UČESTALOST ATRIJALNE FIBRILACIJE KOD OBOLJELIH OD DIJEBETES MELITUSA TIPA 2

THE INCIDENCE OF ATRIAL FIBRILLATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

Jandrić-Kočić Marijana

Dom zdravlja Krupa na Uni

APSTRAKT

Cilj: Diabetes mellitus tip 2 je metabolički sindrom sa sistemskim poremećajima metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka biološki aktivnog inzulina. Fibrilaciju atrija karakteriše visokofrekventna ekscitacija atrija, posljedična asinhrona atrijalna kontrakcija te nepravilna ekscitacija ventrikula. Dijabetes predisponira fibrilaciju putem metaboličkih abnormalnosti, strukturnog, električnog, elektromehaničkog i autonomnog remodelovanje atrija. Istraživanje je imalo za cilj ispitati učestalost atrijalne fibrilacije kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa 2 i istražiti postojanje uticaja kontinuirane antidijabetičke terapije na učestalost atrijalne fibrilacije.

Materijali i metode: Ispitivanje je sprovedeno od 01. 10. 2017. do 01.01.2019. Evaluirano je 106 pacijenata oboljela od dijabetes melitusa tipa 2. Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i elektrokardiograma. Obrada podataka je vršena standardnim statističkim metodama.

Rezultati: Istraživanje je obuhvatilo 10 (9%) muškaraca i 96 (91%) žena. Dob ispitanika je bila: 30-44 godine (5 ispitanika, 4.7%), 44-59 godine (38 ispitanika, 35.8%), 60 i više godina (63 ispitanika, 59.5%). Terapijski modaliteti su uključivali: metformin (24 ispitanika, 22.6%), metformin i insulin (35 ispitanika, 33%), insulin (8 ispitanika, 7.5%), metformin i derivati sulfonilureje (39 ispitanika, 36.9%). Dijabetes kod ispitanika je trajao: do 5 godina (8 ispitanika, 7.5%), 5-10 godina (26 ispitanika, 24.5%), 10-15 godina (32 ispitanika, 30.2%), preko 15 godina (40 ispitanika, 37.8%). Uredan elektrokardiogram imalo je 83 (78.3%) ispitanika, atrijalnu fibrilaciju 21 (19.8%) ispitanika, druge poremećaje ritma 2 (1.9%) ispitanika. Učestalost fibrilacije unutar terapijskog modaliteta bila je: terapije metforminom, 1 (4.2%) ispitanik, terapije metforminom i insulinom, 9 (25.7%) ispitanika, terapije insulinom, 3 (37.5%) ispitanika, terapije metforminom i derivatima sulfonilureje 9 (20.5%) ispitanika.

Zaključak: Oboljeli od dijabetes melitusa tipa 2 imaju visoku učestalost atrijalne fibrilacije (19.8%). Kontinuirana terapija metformin rezultuje manjom učestalosti atrijalne fibrilacije u odnosu na druge terapijske modalitete. Primjena metformina ne može spriječiti razvoj fibrilacije atrija.

KLJUČNE REČI: učestalost, dijabetes, fibrilacija

ABSTRACT

Goal: Diabetes mellitus type 2 is a metabolic syndrome with systemic disorders of carbohydrate metabolism, fat and protein due to the absolute or relative lack of biologically active insulin. Atrial fibrillation is characterized by high frequency excitation of atria, consequent asynchronous atrial contraction, and irregular ventricular excitation. Diabetes predisposes fibrillation through metabolic abnormalities, structural, electrical, electromechanical, and autonomic remodeling of atrias. The study had to examine the incidence of atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus patients and to investigate the effect of continuous anti-diabetic therapy on the frequency of atrial fibrillation.

Materials and methods: The test was conducted from 01. 10. 2017 to 01.01.2019. 106 patients with type 2 diabetes mellitus were evaluated. The data were collected on the basis of history, available medical documentation, laboratory analyzes and electrocardiograms. Data processing is done using standard statistical methods.

