

Uloga debljine u nastanku i liječenju atrijske fibrilacije

Čilić, Mirna

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:014921>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirna Čilić

**Uloga debljine u nastanku i liječenju atrijske
fibrilacije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirna Čilić

**Uloga debljine u nastanku i liječenju atrijske
fibrilacije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolest srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić-Benčić i predan na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Mentor: prof.dr.sc. Martina Lovrić Benčić

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ITM – indeks tjelesne mase

MVS – minutni volumen srca

FSO – frekvencija srčanog otkucaja

UV – udarni volumen

FA – fibrilacija atrijska

DM2 – dijabetes melitus tip 2 (eng. diabetes mellitus type 2)

RAS – renin- angiotenzinski sustav (eng. renin–angiotensin system)

IRS – inzulinski receptorski supstrat (eng. Insulin receptor substrate.)

AR-1 – tip 1 receptor za angiotenzin II (eng. type 1 angiotensin II receptor)

LAF – samostalna fibrilacija atrijska (eng. 'lone' atrial fibrillation)

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

SVES – supraventrikularne ekstrasistole (eng. supraventricular extrasystole)

HOMA – homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

(eng. Homeostatic model assessment)

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD	1
2. DEBLJINA	2
2.1 Opći podaci i epidemiologija.....	2
2.2 Uzroci debljine.....	3
2.3 Utjecaj debljine na kardiovaskularni sustav i prilagodba miokarda.....	5
2.4 Utjecaj debljine na porast tlaka, metabolički sindrom i patofiziologija ateroskleroze.....	6
3. FIBRILACIJA ATRIJA	9
3.1 Opći podaci i epidemiologija.....	9
3.2 Mehanizam nastanka fibrilacije atrijske.....	10
3.3 Tipovi atrijske fibrilacije	11
3.4 Klinička slika i dijagnostika fibrilacije atrijske	13
3.5 Terapija fibrilacije atrijske.....	14
4. UTJECAJ DEBLJINE NA FIBRILACIJU ATRIJA	17
5. NAŠA ISKUSTVA	23
6. ZAKLJUČAK.....	26
7. ZAHVALA	27
8. LITERATURA	28
9. ŽIVOTOPIS	40

SAŽETAK

Uloga debljine u nastanku i liječenju fibrilacije atrijske

Autor: Mirna Čilić

Debljina kao kronična bolest 21. stoljeća nije samo estetski problem, nego i zdravstveni poremećaj. Zbog velikog utjecaja na kardiovaskularni sustav zadobila je pažnju brojnih znanstvenika. Broj kardiovaskularnih bolesnika iz dana u dan sve više raste zbog sjedilačkog načina života. Fibrilacija atrijske je danas najčešća postojana aritmija i sve više ljudi obolijeva od nje. Mnogi znanstvenici su nastojali povezati ove dvije bolesti. Rezultati većine istraživanja pokazali su pozitivnu povezanost debljine i njezinih patofizioloških procesa sa nastankom fibrilacije atrijske i njezinih komplikacija. Usprkos tome, neke kliničke studije pokazuju kontradiktorne rezultate. Kako bismo sami provjerili ovu tezu, svoje pacijente na Klinici za bolest srca i krvnih žila na KBC-u Rebro podvrgnuli smo „Školi mršavljenja“. U našem istraživanju je sudjelovalo 79 pretilih pacijenata. Rezultat istraživanja pokazao je da strukturni plan gubitka tjelesne težine smanjuje kardiometabolički rizik, a sa time i inzulinsku rezistenciju te upalne procese u organizmu za koje se vjeruje da su okidač za nastanak FA. Naše istraživanje pridonijelo je sveukupnom razumijevanju antiaritmičkog utjecaja smanjenja tjelesne težine.

