

Bolesnici s dijabetesom i zaštita od aterotrombotičkih/tromboembolijskih događaja strategijom koja uključuje rivaroksaban

Karlo Golubić

Zavod za bolesti krvnih žila, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

SAŽETAK Bolesnici s dijabetesom su posebno vulnerable skupina bolesnika kad je riječ o aterotrombotičkim komplikacijama aterosklerotičke bolesti. Nažalost, dijabetesu su često pridružena stanja koja potenciraju rizik za nastanak tih, kao i brojnih drugih komplikacija. U ovome članku govorimo o nekim od njih, s naglaskom na fibrilaciju atrija. Kod prevencije moždanog udara u takvih bolesnika s dijabetesom, također postoje brojni izazovi, poput pretilosti i liječenja osnovne bolesti, no i dalje među najznačajnijim izazovima perzistira izbor antikoagulacijskoga lijeka. Prilikom propisivanja istoga, kao i u svakom, važno je uzeti u obzir sve potencijalne prednosti koje lijek nudi i povrh prevencije moždanog udara, kao i rizik za nuspojave. Prema do sada učinjenim istraživanjima, rivaroksaban se pokazao učinkovitim, uz povoljan profil sigurnosti, uz koristi ne samo u bolesnika s dijabetesom i s fibrilacijom atrija, već i u pažljivo odabranih bolesnika s dijabetesom i aterosklerotičkom bolešću bez fibrilacije, u skladu sa smjernicama stručnih društava.

KLJUČNE RIJEČI dijabetes; infarkt miokarda; moždani udar, fibrilacija atrija; bolest perifernih arterija; rivaroksaban

Procjenjuje se da se za dijabetes potroši više zdravstvenih resursa nego za bilo koje drugo stanje.¹ Brojni čimbenici, osim komplikacija povezanih s dijabetesom, doprinose utjecaju dijabetesa na kvalitetu života i troškove zdravstvene skrbi. Prevencija kardiovaskularnih bolesti glavni je prioritet za bolesnike s dijabetesom, posebno tipa 2. Bolesnici s dijabetesom izloženi su povećanom riziku za razvoj i umiranje od aterosklerotičke kardiovaskularne bolesti. U usporedbi s onima bez dijabetesa, muškarci i žene s dijabetesom imaju skraćeni životni vijek (šest do osam godina manje). U vrijeme postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 2 (T2D), mnogi bolesnici već imaju jedan ili više čimbenika rizika za makrovaskularnu bolest (pretilost, hipertenzija, dislipidemija, pušenje), a mnogi imaju dokaze manifestne ateroskleroze (preboljeni infarkt miokarda [IM], ishemische promjene na elektrokardiogramu [EKG], ili perifernu vaskularnu bolest).²

Komplikacije dijabetesa posljedica su makrovaskularne bolesti (aterosklerozu), kao i mikrovaskularnih bolesti (retinopatija, nefropatija i neuropatija). Kod T2D-a početak bolesti je često podmukao i dijagnoza se stoga odgađa. Kao rezultat, komplikacije dijabetesa mogu biti prisutne u vrijeme postavljanja dijagnoze, a njihova učestalost s vremenom raste. Razvoj komplikacija može se odgoditi liječenjem hiperglikemije, hipertenzije i dislipidemije. Uz liječenje hipertenzije, primjena inhibitora