Results: The survey covered 10 (9%) men and 96 (91%) women. The age of the respondents was 30-44 years (5 subjects, 4.7%), 44-59 years (38 subjects, 35.8%), 60 years and more (63 respondents, 59.5%). The therapeutic modalities included metformin (24 subjects, 22.6%), metformin and insulin (35 subjects, 33%), insulin (8 subjects, 7.5%), metformin and sulfonylurea derivatives (39 subjects, 36.9%). Diabetes in subjects was up to 5 years (8 subjects, 7.5%), 5-10 years (26 subjects, 24.5%), 10-15 years (32 subjects, 30.2%), over 15 years (40 respondents, 37.8%). A healthy electrocardiogram had 83 (78.3%) subjects, atrial fibrillation 21 (19.8%) subjects, other rhythm disorders 2 (1.9%) subjects. The frequency of fibrillation within the therapeutic modality was: metformin therapy, 1 (4.2%) subjects, metformin and insulin therapy, 9 (25.7%) subjects, insulin therapy, 3 (37.5%) subjects, metformin therapy and sulfonylureas 9 (20.5%) respondents.

Conclusion: Type 2 diabetes mellitus patients have high incidence of atrial fibrillation (19.8%). Continuous metformin therapy results in statistically significantly lower incidence of atrial fibrillation compared to other therapeutic modalities ($p < 0.001$). Early detection, metformin administration, and diet regimen can significantly reduce the incidence of atrial fibrillation in patients.

KEYWORDS: frequency, diabetes, fibrillation

Korespondent:

Jandrić-Kočić Marijana

Stevana Jakovljevića 23

78 000 Banja Luka

marijanajandrickocic@gmail.com

UVOD

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je metabolički sindrom kojeg karakterišu sistemski poremećaji metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka biološki aktivnog inzulina sa posljedičnom hiperglikemijom (1).

Diabetes mellitus predstavlja rastuću svjetsku pandemiju. Prema podacima Međunarodne dijabetološke federacije u svijetu trenutno od diabetesa boluje 415 miliona ljudi, a do 2040 godine procjenjuje se da će ovaj broj porasti na 640 miliona. Od dijabetesa boluje jedna od jedanaest odraslih osoba svjetske populacije, a jedna od dvije osobe toga nije ni svjesna (1). Smatra se da danas u Republici Srpskoj ima oko 90 000 oboljelih, koji potrebne zdravstvene usluge ostvaruju na različitim nivoima zdravstvenog sistema (1).

Danas je aktuelna etiološka klasifikacija diabetesa, kojom su razdvojeni tipovi diabetesa prema patogenetskim mehanizmima nastanka diabetesa u četiri osnovne kategorije:

1. tip 1 diabetesa;
2. tip 2 diabetesa;
3. drugi specifični oblici diabetesa;
4. gestacijski diabetes (1).

Diabetes tipa 1 (ranije zvan juvenilni ili ovisan o inzulinu) karakteriše se odsustvom proizvodnje inzulina zbog autoimunog razaranja beta ćelija pankreasa u genetski predisponiranih osoba pod uticajem faktora spoljašnje sredine (1). Diabetes tipa 2 (ranije zvan adultni ili neovisan o inzulinu) može se rangirati od dominantne inzulinske rezistencije do dominantnog deficita sekrecije inzulina koji je udružen sa inzulinskom rezistencijom (1).

Gestacijski diabetes se javlja uglavnom poslije 24 nedelje trudnoće i obično se povlači šest nedelja nakon porođaja. Nastaje kao posljedica neadekvatne sekrecije inzulina i produkcije hormona posteljice koji blokiraju njegovo dejstvo (1).

Drugi specifični oblici diabetesa koji po svojim karakteristikama ne mogu da se svrstaju u neku od gore navedenih kategorija su rijetki. Uzrokuju ih: genetski defekti na beta ćelijama, genetski uslovljena rezistencija na inzulin, bolesti pankreasa, hormonalni poremećaji, hemikalije ili lijekovi. Dijagnoza diabetesa tipa 1 postavlja se na osnovu nalaza glikemije našte ≥ 7.0 mmol/L, udružene sa tipičnim simptomima za diabetes, često sa ketonurijom, a ne tako rijetko sa ketoacidozom. Godine starosti oboljelog (manje od 35 godina) su od značaja, ali ne presudnog za postavljenje dijagnoze. Dijagnoza diabetesa tipa 2 se postavlja ako se uz tipične simptome za diabetes utvrdi glikemija našte ≥ 7.0 mmol/L, ili ako je u bilo kojem slučajnom uzorku Šuk ≥ 11.1 mmol/L, ili u 2h oralnog testa tolerancije na glukozu (OGTT) Šuk ≥ 11.1 mmol/L ili ukoliko je vrijednost glikozilirajućeg hemoglobina (HbA1C) $\geq 6.5\%$ (1).

