

Faktori rizika i komorbiditeti koji predisponiraju fibrilaciju atrijsa

Risk factors and comorbidities that predispose to atrial fibrillation

Marijana Jandrić-Kočić

Dom zdravlja, Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 02.10.2019.

PRIHVAĆEN 22.09.2020.

Marijana Jandric-Kocic

Health Center, Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 02.10.2019.

ACCEPTED 22.09.2020.

APSTRAKT

Cilj. Fibrilacija atrijsa (lat.fibrillatio atriorum, FA) predstavlja najčešću aritmiju u kličkoj praksi kojom je pogođeno 1-2% svjetske populacije. Karakteriše je visokofrekventna ekscitacija atrijsa, posljedična asinhrona aatrijalna kontrakcija i nepravilna ekscitacijaventrikula. Faktori rizika i komorbiditeti predisponiraju FA promjenom ekstracelularnog matiksa, promjenom funkcije fibroblasta i masnih stanica, jonskih kanala, miocita, autonomnog nervnog sistema, endotelnim i vaskularnim promjenama. Istraživanje je imalo za cilj utvrditi faktore rizika i komorbiditete koji su statistički značajno povezani sa pojavom FA.

Metode. Istraživanje je studija presjeka obavljeno u Domu zdravlja Krupa na Uni u periodu od 01. 11. 2017. do 01.01.2019. Podaci su prikupljeni putem anamneze, fizikalnog pregleda, elektrokardiograma, laboratorijske dijagnostike, ultrazvučnog pregleda i dostupne medicinske dokumentacije. Obrada podataka vršena je standardnim statističkim metodama.

Rezultati. Studija je uključila 145 slučajno odabranih pacijenata, 96 (66.2%) žena i 49 (33.8%) muškaraca., prosječne starosti 63±9.8 godina. FA je učestalija kod žena, starijih od 60 godina i osoba koje konzumiraju alkohol ($p<0.05$). Komorbiditeti povezani sa FA su: hipertrofija lijeve komore, mitralna regurgitacija, hipertenzija, dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća i gojaznost ($p<0.05$).

Zaključak. Rana detekcija, pravovremen i adekvatan menadžment komorbiditeta i faktora rizika FA sprečava ili usporava napredovanje FA, podiže kvalitet života oboljelih, smanjuje troškove zdravstvene zaštite i radnog apsentizma.

Gljučne reči: atrijsa fibrilacija; faktori rizika; komorbiditet.

ABSTRACT

Objective. Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice affecting 1-2% of the world population. It is characterized by high-frequency atrial excitation, consequent asynchronous contraction, and irregular ventricular excitation. Risk factors and comorbidities predispose to AF by altering the extracellular matrix, altering the function of fibroblasts and fat cells, ion channels, myocytes, the autonomic nervous system, endothelial and vascular changes. The study aimed to identify risk factors and comorbidities that were statistically significantly associated with the onset of AF.

Methods. The study was a cross-sectional study conducted at the Krupa Health Center at Uni in the period from 1 November 2017 to 1 January 2019. Data were collected through medical history, physical examination, electrocardiograms, laboratory diagnostics, ultrasound examination and available medical records. Data processing was performed using standard statistical methods.

Results. The study included 145 randomly selected patients, 96 (66.2%) women and 49 (33.8%) men., average age 63 ± 9.8 years. AF was more common in women older than 60 years and people consuming alcohol ($p<0.05$). Comorbidities associated with FA are: left ventricular hypertrophy, mitral regurgitation, hypertension, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, and obesity ($p<0.05$).

Conclusion. Early detection, timely and adequate management of comorbidity and risk factors of FA prevents or slows the progression of AF, raises the quality of life of patients, reduces the costs of health care and work absenteeism.

Key words: atrial fibrillation; risk factors; comorbidity.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Marijana Jandrić-Kočić, Dom zdravlja Krupa na Uni, Donji Dubovik, 79227 Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina, Tel. +387 65 050 822, +387 51 926 694, E-mail:marijanajandrickocic@gmail.com
 Marijana Jandric-Kocic, Health Center Krupa na Uni, Donji Dubovik 79227 Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, Phone: +387 65 050 822, +387 51 926 694, E-mail: marijanajandrickocic@gmail.com