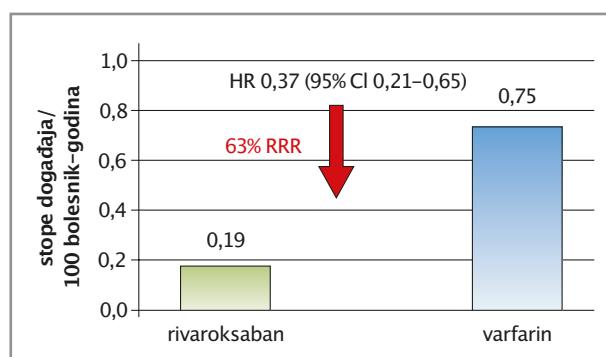
angiotenzin-pretvarajućeg enzima (ACE) ili blokatora receptora angiotenzina II (ARB) i, ako je indicirano, inhibitora suprijenosnika natrij-glukoze 2 (SGLT2), može posebno smanjiti napredovanje nefropatije.^{3,4} Čini se da te intervencije također smanjuju i učestalost nekoliko komplikacija povezanih s dijabetesom, uključujući IM, moždani udar, amputaciju donjih udova i bolest bubrega u završnome stadiju. Osim navedenih, antiagregacijski lijekovi poput acetilsalicilatne kiseline i klopидogrela te antikoagulansi, osobito rivaroksaban, zbog specifičnih dokaza kroz spektar indikacija, kako u bolesnika s dijabetesom i s fibrilacijom atrija, tako i u onih bez fibrilacije atrija (FA) (koji imaju kroničnu bolest koronarnih arterija, odnosno perifernu arterijsku bolest) uključeni u najnovije smjernice iz 2019., ESC-EASD (ESC – engl. European Society of Cardiology, EASD – engl. European Association for the Study of Diabetes), danas čine okosnicu liječenja u prevenciji sekundarnih aterotrombotičkih i tromboembolijskih komplikacija dijabetesa.^{4,5} Podsetimo se da rivaroksaban, kao izravni inhibitor čimbenika Xa, sprječava stvaranje fibrina inhibirajući stvaranje trombina, koji pak ima ključnu ulogu u stvaranju ugrušaka (antikoagulacijsko djelovanje). Dodatno, trombin ima ulogu i izvan koagulacijske kaskade, aktivirajući trombocite preko receptora PAR-1 i PAR-4. Na taj način rivaroksaban ostvaruje posredno i antitrombocitni učinak.

PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA U BOLESNIKA S FA-OM I DIJABETESOM I KORISTI OD RIVAROKSABANA

Dijabetes je znatan neovisni čimbenik rizika za moždani udar u bolesnika s FA-om prema CHADS₂ (odnosno, u novije vrijeme CHA₂DS₂-VASC) bodovnometu sustavu. I obrnuto, posebno rizična podskupina bolesnika s dijabetesom jesu oni s konkomitantnim FA-om. Razvoj i naknadna embolizacija atrijskih tromba mogu se dogoditi u bilo kojem obliku (tj. paroksizmalnom, perzistentnom ili trajnom) nevalvularnoga FA-a (NVFA) i valvularnoga FA-a. Iako je ishemijski moždani udar najčešća klinička manifestacija embolizacije povezane s FA-om, embolizacija se može pojaviti i na drugim mjestima u sustavnom i plućnom krvotoku, ali je rjeđe prepoznana. Kao rezultat emboličkoga rizika, kronična oralna antikoagulacija preporučuje se za sve bolesnike s valvularnom i u većine nevalvularnih FA-a. Međutim, takva je terapija povezana s povećanim rizikom za krvarenje i preporuke za njezinu primjenu moraju uzeti u obzir i korist i rizik.^{6,7}

Mnoge antitrombotičke (antikoagulacijske i anti-agregacijske) strategije istražene su u kliničkim ispitivanjima. Ta ispitivanja i njihove metaanalize pokazali su da među bolesnicima s nevalvularnim FA-om s umjerenim do visokim rizikom za tromboembolijske događaje, antikoagulacija varfarinom znatno smanjuje učestalost kliničkoga moždanog udara uz prihvatljiv rizik za krvarenje u usporedbi s placebom. U sva četiri velika registracijska ispitivanja oralnih antikoagulansa koji nisu antagonisti vitamina K (NOAK) naspram standarda varfarina, NOAK-i su se pokazali neinferiornima varfarinu u sprječavanju nastanka moždanog udara kod nevalvularnoga FA-a, bez znatnoga povećanja rizika za veća krvarenja, a sličan trend uočen je i u podskupini bolesnika s dijabetesom.⁸⁻¹¹ Međutim, zamijećeno je odstupanje u subanalizi ARISTOTLE ispitivanja, gdje apiksaban naspram varfarina u bolesnika s FA-om i dijabetesom nije pokazao dobrobiti smanjenja većega krvarenja.¹² U unaprijed određenoj *post hoc* analizi ispitivanja ROCKET-AF, u podskupini bolesnika s FA-om i dijabetesom (kojih je bilo čak 40% od ukupnoga broja bolesnika uključenih u ROCKET AF), zabilježeno je i znatno smanjenje vaskularne smrti (relativno smanjenje rizika 20%; HR 0,80, 95% CI 0,64-0,99) u bolesnika liječenih rivaroksabanom 20 mg jedanput na dan (odnosno 15 mg jedanput na dan u bolesnika s umjerenom oštećenom bubrežnom funkcijom) u odnosu na varfarin, uz uobičajenu korist u smislu prevencije moždanog udara.^{8,13} Ovaj nalaz nije zamijećen u registracijskim ispitivanjima ostalih NOAK-a u toj indikaciji.⁹⁻¹¹ Komorbidni T2D i NVFA povećavaju rizik za velike štetne kardiovaskularne događaje (MACE – engl. *Major Adverse Limb Events*), uključujući moždani udar, IM i vaskularnu smrt u usporedbi s onima bez T2D-a. Dijabetes također povećava rizik bolesnika za arterijsku bolest nogu za dva do četiri puta u usporedbi s osobama bez dijabetesa; to uključuje velike štetne događaje na udovima (MALE – engl. *Major Adverse Limb Events*), poput potreba za postupcima amputacije i re-