SUMMARY

Role of obesity in the etiology and treatment of atrial fibrillation

Author: Mirna Čilić

Obesity as a chronic illness of the 21st century is not just an aesthetic problem but also a health disorder. Due to its great influence on the cardiovascular system, it has drawn attention of many scientists. The number of cardiovascular patients is increasing every day because of a sedentary lifestyle. Atrial fibrillation is the most frequent type of cardiac rhythm disorder today and more and more people suffer from it. Many scientists have been trying to link these two diseases. The results of most studies show a positive correlation of obesity and its pathophysiological processes with the formation of atrial fibrillation and its complications. Nonetheless, some clinical studies show contradictory results. In order to test this thesis, the patients treated at the Clinic for heart and blood vessel disease at the University Hospital Rebro underwent "Structured weight loss program". 79 obese patients participated in our study. The results of the research show that the "Structured weight loss program" reduces cardiometabolic risk and therefore also insulin resistance and inflammatory processes in the body, believed to be the trigger for atrial fibrillation. Our research has contributed to the overall understanding of the antiarrhythmic effect of weight reduction.

Ključne riječi: pretilost, ITM, fibrilacija atrijska, kardiovaskularni bolesnici

1. UVOD

Debljina kao kronična bolest 21. stoljeća, jedna je od najvažnijih bolesti današnjice kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj. Sve učestaliji sjedilački način života, loše prehrambene navike, pušenje i alkohol razlog su sve većeg broja ljudi sa prekomjernom tjelesnom težinom. Debljina je šesti najvažniji faktor rizika koji pridonosi ukupnom teretu bolesti u svijetu. 1,1 milijarde odraslih i 10% djece imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretili (1). Zbog sve težih posljedica koje uzrokuje zadobila je pozornost brojnih znanstvenika.

Fibrilacija atriya je danas najčešća postojana aritmija i ima značajan utjecaj na morbiditet i mortalitet (2). Njezina pojavnost dovodi do remodeliranja srca, a ujedno je i rizičan faktor za moždani udar i druge tromboembolijske incidente. Sa starenjem sve više raste rizik za nastanak ovih incidenata. Utvrđeno je kako je 5% osoba u starosti od 70 godina i više razvilo neke od tih komplikacija (3). Njezina prevalencija raste iz godine u godinu. Tako je 2010. godine zabilježen podatak da je fibrilaciju atriya imalo 20,9 milijuna muškaraca i 12,6 milijuna žena. Do 2030. godine smatra se da će Europska unija imati 14 do 17 milijuna novih bolesnika (4,5 6,7).

2. DEBLJINA

2.1 Opći podaci i epidemiologija

Debljina, gojaznost ili pretilost je definirana kao povišeni indeks tjelesne mase (ITM). ITM izračunava se kao omjer tjelesne težine osobe i visine na kvadrat. Obično se izražava kao kg/m^2 . Iako postoje puno točnije metode za mjerenje centralne pretilosti kao što su CT i MR, ova mjera uzeta je zbog svoje jednostavnosti. Prvi put ju je opisao Adolphe Quetelet tijekom 19. stoljeća. Iako jednostavna, ova mjera nije savršena aproksimacija jer ovisi samo o tjelesnoj težini i visini, a ne uzima u obzir dob, spol i fizičku spremu. Opisali smo ITM kao kontinuiranu varijablu i po SZO podijelili u tri kategorije. Za osobe koje imaju ITM ($18.5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$) kažemo da imaju normalnu tjelesnu težinu. One osobe koje imaju ITM ($25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$) imaju prekomjernu tjelesnu težinu, a za one sa ITM ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) kažemo da su pretile (8). Dodatni antropometrijski parametri za procjenu debljine su opseg struka koji je povećan ako u muškaraca iznosi $>102 \text{ cm}$, a u žena $>88 \text{ cm}$ i omjer opsega struka i bokova (9). Trebalo bi napomenuti da je klasifikacija ITM problematična zbog etničke raznolikosti. Tako za Azijske zemlje, ITM ($> 23 \text{ kg/m}^2$) znači da osoba ima prekomjernu tjelesnu težinu, a ITM ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) znači da je osoba pretila. Kada bi takva klasifikacija bila primijenjena to bi značilo da je prevalencija pretilosti u Japanu veća od 20%, a ne 2-3% čija bi vrijednost iznosila kada bi se primijenila klasifikacija SZO (10). Neke zemlje kao što je Kina imaju definiranu vlastitu granicu za pretilost koja iznosi >27.5 (11). SZO je donijela svoju klasifikaciju prekomjerne tjelesne težine (*tablica 1*).