UVOD

Fibrilacija atrijsa (FA) predstavlja podvrstu supraventrikularne aritmije koju karakteriše visokofrekventna ekscitacija atrijsa sa posljedičnom asinhronom atrijsalnom kontrakcijom i nepravilnom ekscitacijom ventrikula. U elektrokardiogramu rezultira niskovoltaznim fibrilatornim oscilacijama izoelektrične linije i iregularnim ventrikularnim ritmom.¹ Fibrilacija atrijsa predstavlja najčešću aritmiju u kličkoj praksi kojom je pogođeno 1-2% svjetske populacije. Na liječenje FA, u prvom redu njenih komplikacija u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje se izdvaja 6-26 miliona dolara.¹ U patofiziologiji FA navode se dva glavna faktora, okidači ("trigeri") i faktori koji održava FA. U odnosu na prezentaciju, dužinu trajanja i spontanu terminaciju FA se klasifikuje na: prvi put dijagnostifikovanu, paroksizmalnu, perzistentnu, dugotrajno perzistentnu i permanentnu FA.¹ Kliničko klasifikovanje FA obuhvata sledeće podtipove: fokalna, poligenska, monogenska, postoperativna, valvularna, FA u pacijenata sa strukturnom bolesti srca i FA kod sportista.

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 menadžment faktora rizika i komorbiditeta, prevenciju sistemskog troboembolizma, održavanje sinusnog ritma, "rythm control" i kontrolu frekvencije, "rate control".¹ Prevencija sistemskog tromboembolizma oralnim antikoagulansima (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 odustvu 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).¹ Nastanak FA povezuje se sa faktorima rizika (demografskim, načinom života) komorbiditetima (kardijalnim, nekardijalnim) koji indukuju nastanak FA kroz promjene u ekstracelularnom matiksu, funkciji fibroblasta i masnih stanica, promjene u jonskim kanalima, miocitima, autonomnom nervnom sistemu, endotelne i vaskularne promjene.²⁻⁴

Ciljevi istraživanja su bili da se utvrde faktori rizika koji predisponiraju fibrilacije atrijsa i komorbiditeti povezani sa nastankom ove aritmije.

BOLESNICI I METODE

Ispitivanje je dizajnirano kao studija presjeka i sprovedeno je u periodu od četrnaest mjeseci, od 01. 11. 2017. do 01.01.2019. Ispitanici su registrovani u timu I porodične medicine Javne zdravstvene ustanove Dom zdravlja Krupa na Uni. Anketirano je 145 pacijenata u toku redovnog rada u ambulanti. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su dob između 20 i 79 godina i prisustvo elektrokardiografski verifikovane atrijsalne fibrilacije. Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje bili su: starost iznad 79 godina, starost ispod 20 godina, osustvo elektrokardiografski verifikovane atrijsalne fibrilacije, prisustvo psihotičnih poremećaja i prisustvo malignih oboljenja.

Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda elektrokardiograma, laboratorijske dijagnostike, ultrazvučnog pregleda i dostupne medicinske dokumentacije. Prisustvo fibrilacije atrijsa utvrđeno je elektrokardiogramom. Iz elektronskog kartona preuzeti su podaci o starosti pacijenta. Informacije o konzumaciji alkohola i pušenju dobijene su anamnestički. Nakon mjerenja tjelesne težine i visine ispitanicima je određen indeks tjelesne mase (eng. Body Mass Indeks, BMI) kao odnos tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima. Gojaznost je definisana kao BMI \geq 25. Podaci o hroničnim bolestima preuzeti su iz elektronskog kartona. Prisustvo hipertrofije lijeve komore verifikovano je ehokardiografskim nalazom konsultanta. Ultrazvučni pregled štitne žlijezde izvršen je od strane operatera u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni. Pacijentima sa ultrazvučno verifikovanim tiroiditisom određene su vrijednosti tiroksina (T₄) i tireostimulirajućeg hormona (TSH). Iste su podrazumjevale uzimanje 5 ml venske krvi u vakuum epruvetu sa etilendiamintetraacetnom kiselinom. Analiza TSH i FT₄ vršena je iz pune krvi pomoću enzimskog testa (Berlin Chemie AG, Menarini, Njemačka).

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: distribucija frekvencije obilježja i testiranje hipoteze, aritmetička sredina, standardna devijacija i procenti. Za utvrđivanje statističke značajnosti korišteni su χ^2 -test i t-test. Nivo značajnosti je definisan na najmanje 5% verovatnoće.