SLIKA 1. Učestalost velikih štetnih događaja na udovima (engl. *Major Adverse Limb Events*) u bolesnika s fibrilacijom atrija i dijabetesom. Prilagođeno prema 14



U ovoj analizi 24% bolesnika liječenih rivaroksabanom primali su smanjenu dozu od 15 mg jedanput na dan. RRR – relativno smanjenje rizika (engl. *Relative Risk Reduction*); HR – omjer rizika (engl. *Hazard Ratio*); CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)

vaskularizacije. U jednom američkom retrospektivnom istraživanju, među bolesnicima s NVFA-om i T2D-om liječenim rutinski, rivaroksaban je bio povezan s manjim rizikom i za MACE (za 25%) i za MALE (za 63%) u odnosu na varfarin (>10.000 bolesnika u objemu liječenim skupinama), bez znatne razlike u većem krvarenju (slika 1 prikazuje incidenciju MALE).¹⁴ Budući da je dijabetes vodeći uzrok zatajivanja bubrega, važno je voditi računa o odabiru antikoagulansa koji neće dodatno opteretiti, odnosno pogoršati samu bubrežnu funkciju. Poznato je da primjena varfarina može biti povezana s povećanom vaskularnom kalcifikacijom i/ili s razvojem akutne varfarinske nefropatije s klinički evidentnom hematurijom ili bez nje.¹⁵ Rezultati retrospektivne analize velike američke administrativne baze podataka, gdje je svaki od NOAK-a uspoređen s varfarinom u četiri neželjena bubrežna ishoda, pokazali su da je osobito rivaroksaban bio povezan s manjim rizikom za neželjene bubrežne ishode naspram varfarina, kako u cjelokupnoj populaciji s FA-om, tako i u podskupini s dijabetesom.¹⁶

IZAZOVI ANTIKOAGULACIJE U PRETILIH (ČESTO DIJABETIČKIH) BOLESNIKA S FA-OM

Pretilos je rastući javnozdravstveni problem širom svijeta, stvarajući globalnu zdravstvenu epidemiju. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (WHO – engl. *World Health Organization*) iz 2016. godine, pretilos se gotovo uđuostručila od 1980. godine, a 1,9 milijardi odraslih osoba širom svijeta smatra se prekomjernom teškim, uključujući 650 milijuna koji su se smatrali pretilima. Pretilos je odavno povezana s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti (KVB).^{17,18}

Indeks tjelesne mase (BMI, engl. *Body Mass Index* = tjelesna masa (u kg)/kvadrat visine (u metrima), najpraktičniji je način za procjenu stupnja pretilosti, iako nije mjera sastava tijela. Bez obzira na to, BMI je u korelaciji s KVB-om i smrtnošću od svih uzroka.¹⁷ BMI ima jasna ograničenja za razlikovanje između mase bez masti

kao zaštitnoga čimbenika i masne mase, čimbenika povezanoga sa štetnim ishodima. Čini se da postoji uloga u procjeni sastava tijela u dijagnozi pretilosti, međutim, primjena je u kliničkoj praksi ograničena.