TABLICA 1 : Nutricijski status

Preuzeto: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

BMI	NUTRICIJSKI STATUS
Ispod 18.5	Pothranjenost
18.5-24.9	normalna tjelesna težina
25.0-29.9	stanje prije pretilosti
30.0-34.9	pretilost I. stupnja
35.0-39.9	pretilost II. Stupnja
Iznad 40	pretilost III. Stupnja

2.2 Uzroci debljine

Danas postoje različiti uzroci debljine. Kombinacija pretjeranog unosa energije hranom i smanjena tjelesna aktivnost danas su glavni uzrok pretilosti (12). Određeni broj slučajeva može se pripisati genetskom utjecaju, korištenju mnogih lijekova te razni psihijatrijski poremećaji (13). 2006 identificirano je još 10 mogućih razloga pretilosti a to su: nedovoljan broj sati sna, endokrini poremećaji, smanjena varijabilnost sobne temperaturi, smanjena stopa pušača jer pušenje smanjuje apetit, povećana uporaba lijekova koji mogu uzrokovati debljanje (npr. atipični antipsihotici), etnička i dobna raznolikost, trudnoća u kasnijoj dob (što može uzrokovati osjetljivost na pretilost kod

djece), epigenetski čimbenici rizika koji se nasljeđuju, prirodna selekcija za veći ITM i seksualno uparivanje (14). Ovi mehanizmi pretilosti su manje značajni nego glavni, ali ipak pridonose povećanju prevalencije pretilosti iako za njih nema značajnijih dokaza. Poznato je da povećani ITM vodi razvoju drugih bolesti, posebice kardiovaskularnih, zatim dijabetesu, nekim mišićno-koštanim bolestima kao što je osteoartritis te karcinomima kao što su endometralni karcinom, karcinom prostate, dojke i još mnogi drugi. Budući da je sve više djece pretilo, niti ona nisu pošteđena razvoju nekih bolesti. U njih se uglavnom pojavljuju poteškoće sa disanjem, inzulinska rezistencija, hipertenzija te rani znakovi obolijevanja kardiovaskularnog sustava. Treba napomenuti da pretilost ne nastaje samo kao posljedica povećanog unosa energije hranom i smanjenja tjelesne aktivnosti nego da može nastati kao posljedica nekih bolesti. Najpoznatije su hipotireoza i Cushingova bolest. Takav tip pretilosti naziva se sekundarna pretilost. S obzirom na raspodjelu masnog tkiva u tijelu, pretilost možemo podijeliti na visceralnu ili abdominalnu i ginoidnu. Visceralna pretilost je ona kod koje se masno tkivo odlaže u području trbuha, a ginoidni tip je onaj kod kojega se masno tkivo odlaže potkožno u područje bokova i natkoljenice. Za kardiovaskularni sustav puno je opasniji visceralni tip pretilosti i zbog toga je sve veći broj istraživanja usmjeren na nju, njezine posljedice te pronalazak adekvatne terapije. Uzimajući u obzir antropometrijske markere kao što su ITM, opseg struka i omjer opsega struka i bokova dokazana je direktna povezanost između visceralne pretilosti i rizičnih faktora kao što su hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, rezistencija na inzulin koji posljedično vode kardiovaskularnim incidentima (15).