REZULTATI

Studija je uključila 145 pacijenata prosječne starosti 63 ± 9.8 godina (srednja vrednost, standardna devijacija) među kojima je bilo 96 (66.2%) žena i 49 (33.8%) muškaraca. Žene su imale statistički značajno češće prisustvo FA ($p < 0.05$). Najveći broj ispitanika bili su životne dobi 60-79 godina, 88 (60.7%) pacijenata, u dobi od 40-59 je bilo 56, a u dobi od 20-39 godina 1 ispitanik. Postoji statistički značajno veća učestalost FA kod ispitanika starosti iznad 60 godina ($p < 0.05$).

Alkohol je konzumiralo 56 (38.6%) ispitanika a cigarete je pušilo 69 (47.5%) ispitanika (Tabela 1). Postoji statistički značajan uticaj konzumiranja alkohola na nastanak FA ($p < 0.05$) dok pušenje nije statistički značajno povezano sa nastankom FA ($p > 0.05$). Prisutni komorbiditeti ispitanika bili su: hipertrofija lijeve komore (69.0%), mitralna regurgitacija (64.1%), hipertenzija (84.8%), dijabetes melitus tip 2 (68.3%), pretilost (62.1%), hronična opstruktivna bolest pluća (60.7%), hipotireoza (22.1%), insuficijencija srca (3.4%). Razvoj fibrilacije atriya je statistički značajno povezan sa hipertrofijom lijeve komore, mitralnom regurgitacijom, hipertenzijom, dijabetes melitusom tipa 2, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i pretilošću ($p < 0.05$). Ispitivanje nije verifikovalo statistički značajnu povezanost FA sa hipotireozom i srčanom insuficijencijom ($p > 0.05$).

Tabela 1. Faktori rizika i komorbiditeti ispitanika.

Varijabla	Da (%)	Ne (%)	Ukupno (%)	p
Konzumiranje alkohola	89 (61.4%)	56 (38.6%)	145 (100%)	$p < 0.05$
Pušenje	69 (47.5%)	76 (52.5%)	145 (100%)	$p > 0.05$
Hipertrofija lijeve komore	100 (69.0%)	45 (31.0%)	145 (100%)	$p < 0.05$
Mitralna regurgitacija	93 (64.1%)	52 (35.9%)	145 (100%)	
Hipertenzija	123 (84.8%)	22 (15.2%)	145 (100%)	
Dijabetes melitus tip 2	99 (68.3%)	46 (31.7%)	145 (100%)	
Pretilost	90 (62.1%)	55 (37.9%)	145 (100%)	
Hronična opstruktivna bolest pluća	88 (60.7%)	57 (39.3%)	145 (100%)	$p > 0.05$
Insuficijencija srca	5 (3.4%)	140 (96.6%)	145 (100%)	
Hipotireoza	32 (22.1%)	113 (77.9%)	145 (100%)	

*p-verovatnoća (χ^2 test)

DISKUSIJA

Istraživanje je utvrdilo statistički značajno češću pojavu FA kod žena, starijih od 60 godina i ispitanika koji konzumiraju alkohol. Istraživanje nije dokazalo statistički značajnu povezanost pušenja sa nastankom FA. Rodne razlike u incidenciji FA objašnjavaju se ekspresijom različitih jonskih kanala, proteina koji upravljaju kalcijumom i drugim transkripcijskim faktorima.⁵ Starenje je povezano sa višestrukim anatomskim, elektrofiziološkim, jonskim i metaboličkim faktorima koji predisponiraju nastanak FA. Kardiovaskularni komorbiditeti, oksidativni stres, upalni procesi, disregulacija kalcijuma, atrijska miopatija, disfunkcija vaskularnog endotela, inzulinska rezistencija i poremećen intracelularni metabolizam lipida omogućavaju nastanak i održavanje FA kod starijih osoba.⁶

Akutna intoksikacija alkoholom dovodi do promjena na atrijskim miocitima i utiče na autonomnu modulaciju stvarajući aritmogeni supstrat. Dugotrajno konzumiranje alkohola predisponira FA direktnim uticajem na supstrat lijevog atriya i interakcijom sa drugim faktorima rizika FA.⁷ Alkohol i njegov metabolita acetaldehid dovode do narušavanja odnosa ekscitacija-kontracija, inhibiranja oslobađanja kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma, izaziva oksidativni stres, oštećenja proteina i lipidnu peroksidaciju. Hipertenzija, pretilost, opstruktivna apneja u snu i kardiomiopatija mogu biti izazvane ili pogoršane konzumacijom alkohola.⁸ Iako istraživanje nije dokazalo statistički značajnu povezanost pušenja i FA literarni podaci navode da nikotin u cigaretamastimuliše simpatičku neurotransmisiju, mijenja provodljivost jonskih kanala, blokira prolazne kalijumske struje čime povećava električnu nestabilnost atriya i mogućnost nastanka FA. Pušenje indukuje proaritmogenu fibrozu atriya.