Postoje brojne fiziološke i metaboličke promjene povezane s pretilošću, koje mogu pridonijeti povećanom riziku za KVB. Centralna pretilost povezana je s inzulinskog rezistencijom i nizom metaboličkih i hemodinamičkih poremećaja, uključujući hiperinzulinemiju, aterogene promjene lipida u krvi, hipertenziju i T2D. Ova konstelacija nalaza nazvana je metaboličkim sindromom (ili sindromom inzulinske rezistencije ili sindromom X). Bolesnici koji imaju metabolički sindrom imaju trostruko povećan rizik za razvoj koronarne bolesti srca ili moždanog udara.¹⁹ T2D snažno je povezan s pretilošću u svim etničkim skupinama. Više od 80 posto slučajeva T2D-a može se pripisati pretilosti, što također može biti uzrok mnogih smrти povezanih s dijabetesom. Pretilost je povezana s nekoliko štetnih promjena u metabolizmu lipida, uključujući visoke serumske koncentracije ukupnoga kolesterola, LDL-kolesterola, lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) i smanjenje HDL-kolesterola u serumu.²⁰ Krvni tlak često se povećava u pretilih osoba. Pretilost je povezana s prekomjernim opterećenjem srca, što rezultira velikim krajnjim dijastoličkim volumenom i povećanim tlakom punjenja lijeve klijetke. To, zajedno s hipertenzijom, može dovesti do hipertrofije, što je klinički važno jer je povezano s povećanom učestalošću srčanoga popuštanja, ventrikularnim aritmijama, smrću nakon IM-a i iznenadnom srčanom smrću. Pretilost je neovisno povezana s porastom upalnih biljega koji posreduju u vezi s rizikom za KVB. C-reaktivni protein (CRP) je i najopsežnije proučavani biljeg upale pri pretilosti i najšire primjenjivan u kliničkoj praksi. Epidemiološka istraživanja, također sugeriraju izravnu vezu između interleukina (IL)-6 i čimbenika tumorske nekroze-α i povećanoga rizika za KVB u pretilosti. Aktivacija simpatičkoga živčanoga sustava primijećena je u pretilosti, a posljedice uključuju hipertenziju i inzulinskog rezistenciju. Endotelna disfunkcija je nesposobnost endotela da optimalno regulira vaskularni tonus, hemostazu i vaskularnu upalu. Endotelna disfunkcija u pretilosti uglavnom je uzrokovana sustavnom upalom, dostupnošću dušikova oksida (NO), oksidiranim LDL-om i inzulinskog rezistencijom.²¹ Također je važno napomenuti da sama pretilost izaziva aktivaciju čitavoga niza prokoagulantnih čimbenika, što povećava i rizik za trombotičke incidente.²²

FA je najčešća aritmija u odraslih, a očekuje se da će se prevalencija povećati trostruko u sljedećih nekoliko desetljeća. Nekoliko čimbenika povezanih s pretilošću pridonosi ovoj epidemiji FA-e; pretilost dovodi do remodeliranja lijevog atrija različitim mehanizmima, a povezana je s izrazitim povećanjem rizika za razvoj FA-e. Istraživanje ARIC (rizik za aterosklerozu u zajednicama) procijenilo je da se jedan od pet slučajeva FA-e može pripisati pretilosti.²³ Suprotno tomu, kao što je primjećeno u drugim KVB-ima, sugerira se da iako pretilost povećava rizik za nastanak FA-e, prekomjerna tjelesna

masa i pretili bolesnici s FA-om imaju bolje prognoze, uključujući niži KVB i smrt od svih uzroka, u usporedbi s mršavim bolesnicima s FA-om, što sugerira paradoks pretilosti.²⁴

Za sada ne postoji ni jedno veliko randomizirano ispitivanje NOAK-a ciljano na bolesnike s tjelesnom masom većom od 140 kg. Adipozni bolesnici ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nisu bili isključeni iz kliničkih ispitivanja faze III NOAK-a, no njihov udio i klasifikacija razlikovali su se između pojedinih kliničkih ispitivanja. Učinjeno je nekoliko manjih opservacijskih istraživanja koja su pokazala da se rivaroksaban kreće u terapijskim koncentracijama u serumu nakon aplikacije standardne doze. Jedno od objašnjenja moglo bi biti prividna inertnost masnoga tkiva (nemetabolizacija NOAK-a u masti) te reducirani volumen distribucije.²⁵