2.3 Utjecaj debljine na kardiovaskularni sustav i prilagodba miokarda

Framinghamska studija koja je proučavala 5,881 sudionika kroz 14 godina zaključila je da su 492 sudionika koja su bila pretila razvila zatajenje srca. Svi koji su bili pretili imali su dva puta veći rizik za razvoj zatajenja srca od onih koji su bili normalne tjelesne težine (16). Poznato je da organski sustav cijelo vrijeme teži homeostazi, tako će i kronična pretilost utjecati na prilagodbu kardiovaskularnog sustava. Budući da u pretilih ljudi postoji više masnoga tkiva nego u normalnih ljudi takva količina masnoga tkiva zahtijeva i veću krvnu opskrbu. Tako dolazi do povećanja ukupnog krvnog protoka kroz masno tkivo i povećanja ukupnog volumena krvi. Budući da je povećan volumen krvi veće je i opterećenje srca kao pumpe. Minutni volumen srca (MVS) ovisi o umnošku frekvencije srčanog otkucaja (FSO) i udarnog volumena (UV). Tako će MVS u pretilih osoba biti povećan zbog povećanja udarnog volumena koji je posljedica povećanoga dotoka krvi u srce. Već odavno poznat Frank- Starlingov mehanizam objašnjava kako dotok dodatne količine krvi u ventrikule izaziva jaču kontrakciju srčanog mišića jer je položaj aktinskih i miozinskih niti najpovoljniji (17). Zbog povećanja volumena krvi povećan je i „preload“ (tlak koji volumen krvi vrši na stijenke ventrikula). Upravo ovakvo opterećenje srca dugoročno će rezultirati sa promjenama u građi ventrikula. S vremenom ventrikularne šupljine će postati veće a srčani mišić će hipertrofirati. Srčani mišić različito hipertrofira obzirom na raspodjelu masnog tkiva. Visceralna pretilost je nezavisan faktor koji je povezan sa koncentričnom hipertrofijom lijevoga ventrikula, dok je ginoidna pretilost povezana sa ekscentričnom hipertrofijom lijevoga ventrikula (18).

2.4 Utjecaj debljine na porast tlaka, metabolički sindrom i patofiziologija ateroskleroze

Pretilost nema samo fatalan utjecaj na srčani mišić nego utječe i na porast sistemskog tlaka. Jedan od mogućih uzroka porasta tlaka je ubrzan proces ateroskleroze te pretjerana aktivacija RAS sustava. Patofiziologija ateroskleroze usko je vezana za metabolički sindrom, entitet kojeg čini pretilost, DM2, dislipidemija i hipertenzija. Iako su ateroskleroza i pretilost različite bolesti, njihova patofiziologija nastanka je slična.

Danas je poznato kako ateroskleroza nije samo bolest skladištenja lipida, nego se radi o subakutnoj upalnoj bolesti stijenke žile sa infiltracijom upalnih stanica i molekula adipocitokina. Upalne stanice koje sudjeluju u procesu ateroskleroze su makrofazi i T-limfociti koji reagiraju sa stanicama stijenke žile. U pretilih osoba pretjeran unos dovodi do povećanja slobodnih masnih kiselina i triglicerida u organizmu. Takvo stanje dovodi do njihovog skladištenja u masnom tkivu sve do trenutka zasićenja. Kada više ne postoji mogućnost njihova skladištenja u masnom tkivu, počinje njihovo taloženje u mišićima, jetri, epikardu i ostali organima. Ovakvo stanje dodatno potiče upalu i nastanak inzulinske rezistencije (19). Molekule koje dodatno sudjeluju u nastanku ateroskleroze su adipocitokini. Adipocitokini koje luče adipociti su leptin, adiponektin, IL-6 i MCP-1. U masnom tkivu također se nalaze i makrofazi koji dodatno luče TNF α i MCP-1. Razina svih ovih adipocitokina je povišena u pretilih pa se smatra da i oni igraju ulogu u upalnim procesima, posebice u nastanku ateroskleroze na način da uzrokuju endotelnu disfunkciju, potiču hiperkoagubilnost i dislipidemiju (19,20). TNF kao upalni medijator može inhibirati signalni put inzulina. Inzulinski receptor se sastoji od dvije alfa i dvije beta podjedinice. U fiziološkim uvjetima inzulin se veže za alfa podjedinice koje su izvan stanične membrane. Budući da su