Gojaznost, hipertenzija i kardiomiopatija kao česti komorbiditeti mogu doprinijeti remodelovanju atrijskuma.⁸ Komorbiditeti statistički značajno povezani sa nastankom fibrilacije atriya bili su: hipertrofija lijeve komore, mitralna regurgitacija, dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća i gojaznost. Istraživanje nije dokazalo statistički značajnu povezanost srčane insuficijencije hipotireoze sa nastankom FA. Hipertrofija lijeve komore podstiče razvoj FA kroz hemodinamske, neuroendokrine i električne mehanizme. Hemodinamske promjene su rezultat remodelovanja lijevog atriya. Neuroendokrine procesi podrazumjevaju aktiviranja renin-angiotenzin-aldosteron sistema (eng. Renin Angiotenzin Aldosteron System, RAAS). Hipertrofija lijeve komore za posljedicu ima promjenu vremena atrijske aktivacije i atrijskog napona, odnosno električno remodelovanje atriya.⁹⁻¹¹ Mitralna regurgitacija (eng. Mitral Regurgitation MR) je najčešća valvularna bolest srca i značajan faktor rizika za FA. Starija životna dob

oboljelih i remodeliranje lijevog ventrikula kao posljedica preopterećenja volumenom navode se kao mogući prekursori FA u MR.¹²

Hipertenzija indukuje strukturalni supstrat i povećava podložnost za atrijalnu fibrilaciju putem aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (Renin Angiotenzin Aldosteron System, RAAS) i hemodinamskih promjena atrijske. Angiotenzin II u hipertenziji indukuje fibrozu i hipertrofiju atrijske, dovodi do promjene u ekspresiji jonskih kanala, narušava rukovanje kalcijumom u atrijskim kardiomiocitima, povećava oksidativni stres i stvara upalu.¹²⁻¹⁴ Hipertenzija vremenom rezultuje progresivnim zadebljanjem zida i hipertrofijom lijeve komore, sistolnom i dijasistolnom disfunkcijom lijeve komore, progresivnim proširenjem lijeve pretkomore i smanjenjem atrijske kontraktilnosti.¹⁵⁻¹⁸ Kontrolisane studije došle su do zaključka da je optimalna kontrola krvnog pritiska koja sprečava nastanak hipertrofije lijeve komore, neovisno o klasi antihipertenziva, imperativ u prevenciji FA kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom.¹³⁻¹⁶ Kod bolesnika sa razvijenom hipertrofijom lijeve komore i/ili visokim kardiovaskularnim rizikom inhibicija RAAS inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (eng. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors ACE) i blokatorima angiotenzin II receptora (eng. Angiotensin II Receptor Blockers, ARBs) statistički značajno smanjuju prvu pojavu atrijske fibrilacije.

Dijabetes melitus tipa 2 je značajan faktor u inicijaciji i održavanju fibrilacije atrijske jer dovodi do promjene atrijskog promjera, vremena atrijske aktivacije i atrijskog napona.^{17,18} Remodelovanje atrijske rezultat je fibroze koja nastaje kao posljedica oksidativnog stresa, povećane ekspresije profibrinolitčkih medijatora, povećane produkcije naprednih krajnjih produkata glikacije, povećane ekspresije kolagena tipa 1 i transformišućeg faktora rasta- β . Električno remodelovanje atrijske uključuje promjenu morfologije atrijskog akcijskog potencijala, odnosno efektnog atrijskog razdoblja i njegove disperzije.¹⁹⁻²¹ Dijabetes melitus tipa 2 takođe dovodi do povećanog atrijskog prihvatanja holina i otpuštanja acetilholina što ukazuje na značaj autonomne disfunkcije u nastanku atrijske fibrilacije dijabetičara.²⁰⁻²² Literarni podaci ukazuju da terapija metforminom inhibira nastanak reaktivnih vrsta kiseonika u miocitima atrijske, oslabljuje degradaciju miofibrila kao posledicu tahikardije i prevenira nastanak FA. Protektivna uloga metformina najjača u prve dvije do tri godine njegovog korištenja, nakon čega dolazi do njenog slabljenja.