KORISTI RIVAROKSABANA U BOLESNIKA S DIJABETESOM I BEZ FA-e, S VISOKIM RIZIKOM ZA ATEROTROMBOTIČKE DOGAĐAJE

Kao što je već navedeno, šećerna bolest neovisno je povezana s aterosklerozom i njezinim komplikacijama te preranom smrću.²⁶⁻²⁸ U dosadašnjoj kliničkoj praksi, farmakološka terapija se (osim liječenja osnovne bolesti) pretežito bazirala na antiagregacijskim lijekovima. Njihov je učinak bio izraženiji što je proces ateroskleroze bio prošireniji (npr. sekundarna prevencija IM-a). U mega-ispitivanju COMPASS na >27.000 bolesnika koji su imali kroničnu aterosklerotičku bolest (FA je bila jedan od isključnih kriterija jer je to indikacija za punu antikoagulaciju), istražena je uloga kombinacije tzv. vaskularne doze rivaroksabana ($2 \times 2,5 \text{ mg}$) i aspirina u maloj dozi, u prevenciji MACE-a kao primarnog ishoda (zbirno IM, moždani udar i KV smrt), gdje je ta kombinacija naspram samog aspirina bila superiorna (4,1% naspram 5,4%; HR 0,76, 95% CI 0,66-0,86; $P < 0,001$), bez povećanja rizika za fatalna i intrakranijalna krvarenja, što je dovelo do neto kliničke koristi na strani te kombinirane strategije liječenja.²⁹ Oko 38% od ukupne COMPASS-populacije imalo je dijabetes. U unaprijed određenoj analizi COMPASS ispitivanja uspoređeni su učinci kombinacije rivaroksabana i aspirina naspram samog aspirina u bolesnika s dijabetesom ili bez dijabetesa. Što se tiče MACE-a, uočeno je postojano i slično relativno smanjenje rizika kombinacijom rivaroksabana u vaskularnoj dozi i aspirina i u bolesnika s dijabetesom, kao i u onih bez dijabetesa (HR 0,74, $p = 0,002$, odnosno HR 0,77, $p = 0,005$, p vrijednost za interakciju = 0,77). Slično je uočeno i za smrtnost zbog bilo kojeg uzroka (HR 0,81, $p = 0,05$, odnosno HR 0,84, $p = 0,09$, p vrijednost za interakciju = 0,82). Neto klinička korist (definirana kao IM, moždani udar, KV smrt, ili smrtnosno krvarenje ili simptomatsko krvarenje u kritični organ) kombinacije vaskularne doze rivaroksabana i aspirina bila je još i izraženija u bolesnika s dijabetesom, što tu kombinaciju čini osobito atraktivnom u ovoj visokorizičnoj populaciji.³⁰ Značajan nalaz koji proizlazi iz COMPASS-ispitivanja jest i taj da je kombinirana terapija u

bolesnika s arterijskom bolešću donjih udova, (LEAD – engl. *Lower Extremity Artery Disease*), od kojih je 44% imalo dijabetes, gotovo upola (za 46%) smanjila MALE, uključujući i amputacije.³¹ Te su spoznaje uključene u nove ESC-EASD smjernice iz 2019. godine.⁴

ZAKLJUČAK

Kardiovaskularna zaštita bolesnika s dijabetesom kompleksan je i izazovan posao. Dijabetes je etiopatogenetski povezan s nastankom ateroskleroze i njezinih komplikacija, ali također se često pojavljuje s drugim stanjima, koja ne samo da ubrzavaju formaciju ateromatoznih plakova i leziju krvnih žila, već često i precipitiraju tromboembolijske incidente u cilnjim organima. Potonje je pogotovo važno za fibrilaciju atrija. Kod prevencije tromboembolijskih incidenata u bolesnika s dijabetesom i s FA-om posebno se, uz sada već klasično liječenje ateroskleroze lijekovima poput statina, ističe antikoagulacijska terapija. Kod izbora antikoagulacijskoga lijeka moramo razmišljati o mnogim aspektima. Dok bolesnici traže lijek koji je lako primjenjiv i dobro