Dijagnoza drugih specifičnih oblika diabetesa se postavlja na osnovu istih kriterijuma, kao i kod drugih oblika diabetesa, ali se mora utvrditi tip poremećaja, stanje ili bolest koji dovode do njegove pojave (1).

Medikamentozna terapija diabetesa obuhvata terapiju:

- a. oralnim antihiperglikemijskim agensima;
- kombinovanoj terapiji (oralnim antihiperglikemijskim agensima i inzulin);
- b. terapiju inzulinom (1).

Fibrilacija atrijsa

Fibrilacija atrijsa (FA) predstavlja podvrstu supraventrikularne tahikardije koju karakteriše visokofrekventnom ekscitacijom atrijsa sa posljedičnom asinhronom atrijsalnom kontrakcijom i nepravilnom ekscitacijom ventrikula. U elektrokardiogramu rezultira niskovoltaznim fibrilatornim oscilacijama izoelektrične linije i iregularnim ventrikularnim ritmom (2).

Fibrilacija atrijsa predstavlja najčešću aritmiju u kliničkoj praksi kojom je pogođeno 1-2% svjetske populacije. Prevalencija FA raste sa dobi i češća je kod muškaraca. Unutar 2 godine od prve prezentacije 50% pacijenata će razviti recidive, dok će u periodu od 10 godina polovina pacijenata imati perzistentnu formu FA. Trećina pacijenata sa paroksizmalnom i perzistentnom FA razvije permanentnu formu FA unutar 4 godine. Na liječenje FA, u prvom redu njenih komplikacija u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje se izdvaja 6-26 miliona dolara (2).

U patofiziologiji FA navode se dva glavna faktora, "trigeri" (okidači) i faktori koji održava FA. U donosu na prezentaciju, dužinu trajanja i spontanu terminaciju FA se klasifikuje na:

1. Prvi put dijagnostifikovana FA;
2. Paroksizmalna FA;
3. Perzistentna FA;
4. Dugotrajna perzistentna FA;
5. Permanentna FA (2).

Kliničko klasifikovanje FA obuhvata sledeće podtipove:

1. FA u pacijenata sa strukturnom bolesti srca;
2. Fokalna FA;
3. Poligena FA;
4. Monogena FA;
5. Postoperativna FA;
6. Valvularna FA;
7. FA kod sportista (2).

Prezentacija simptoma kod FA varira u zavisnosti od frekvencije ventrikula, dužine trajanja aritmije, prisustva strukturne bolesti srca i percepcije bolesnika. Isti variraju od palpitacije, vrtoglavice, dispneje, stezanja u grudima, umora te širokog spektra psihičkih tegoba. Fibrilacija atrijsa je povezana sa povećanim rizikom od moždanog udara, srčane dekompenzacije, kognitivnog propadanja i vaskularne demencije, te ima povećan opšti mortalitet, naročito kod žena. Terapija FA uključuje prevenciju sistemskog tromboembolizma, održavanje sinusnog ritma, "rhythm control" i kontrolu frekvencije, "rate control" (2). Prevencija sistemskog tromboembolizma oralnim antikoagulantima (inhibitori agregacije trombocita, antagonisti vitamina K, novi oralni antikoagulansi) zahtijeva stratifikaciju rizika (CHA2DS2-VASc indeks) neovisno od obrasca prezentacije i terapijskog modaliteta FA (2). Strategiju liječenja treba individualizovati na osnovu profila i težine simptoma, kardijalne patologije, prisutnih komorbiditeta i preferencije pacijenta. Održavanje ritma se preporučuje kod mlađih pacijenata sa izraženim simptomima, u odsustvu multiplih komorbiditeta, otežanom kontrolom ventrikularne frekvencije u FA ili prisutnom tahikardiomiopatijom. Kontrola frekvencije podrazumjeva medikamentoznu terapiju, a kontrola ritma medikamentoznu terapiju i invazivne procedure (kardioverzija, kateterska ablacija) (2).

Komorbiditet diabetesa mellitusa i fibrilacije atrijsa

Diabetes dovodi do rezistencije na inzulin, oštećuje toleranciju

ju glukoze, narušava hemostazu, utiče na produkciju proinflammatoryh medijatora, fibrinolizu, angiogenezu i ekstracelularni transpost. Sve ove metaboličke promjene rezultuju endotelnom disfunkcijom, abnormalnom aktivacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron i ubrzanjem aterogeneze što za posljedicu može imati nastanak FA (3). Dijabetes može biti odgovoran za strukturno, električno, elektromehaničko i autonomno remodelovanje atrijske i nastanak FA (3).