Hronična opstruktivna bolest pluća (eng. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) kroz oksidativni stres i hroničnu sistemsku upalu podstiče remodelovanje atrijske, povećanje refrakternosti atrijske mišićne, remodelovanje plućnih vena, nastanak plućne hipertenzije, hemodinamsko opterećenje i distenziju desnog atrijuma. Subop-

timalna plućna funkcija, hiperkapnija i visoke vrijednosti sistolnog krvnog pritiska plućne arterije predstavljaju nezavisni predilektor incidentne FA.²³⁻²⁵ Terapija HOBP β 2 agonistima povećava broj otkucaja, smanjuje koncentraciju kalcijuma i predisponira nastanak FA. Derivati ksantina u terapiji HOBP mijenjaju morfologiju atrijskog akcijskog potencijala i statistički značajno povećava učestalost FA.²³⁻²⁵ Dugotrajno korištenje oralnih kortikosteroida kod pacijenata sa HOBP u kontrolisanim studijama se povezuje sa dijabetesom, hipertenzijom, proširenjem lijevog atrijuma, srčanom insuficijencijom, ishemičnom bolešću srca koje, na direktan ili indirektan, način uzrokuju FA.¹⁷⁻¹⁹

Gojaznost indukuje hemodinamske promjene koje mogu rezultirati hipertrofijom lijevog ventrikula, plućnom arterijskom hipertenzijom, hipertrofijom desnog atrijuma i srčanom insuficijencijom.^{26,27} Neuroendokrine promjene u pretilosti nastaju kao posljedica aktivacije RAAS, povećane otpornosti na inzulin i hiperinzulinemije, povećane otpornosti na leptin i hiperleptinemije, aktivacije simpatičkog nervnog sistema, smanjenja adiponektina i prekomjerne ekspresije receptora za proliferator aktivatora peroksizoma.^{26,27} Gojaznost, naročito centralna, je povezana sa povećanim nakupljanjem masti između visceralnog perikarda i epikardnog sloja miokarda koja je bliskom odnosu sa desnim ventrikulom, plućnim venama i dijelom lijevog ventrikula. Parakrini efekti srčane masnoće kod pretilih pacijenata, zajedno sa modulacijom autonomnog nervnog sistema, mogu poslužiti kao okidači za razvoj atrijske fibrilacije i doprinijeti njenoj ozbiljnosti.²⁶

Iako istraživanje nije utvrdilo statistički značajnu povezanost srčane insuficijencije i hipotireoze sa nastankom FA, literarni podaci navode moguću povezanost istih kroz nekoliko mehanizama. Insuficijencija srca podstiče razvoj FA kroz hemodinamske, neuroendokrine i celularne mehanizme. Hemodinamske promjene su rezultat remodelovanja lijeve komore i mitralne regurgitacije. Neuroendokrine promjene nastaju kao posljedica aktiviranja RAAS, povećanja transformirajućeg faktora rasta β i adrenergičke aktivacije. Cellularne promjene uključuju intracelularno opterećenje kalcijumom i promjenu izvanćelijskog matriksa.^{10,11} Literarni podaci ukazuju da smanjenje opterećenja lijeve pretkomore i zaustavljanje atrijske fibroze primjenom ACE inhibitora, ARBs, antagonista mineralokortikoidnih receptora (eng. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRAs) i beta blokatora (eng. Beta adrenoceptor Blocking agents, BB) može spriječiti nastanak FA kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.¹⁴⁻¹⁷ S druge strane, primjena diuretika kod pacijenata sa insuficijencijom srca nerijetko je povezana sa elektrolitnim disbalansom koji indukuje nastanak fibrilacije atrijske. Hipotiroidizam pogoduje nastanku kardiovaskularnih faktora rizika, subkliničkih i manifestnih kardiovaskularnih bolesti koji predisponiraju nastanak FA.

