1. P. 35-47. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2144-x>
- [14] Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / S. B. Prener et al. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9. Issue 3. P. e014716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014716>
- [15] Aromolaran A. S., Boutjdir M. Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. P. 431. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00431>
- [16] Khan S. G., Huda M. S. Hypoglycemia and Cardiac Arrhythmia; Mechanisms, Evidence Base and Current Recommendations. *Current Diabetes Reviews*. 2017. Vol. 13. Issue 6. P. 590-597. <https://doi.org/10.2174/1573399812666161201155941>
- [17] Hypoglycaemic episodes increase the risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac arrest in patients with type 2 diabetes – A nationwide cohort study / Y. C. Hsieh et al. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2020. Vol. 36. Issue 2. P. e3226. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3226>
- [18] Yalta T., Yalta K. Systemic Inflammation and Arrhythmogenesis: A Review of Mechanistic and Clinical Perspectives. *Angiology*. 2018. Vol. 69. Issue 4. P. 288-296. <https://doi.org/10.1177/0003319717709380>
- [19] Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice / G. Monnerat et al. *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. P. 13344. <https://doi.org/10.1038/ncomms13344>
- [20] Statistical and spectral analysis of ECG signal towards achieving non-invasive blood glucose monitoring / I. Tobore et al. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2019. Vol. 19. Suppl. 6. P. 266. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0959-9>
- [21] Erande S., Sarwardekar S., Desai B. QT/QTc safety and efficacy evaluation of teneligliptin in Indian type 2 diabetes mellitus patients: the «thorough QT/QTc» study (Q-SET study). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 961-967. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S202458>
- [22] Vasheghani M., Sarvghadi F., Beyranvand M. R. The association between cardiac autonomic neuropathy and diabetes control. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 581-587. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S196729>
- [23] The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Is Associated with Persistent Atrial Fibrillation / T. F. Lancefield et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. Issue 9. P. e0161715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161715>
- [24] Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men / M. Méndez-Bailón et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2017. Vol. 42. P. 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.008>
- [25] Multipolar pacing by cardiac resynchronization therapy with a defibrillators treatment in type 2 diabetes mellitus failing heart patients: impact on responders rate, and clinical outcomes / C. Sardu et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0554-2>
- [26] Ghaem H., Ghorbani M., Zare Dorniani S. Evaluation of Death among the Patients Undergoing Permanent Pacemaker Implantation: A Competing Risks Analysis. *Iranian Journal of Public Health*. 2017. Vol. 46. Issue 6. P. 820-826.
- [27] Comparison of Long-Term Survival Benefits With Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Mild Heart Failure With Versus Without Diabetes Mellitus (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT]) / V. Kutiyifa et al. (2018). *The American Journal of Cardiology*. Vol. 121. Issue 12. P. 1567-1574. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.040>
- [28] Impact of ICD lead on the system durability, predictors of long-term survival following ICD system extraction / W. Jachec, A. Tomasik, A. Polewczyk, A. Kutarski. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017. Vol. 40. Issue 10. P. 1139-1146. <https://doi.org/10.1111/pace.13173>
- [29] Prognosis of super-elderly healthy Japanese patients after pacemaker implantation for bradycardia / T. Yamaguchi et al. *Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 70. Issue 1. P. 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.09.009>
- [30] Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a meta-analysis / H. Sun et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015. Vol. 15. P. 25. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0018-0>
- [31] Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate / C. Sardu et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 137. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0778-9>

References

- [1] Bell D., & Gonçalves E. (2019). Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(2), 210-217. <https://doi.org/10.1111/dom.13512>