RADNE HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Radne hipoteze

Postoji visoka učestalost atrijske fibrilacije kod oboljelih od dijabetesa melitusa tipa II.

Pacijenti oboljeli od dijabetesa melitusa tipa II koji u redovnoj terapiji koriste metformin imaju manju učestalost fibrilacije atrijske, u odnosu na pacijente koji koriste derivate sulfonylureje ili insulin.

Ciljevi istraživanja

Ispitati učestalost atrijske fibrilacije kod oboljelih od dijabetesa melitusa tipa II.

Ispitati postojanje uticaja kontinuirane terapije na učestalost atrijske fibrilacije kod oboljelih od dijabetesa melitusa tipa II.

METODE ISTRAŽIVANJA

Način izbora ispitanika

Ispitivanje je sprovedeno u periodu od četrnaest mjeseci, od 01. 10. 2017. do 01.01.2019. Evaluirana je ukupno 106 pacijenata oboljelih od dijabetesa melitusa tipa II. Pacijenti su observirani u toku redovnog rada sa pacijentima. Prije početka ispitivanja pribavljena je saglasnost vršioca dužnosti direktora Ustanove.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje

- * prisustvo dijabetesa melitusa tipa II

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja

- * odsustvo dijabetesa melitusa tipa II
- * prisustvo malignih i uznapredovalih hroničnih bolesti (ciroza jetre, bubrežna insuficijencija, dekompenzovana bolest srca)
- * prisustvo psihotičnih poremećaja

Metode prikupljanja podataka

Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i elektrokardiograma.

Iz dostupne medicinske dokumentacije dobili smo podatke o godini rođenja pacijenta i godini dijagnostifikovanja dijabetesa. Za potrebe istraživanja pacijenti su podjeljeni u tri dobne grupe. Prvu grupu su činili ispitanici starosti 30-44 godine, u drugoj su bile osobe između 45 i 59 godina starosti, dok su treću činili pacijenti starosti 60 i više godina. U odnosu na dužinu trajanja dijabetesa pacijenti su podijeljeni u četiri grupe. U prvoj grupi bili su pacijenti kod kojih je dijabetes verifikovan prije 0-5 godina. Drugu grupu činili su ispitanici kod kojih bolest traje između 5-10 godina. U trećoj grupi bile su osobe čija je dijagnoza postavljena prije 10-15 godina. Ispitanici iz četvrte grupe dijabetes imaju preko 15 godina. U odnosu na nalaz elektrokardiograma pacijenti su podijeljeni u tri grupe. Prva grupa pacijenata imala je sinusni ritam u EKG-u. Ispitanicima iz druge grupe elektrokardiogram je verifikovao atrijsku fibrilaciju, dok su učesnici iz treće grupe imali druge poremećaje ritma u EKG-u.

Obrada i prezentacija podataka

Za obradu podataka korištene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje zavisnosti u sklopu statističkog paketa SPSS (Statistical Package Social Scientific). Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru Microsoft Word for Windows.

REZULTATI

Grafikon 1. Polna struktura ispitanika

U istraživanju je učestvovalo 10 (9%) muškaraca i 96 (91%) žena.

Grafikon 2. Starosna struktura ispitanika

U istraživanju je učestvovalo 5 (4.7%) osoba starosti 30-44 godine. Dobi 45-59 godina bilo je 38 (35.8%) ispitanika. Preostala 63 (59.5%) učesnika u istraživanju imalo je 60 i više godina.

Grafikon 3. Kontinuirana terapija ispitanika

Metformin je koristilo 24 (22.6%) učesnika u istraživanju. Kombinovanu terapiju metforminom i insulinom uzimalo je 35 (33%) ispitanika. Insulin je primalo 8 (7.5%) učesnika u istraživanju. Preostalih 39 ispitanika (36.9%) učesnika u istraživanju koristilo je kombinovanu terapiju insulinom i derivatima sulfonylureje.

Grafikon 4. Dužina trajanja dijabetes melitusa tipa II

Dijabetes melitus tip II u trajanju do 5 godina imalo je 8 (7.5%) ispitanika. Kod 26 (24.5%) učesnika u istraživanju bolest je trajala 5-10 godina. Kod 32 (30.2%) ispitanika dijabetes je dijagnostifikovan prije 10-15 godina. Preko 15 godina oboljenje je trajalo kod 40 (37.8%) učesnika u istraživanju.