podnošljiv, a liječnici brinu o tome da je učinkovit i siguran, odabir pravoga lijeka uvijek mora biti individualiziran prema profilu rizika promatranoga bolesnika. Naime, naš cilj u bolesnika s dijabetesom i FA-om mora biti širi od same prevencije moždanog udara, kao što je npr. smanjenje općega i kardiovaskularnoga mortaliteta, očuvanje bubrežne funkcije, kao i poboljšanje kvalitet života u smislu redukcije broja mutilirajućih zahvata poput amputacija nogu. Ovdje valja napomenuti i realističnu procjenu rizika za krvarenje, što obuhvaća sve, od čestih, klinički beznačajnih, epistaksu ili hematuriju, preko gastointestinalnih krvarenja koja se relativno lako liječe, do potencijalno fatalnih intrakranijalnih krvarenja koja su, srećom, rijeda. Prema do sada provedenim ispitivanjima, rivaroksaban se u adekvatnoj dozi i režimu doziranja pokazao učinkovitim, uz povoljan profil sigurnosti te u bolesnika s dijabetesom i fibrilacijom atrija nudi dodatne koristi, povrh prevencije moždanog udara. Korist je uočena i za bolesnike s dijabetesom koji nemaju fibrilaciju atrija, ali imaju kroničnu bolest koronarnih, odnosno bolest perifernih arterija, što su prepoznale i recentne smjernice ESC-EASD.

Diabetics and protection against atherothrombotic/thromboembolic events with strategy that includes rivaroxaban

Karlo Golubić

Department for vascular diseases, Clinic for cardiovascular diseases, University Clinical Center „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Croatia

SUMMARY Patients with diabetes are a particularly vulnerable group of patients when it comes to atherothrombotic complications of atherosclerotic disease. Unfortunately, diabetes is often associated with conditions that potentiate the risk of these, as well as many other complications. In this article some of them are discussed, with an emphasis on atrial fibrillation. There is a number of challenges in preventing stroke in such patients with diabetes, such as obesity and treating the underlying disease. Yet, the choice of anticoagulant medication still persists among the most important challenges. When prescribing it is important to consider all the potential benefits that the drug offers in addition to stroke prevention, as well as the risk of side effects. According to research conducted so far, rivaroxaban has been shown to be effective with favorable safety profile, with benefits not only in patients with diabetes and atrial fibrillation, but also in carefully selected patients with diabetes and atherosclerotic disease without atrial fibrillation, in line with the scientific societies guidelines.

KEY WORDS diabetes; myocardial infarction; stroke; atrial fibrillation; peripheral artery disease; rivaroxaban

LITERATURA

- American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018; 41(5):917–28.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 Jul;15(7):815–9.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014 Apr;370(16):1514–23.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323.
- Gargiulo G, Windecker S, Vranckx P, et al. A critical appraisal of aspirin in secondary prevention: Is less more? *Circulation*. 2016 Dec;134(23):1881–906.
- Lip GH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015 May; 313(19):1950–62.
- Alkhouri M, Friedman PA. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(24):3050–65.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
- 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.
- Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Riva-roxaban 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.
- Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2107–14.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–93.
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621–32.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1097–105.
- Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, et al. Body-mass index

- and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388(10046):776–86.
19. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2004 Feb;4(1):63–8.
 20. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity. *Dis-Mon DM.* 1990 Dec; 36(12):641–731.
 21. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, et al. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1506–31.
 22. Blokhin IO, Lenz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013 Sep;20(5):437–44.
 23. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(14):1501–8.
 24. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):2022–35.
 25. Moll S, Crona DJ, Martin K. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: OK to use? *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(2):152–5.
 26. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A–M, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(18):1720–32.
 27. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, et al. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2007 Jun;167(11):1145–51.
 28. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829–41.
 29. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–30.
 30. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation.* 2020;141(23):1841–54.
 31. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):219–29.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Karlo Golubić, dr. med.

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zavod za bolesti krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice
Vinogradrska cesta 29 10000 Zagreb
E-mail: karlo.golubic@gmail.com
Telefon: +385 99 3787-165