- [2] Bohne, L. J., Johnson, D., Rose, R. A., Wilton, S. B., & Gillis, A. M. (2019). The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Frontiers in Physiology*, 10, Article 135. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00135>
- [3] Tsao, H. M., Hu, W. C., Tsai, P. H., Lee, C. L., Liu, F. C., Wang, H. H., Lo, L. W., Chang, S. L., Chao, T. F., & Chen, S. A. (2016). The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine*, 95(14), Article e3260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003260>

- [4] Homan, E. A., Reyes, M. V., Hickey, K. T., & Morrow, J. P. (2019). Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *Frontiers in Physiology*, 9, Article 1847. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01847>
- [5] Meng, X., Ma, J., Kang, S. Y., Jung, H. W., & Park, Y. K. (2020). Jowiseungki decoction affects diabetic nephropathy in mice through renal injury inhibition as evidenced by network pharmacology and gut microbiota analyses. *Chinese Medicine*, 15, Article 24. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00306-0>
- [6] Weidner, K., Behnes, M., Schupp, T., Rusnak, J., Reiser, L., Bollow, A., Taton, G., Reichelt, T., Ellguth, D., Engelke, N., Hoppner, J., El-Batrawy, I., Mashayekhi, K., Weiß, C., Borggrefe, M., & Akin, I. (2018). Type 2 diabetes is independently associated with all-cause mortality secondary to ventricular tachyarrhythmias. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), Article 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0768-y>
- [7] Mujović, N., Marinković, M., Mihajlović, M., Mujović, N., & Potpara, T. S. (2020). Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Part 2. *Kardiologia Polska*, 78(3), 192-202. <https://doi.org/10.33963/KP.15240>
- [8] Zakeri, R., Morgan, J. M., Phillips, P., Kitt, S., Ng, G. A., McComb, J. M., Williams, S., Wright, D. J., Gill, J. S., Seed, A., Witte, K. K., Cowie, M. R., & REM-HF Investigators. (2020). Prevalence and prognostic significance of device-detected subclinical atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 312, 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.008>
- [9] Aune, D., Feng, T., Schlesinger, S., Janszky, I., Norat, T., & Riboli, E. (2018). Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(5), 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
- [10] Fu, L., Deng, H., Lin, W. D., He, S. F., Liu, F. Z., Liu, Y., Zhan, X. Z., Fang, X. H., Liao, H. T., Wei, W., Liao, Z. L., Tang, L. H., Fu, Z. Y., Zheng, M. R., Wu, S. L., & Xue, Y. M. (2019). Association between elevated blood glucose level and non-valvular atrial fibrillation: a report from the Guangzhou heart study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), Article 270. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1253-6>
- [11] Song, H., Hu, H., Liao, D., Wei, J., Wei, C., Liao, F., Zhou, W., Mo, Z., Jiang, S., Ruan, X., & He, Y. (2018). Left ventricular hypertrophy predicts the decline of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*, 50(11), 2049-2059. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1942-6>
- [12] Bilovol, O. M., Knyazkova, I. I., Al-Travneh, O. V., Bogun, M. V., & Berezin, A. E. (2020). Altered adipocytokine profile predicts early stage of left ventricular remodeling in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(2), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.01.011>
- [13] Liu, J. J., Shentu, L. M., Ma, N., Wang, L. Y., Zhang, G. M., Sun, Y., Wang, Y., Li, J., & Mu, Y. L. (2020). Inhibition of NF- κ B and Wnt/ β -catenin/GSK3 β Signaling Pathways Ameliorates Cardiomyocyte Hypertrophy and Fibrosis in Streptozotocin (STZ)-induced Type 1 Diabetic Rats. *Current Medical Science*, 40(1), 35-47. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2144-x>
- [14] Prenner, S. B., Pillutla, R., Yenigalla, S., Gaddam, S., Lee, J., Obeid, M. J., Ans, A. H., Jehangir, Q., Kim, J., Zamani, P., Mazurek, J. A., Akers, S. R., & Chirinos, J. A. (2020). Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, 9(3), Article e014716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014716>
- [15] Aromolaran, A. S., & Boutjdir, M. (2017). Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 8, Article 431. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00431>
- [16] Khan, S. G., & Huda, M. S. (2017). Hypoglycemia and Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Evidence Base and Current Recommendations. *Current Diabetes Reviews*, 13(6), 590-597. <https://doi.org/10.2174/1573399812666161201155941>
- [17] Hsieh, Y. C., Liao, Y. C., Li, C. H., Lin, J. C., Weng, C. J., Lin, C. C., Lo, C. P., Huang, K. C., Huang, J. L., Lin, C. H., Wang, J. S., Wu, T. J., & Sheu, W. H. (2020). Hypoglycaemic episodes increase the risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac arrest in patients with type 2 diabetes – A nationwide cohort study. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 36(2), Article e3226. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3226>