Grafikon 5. Elektrokardiogram ispitanika

Uredan nalaz elektrokardiograma imalo je 83 (78.3%) ispitanika. Atrijalna fibrilacije je verifikovana kod 21 (19.8%) ispitanika. Drugi poremećaji ritma nađeni su kod 2 (1.9%) učesnika u istraživanju.

Grafikon 6. Atrijalna fibrilacija u zavisnosti od kontinuirane terapije ispitanika

Među učesnicima koji su koristili metformin atrijalna fibrilacija je verifikovana samo u jednom slučaju (4.2%). Kod ispitanika koji su u redovnoj terapiji koristili kombinovanu terapiju metforminom i insulinom FA je imalo njih 9 (25.7%). Među ispitanicima koji su primali insulin FA je imalo njih 3 (37.5%). Kod učesnika u istraživanju koji su koristili kombinovanu terapiju metforminom i derivatima sulfonilureje FA je verifikovana kod njih 9 (20.5%). Učesnici u istraživanju koji su koristili metformin imali su manje prisustvo FA u odnosu na ispitanike koji su koristili druge terapijske režime (tabela 1.). Analiza povezanosti između terapije i nalaza elektrokardiograma, urađena pomoću Spearmanovog koeficijenta korelacije nije pokazala statistički značajnu razliku ($r=0.105$) (Tabela 2).

Tabela 1. Analiza povezanosti između terapije oboljelih od dijabetes melitusa i nalaza elektrokardiograma primjenom neparametarskog hi kvadrat testa

TERAPIJA/ NALAZ	Uredan nalaz elektro- kardiograma	Atrijalna fibrilacija	Drugi poremećaji ritma	Statistička značajnost
Metformin	22.6 %	0.9%	0.9%	X ² =14.129 Sig=0.028*
Insulin	3.8 %	2.8%	0.9%	
Metformin i insulin	23.6 %	9.4 %	0%	
Metformin i derivati sulfonilureje	25.5 %	9.4%	0%	
UKUPNO	75.5 %	22.5 %	1.8%	

Tabela 2. Analiza povezanosti između terapije oboljelih od dijabetes melitusa i nalaza elektrokardiograma primjenom Spearmanovog koeficijenta korelacije

Correlations		Terapija	Nalaz
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1.000	0.105
	Sig. (2-tailed)	.	0.285
	N	106	106
	Correlation Coefficient	0.105	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.285	.
	N	106	106

DISKUSIJA

Istraživanje je verifikovalo visoku učestalost atrijalne fibrilacije (19.8%) kod oboljelih od dijabetes melitusa tip 2.

Studija autora iz Japana došla je do sličnih rezultata. Dijabetes dovodi do strukturnih promjena na lijevoj pretkomori, prvenstveno atrijalne dilatacije i lipomatozne infiltracije (koja uključuje transformaciju masnih infiltrata u fibrozno tkivo). Remodelovanje atrija izaziva abnormalnu biatrijalnu provodljivost koja je značajan faktor u inicijaciji i održavanju atrijalne fibrilacije (3,4,5,6,8).

Fibroza atrija nastaje kao posljedica oksidativnog stresa, povećane ekspresije profibrinolitičkih medijatora, povećanom produkcijom naprednih krajnjih produkata glikacije, povećanom ekspresijom kolagena tipa 1 i transformišućeg faktora rasta- β . Električno remodelovanje atrija uključuje promjenu morfologije atrijalnog akcijskog potencijala, odnosno efektno atrijsko razdoblje i njegovu disperziju (3,4,7,8,9). Promjene atrijalnog promjera, vremena atrijalne aktivacije i atrijalnog napona veoma često su posljedica kombinovanog uticaja strukturne i električne transformacije atrija.

Dijabetes melitus tipa 2 dovodi do povećanog atrijalnog prihvatanja holina i otpuštanja acetilholina što ukazuje na značaj autonomne disfunkcije u nastanku atrijalne fibrilacije dijabetičara (3,4,5). Učesnici u istraživanju koji su u kontinuiranoj terapiji koristili metformin imali su manju učestalost atrijalne fibrilacije u odnosu na ispitanike čiji je terapijski modalitet uključivao lijekove iz grupe derivata sulfonilureje i insulin. Velika kohortna studija Tajvanskih autora došla je do sličnih zaključaka. Metformin inhibira nastanak reaktivnih vrsta kiseonika u miocitima atrija. Takođe, oslabljuje degradaciju miofibrila kao posledicu tahikardije. Istraživanja ukazuju na činjenicu da je zaštitni učinak metformina najjači u prve dvije do tri godine njegovog korištenja, nakon čega njegov efekat slabi.