Mnogobrojna istraživanja dokazuju povezanost hipotireoze sa pretilošću, dijabetesom, sistolnom hipertenzijom i upalnim procesima. Hipotiroidizam doprinosi nastanku hipertrofije lijeve komore, smanjuje kontraktilnost miokarda, pogoduje aterosklerotskim procesima i povećava rizika za nastanak srčane insuficijencije.²⁸⁻³⁰

U zaključku, istraživanje je utvrdilo da je fibrilacija atrijska značajno učestalija kod osoba ženskog pola, starijih od 60 godina i ljudi koji konzumiraju alkohol. Komorbiditeti značajno povezani sa fibrilacijom atrijske hipertrofije lijeve komore, mitralna regurgitacija, dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća i gojaznost. Postoji potreba da se izabrani doktori porodične medicine kroz kontinuiranu medicinsku edukaciju upoznaju sa faktorima rizika, komorbiditetima i lijekovima koji predisponiraju nastanak fibrilacije atrijske. Rana detekcija, pravovremen i adekvatan menadžment komorbiditeta i faktora rizika fibrilacije atrijske rezultuje sprečavanjem ili usporavanjem napredovanja fibrilacije atrijske, podizanjem kvaliteta života oboljelih, smanjenjem troškova zdravstvene zaštite i radnog apsentizma.

LITERATURA

1. Velagić V. Inducibilost paroksizmalne fibrilacije atrijske nakon krioablacije plućnih vena. Disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2017. (<http://medlib.mef.hr/3079/1/Velagi%C4%87-DIS-2017.pdf>).
2. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk factor management in atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7: 118–27.
3. Mashat AA, Subki MA, Bakhaider MA, et al. Atrial fibrillation: risk factors and comorbidities in a tertiary center in Jeddah, Saudi Arabia. *Int J Gen Med* 2019; 12: 71–7.
4. Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrijske – najčešća postojana aritmija. *Kardiologija danas* 2016; 25: 167-76.
5. Ambrosi CM, Yamada KA, Nerbonne JM, Efimov IR. Gender differences in electrophysiological gene expression in failing and non-failing human hearts. *PLoS One* 2013; 8: e54635.
6. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2567-76.
7. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, et al. Association between smoking habits and the first-time appearance of atrial fibrillation in Japanese patients: Evidence from the Shinken Database. *J Cardiol* 2015; 66: 73-9.
8. Lin YK, Chen YA, Lee TI, Chen YC, Chen SA, Chen YJ. Ageing modulates the substrate and triggers remodelling in atrial fibrillation. *Circ J* 2018; 82: 1237-44.
9. Seko Y, Kato T, Haruna T, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodelling. *Sci Rep* 2018; 8: 6366.
10. Ferreira JP, Santos M. Heart failure and atrial fibrillation: from basic science to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 3133–47.
11. Ionin V, Zaslavskaya EL, Belyaeva OD, et al. New risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertension and obesity. [OP.2C.06]. *J Hypertens* 2016; 34: e23. (Abstract).
12. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 84-92

13. Aronow WS. Hypertension associated with atrial fibrillation. *Ann Transl Med* 2017; 5: 457.
14. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes. *Am J Hypertens* 2017; 30: 733-55.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
16. Aksnes TA, Schneider MP, Kjeldsen SE, Wachtell K, Schmieder RE. Atrial fibrillation and renin angiotensin system blockade in hypertension. *Eur Cardiol* 2009; 5: 63-8.
17. Suo Y, Zhang Z, Fu H, et al. Inhibition of renin-angiotensin axis reduces the risk of thrombus formation in the left atrial appendage in patients with hypertension complicated by atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2018; 19: 1470320318782623.
18. Krittayaphong R, Rangsin R, Thinkhamrop B, et al. Prevalence and associating factors of atrial fibrillation in patients with hypertension: a nation-wide study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 57.
19. Tadić M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: from mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 269-76.
20. 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.
21. Hayami N, Sekiguchi A, Iwasaki YK, Murakawa Y, 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: 336-40.
22. Hsueh W, Abel ED, Breslow JL, et al. Recipes for creating animal models of diabetic cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100: 1415-27.
23. Shah V, Desai T, Agrawal A. The association between chronic obstructive pulmonary disease (copd) and atrial fibrillation: a review. *Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 1: 2.
24. Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2019; 276: 118-24.
25. Chen X, Lin M, Wang W. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(60):102420-102427. dostupno na:10.18632/oncotarget.22092.
26. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1565-72.
27. Lavie C, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2022-35.
28. Kim EJ, Lyass A, Wang N, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J* 2013; 167: 123-6.
29. Kolettis TM, Tsatsoulis A. Subclinical hypothyroidism: an overlooked cause of atrial fibrillation? *J Atr Fibrillation* 2012; 5: 710.
30. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.

NAPOMENA

Rad je prezentovan na IX kongresu lekara opšte medicine Srbije sa međunarodnim učešćem, Zlatibor, 26-29.09.2019. godine.