- [18] Yalta, T., & Yalta, K. (2018). Systemic Inflammation and Arrhythmogenesis: A Review of Mechanistic and Clinical Perspectives. *Angiology*, 69(4), 288-296. <https://doi.org/10.1177/0003319717709380>
- [19] Monnerat, G., Alarcón, M. L., Vasconcellos, L. R., Hochman-Mendez, C., Brasil, G., Bassani, R. A., Casis, O., Malan, D., Travassos, L. H., Sepúlveda, M., Burgos, J. I., Vila-Petroff, M., Dutra, F. F., Bozza, M. T., Paiva, C. N., Carvalho, A. B., Bonomo, A., Fleischmann, B. K., de Carvalho, A., & Medei, E. (2016). Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nature Communications*, 7, Article 13344. <https://doi.org/10.1038/ncomms13344>
- [20] Tobore, I., Li, J., Kandwal, A., Yuhang, L., Nie, Z., & Wang, L. (2019). Statistical and spectral analysis of ECG signal towards achieving non-invasive blood glucose monitoring. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 19(Suppl. 6), Article 266. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0959-9>
- [21] Erande, S., Sarwardekar, S., & Desai, B. (2019). QT/QTc safety and efficacy evaluation of teneligliptin in Indian type 2 diabetes mellitus patients: the "thorough QT/QTc" study (Q-SET study). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 961-967. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S202458>
- [22] Vasheghani, M., Sarvghadi, F., & Beyranvand, M. R. (2019). The association between cardiac autonomic neuropathy and diabetes control. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 581-587. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S196729>
- [23] Lancefield, T. F., Patel, S. K., Freeman, M., Velkoska, E., Wai, B., Sri-vastava, P. M., Horrigan, M., Farouque, O., & Burrell, L. M. (2016). The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Is Associated with Persistent Atrial Fibrillation. *PLOS ONE*, 11(9), Article e0161715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161715>
- [24] Méndez-Bailón, M., Muñoz-Rivas, N., Jiménez-García, R., Hernández-Barrera, V., de Miguel-Yanes, J. M., Villalba, N. L., de Miguel Díez, J., & Lopez-de-Andrés, A. (2017). Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men. *European Journal of Internal Medicine*, 42, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.008>
- [25] Sardu, C., Barbieri, M., Santamaria, M., Giordano, V., Sacra, C., Paolisso, P., Spirito, A., Marfella, R., Paolisso, G., & Rizzo, M. R. (2017). Multipolar pacing by cardiac resynchronization therapy with a defibrillator treatment in type 2 diabetes mellitus failing heart patients: impact on responders rate, and clinical outcomes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), Article 75. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0554-2>
- [26] Ghaem, H., Ghorbani, M., & Zare Dorniani, S. (2017). Evaluation of Death among the Patients Undergoing Permanent Pacemaker Implantation: A Competing Risks Analysis. *Iranian Journal of Public Health*, 46(6), 820-826.
- [27] Kutiyifa, V., Naqvi, S. Y., Brown, M., McNitt, S., Goldenberg, I., Klein, H., & Moss, A. J. (2018). Comparison of Long-Term Survival Benefits With Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Mild Heart Failure With Versus Without Diabetes Mellitus (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT]). *The American Journal of Cardiology*, 121(12), 1567-1574. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.040>
- [28] Jachec, W., Tomasik, A., Polewczyk, A., & Kutarski, A. (2017). Impact of ICD lead on the system durability, predictors of long-term survival following ICD system extraction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 40(10), 1139-1146. <https://doi.org/10.1111/pace.13173>
- [29] Yamaguchi, T., Miyamoto, T., Iwai, T., Yamaguchi, J., Hijikata, S., Miyazaki, R., Miwa, N., Sekigawa, M., Hara, N., Nagata, Y., Nozato, T., Yamauchi, Y., Obayashi, T., & Isobe, M. (2017). Prognosis of super-elderly healthy Japanese patients after pacemaker implantation for bradycardia. *Journal of Cardiology*, 70(1), 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2016.09.009>
- [30] Sun, H., Guan, Y., Wang, L., Zhao, Y., Lv, H., Bi, X., Wang, H., Zhang, X., Liu, L., Wei, M., Song, H., & Su, G. (2015). Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15, Article 25. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0018-0>
- [31] Sardu, C., Paolisso, P., Sacra, C., Santamaria, M., de Lucia, C., Ruocco, A., Mauro, C., Paolisso, G., Rizzo, M. R., Barbieri, M., & Marfella, R. (2018). Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), Article 137. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0778-9>