Lijekovi iz grupe derivata sulfonilureje ne utiču znatnije na rizik od nastanak atrijske fibrilacije.

Literarni podaci ukazuju da korištenje insulina u terapiji povećava rizik od nastajanja atrijske fibrilacije. Potencijalno objašn-

jenje može se kriti u činjenici da je insulinska terapija kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa II indicirana u odmaklim stadijima bolesti, kada se kombinacijom oralnih antidijabetika nije postizala adekvatna kontrola glikemije.

ZAKLJUČAK

Oboljeli od dijabetes melitusa tipa II imaju visoku učestalost atrijske fibrilacije.

Pacijenti oboljeli od dijabetes melitusa tipa II koji u redovnoj terapiji koriste metformin imaju manja učestalost atrijske fibrilacije u odnosu na pacijente čiji je terapijski modalitet uključivao lijekove iz grupe derivata sulfonilureje i insulin. Primjena metformina ne može sprječiti razvoj fibrilacije atrijske.

PREPORUKA

Rana detekcija, ordiniranje metformina u terapiji i higijensko-dijetetski režim može smanjiti učestalost atrijske fibrilacije kod oboljelih od dijabetes melitusa tipa II.

LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. *Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Diabetes mellitus*. Beograd: Ministarstvo zdravlja republike Srbije; 2012. dostupno na: <http://www.dzmalizvornik.org.rs/dokumenta/vodici/vodiczadijagnostikovanjeilecenjedijabetesmellitusa.pdf>
2. Velagić V. *Inducibilost paroksizmalne fibrilacije atrijske nakon krioablacije plućnih vena*, disertacija. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017. dostupno na: <http://medlib.mef.hr/3079/1/Velagi%C4%87-DIS-2017.pdf>
3. Tadić M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Data Archives of cardiovascular diseases*, 2015; 10(4): 269-76. dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.01.009>
4. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB and Gillis AM. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front. Physiol.* 2019; 10:135. dostupno na: 10.3389/fphys.2019.00135.
5. Hayami, N., Sekiguchi, A., Iwasaki, Y. K., Murakawa, Y., and Yamashita, T. No additional effect of DPP-4 inhibitor on preventing atrial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rat as compared with sulfonylurea. *Int. Heart J.* 2016. 57, 336-340. dostupno na: 10.1536/ihj.15-266
6. Hsueh, W., Abel, E. D., Breslow, J. L., Maeda, N., Davis, R. C., Fisher, E. A., et al. Recipes for creating animal models of diabetic cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2007; 100, 1415-1427. dostupno na: 10.1161/01.RES.0000266449.37396.1f
7. Dobin S, Fisher M, McKay G. Management of atrial fibrillation in diabetes. *Practical diabetes*. 2018; 35 (1). dostupno na: <https://www.practicaldiabetes.com/article/management-atrial-fibrillation-diabetes/>
8. Aizawa K, Fujii J, Seko Y. Diabetes mellitus is important as a risk factor of atrial fibrillation. *Integr Mol Med* 1, 2016; dostupno na: 10.15761/IMM.1000113
9. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. 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*. 2018, 32 (5), 501-511. dostupno na: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
10. Singhal, M et al. Role Of Glycemic Control In Development Of Atrial Fibrillation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Value in Health*. 2016; 9 (3):10. dostupno na: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)00322-3/full-text](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)00322-3/full-text)
11. Shang-Hung C, Lung-Sheng W, Meng-Jiun C, Jia-Rou L, Kuang-Hui Y, Chang-Fu K, Ming-Shien W, Wei-Jan C, Yung-Hsin Y, Lai-Chu S, Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovascular Diabetology*. 2014; 13:123. dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x>.
12. 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. dostupno na: 10.1186/s12933-014-0123-x
13. Zulfiqar AA, Andres E. Udruga perniciozna anemija i autoimuna poliendokrinopatija: retrospektivna studija. *J Med Life*. 2017, 10 (4): 250-253.

Rad prezentovan na 11. danima bosansko-američke akademije nauka i umjetnosti u Sarajevu 20.06.2019.-23.06.2019.