alfa podjedinice vezane za beta, vezanjem inzulina za alfa podjedinice dolazi do autofosforilacije beta podjedinica koje strše u staničnu citoplazmu. Autofosforilacijom beta podjedinice dolazi do aktivacije tirozin kiazaze koja uzrokuje fosforilaciju drugih unutarstaničnih enzima kao što su supstrati inzulinskog receptora (IRS, prema eng. Insulin-receptor substrates) na mjestu aminokiseline tirozina (21). U patološkim uvjetima kada je povećana stimulacija TNF-om dolazi do fosforilacije IRS-a na mjestu serina čime je zaustavljena inzulinska signalizacija (22). Na ovaj način dolazi do povećanja inzulinske rezistencije u sklopu metaboličkog sindroma. Na poticaj adipocitokina kao što je IL-6 dolazi do pojačanog lučenja reaktivnog proteina iz jetre (CRP). Danas se još uvijek razmatra njegova uloga kao markera ili komponente koja sudjeluje u aterogenezi. Najviše ga se povezuje sa infarktom miokarda, moždanim udarom i perifernom arterijskom bolesti (23,24).

U porastu tlaka osim samoga procesa ateroskleroze sudjeluje i RAS sustav. Budući da je masno tkivo dodatan izvor angiotenzinogena kojeg inače proizvodi jetra, dolazi do povećanog stvaranja angiotenzina 1, a posljedično i angiotenzina 2 u plućnoj cirkulaciji. Angiotenzin 2 ne samo da je snažan vazokonstriktor nego ujedno djeluje na AR-1 receptore koji su izraženi na adipocitima. Djelujući na ove receptore angiotenzin 2 potiče diferencijaciju preadipocita u disfunkcionalne adipocite. Upravo ovaj začarani krug dodatno povećava sistemni tlak (25).

Zbog interakcije sa ostalim vitalnim organima kao što su jetra, mozak, skeletni mišići, srce i krvne žile, masno tkivo se smatra endokrinim organom (26). Zbog teških posljedica, pretilost kao kronična bolest zahtijeva adekvatno liječenje i prevenciju. Dobro organizirana grupa stručnjaka koja će rano detektirati ovu bolest te postaviti pravilnu dijagnozu ključ su uspješnom liječenju pretilosti. Promjena životnog stila koja uključuje bavljenje fizičkom aktivnošću, zdravija prehrana te razne psihološke tehnike

kao što su kognitivno bihevioralna te motivacijska terapija uvelike poboljšavaju kliničku sliku i zdravlje ovih bolesnika (27).

3. FIBRILACIJA ATRIJA

3.1 Opći podaci i epidemiologija

Iako je jedan od čimbenika rizika starija životna dob, sve je veća njezina pojavnost u mlađoj životnoj dobi (4,5,6,7). Od ostalih čimbenika rizika treba spomenuti muški spol, iako je rizik od smrti jednak i u žena i u muškaraca. Metabolički sindrom također utječe na pojavnost FA. KOPB, opstruktivna apneja u spavanju, prekomjerno konzumiranje alkohola, intenzivna fizička aktivnost te prekomjerno konzumiranje vitamina D i niacina dodatni su čimbenici rizika. Mehanizam povezanosti FA i opstruktivne apneje u spavanju još uvijek nije do kraja razjašnjen, ali postoje brojna istraživanja koja su pokušala naći povezanost. Jedno od objašnjenja je da opstruktivna apneja uzrokuje rastezanje atrijske i pulmonalne vene što dovodi do drastičnih promjena transmuralnog tlaka i posljedično dilataciji atrijske i fibrilaciji (28). Druga teorija je da FA nastaje zbog vagalne aktivacije uslijed negativnog trahealnog tlaka u apneji (29). Trebalo bi također spomenuti da i sama težina apneje može biti velika prepreka u liječenju FA. Naime, bolesnici sa FA koji su imali teži oblik apneje su bili rezistentni na antiaritmičku terapiju za razliku od bolesnika sa blažim oblicima (30). Jedno od prvih istraživanja utjecaja alkohola na FA počelo je 1978. godine kada je Ettinger sa suadnicima prvi puta opisao „holiday heart syndrom“. Uočeno je da su zdrave osobe koje su tijekom vikenda konzumirale velike količine alkohola razvile FA koja se u roku od 24 sata vratila u sinusni ritam (31,32). Zapravo postoji jako puno dokaza o pozitivnoj povezanosti alkohola i FA. Sama povezanost ovisi o dozi konzumiranja pa tako veće doze povećavaju rizik za nastanak FA iako postoje podaci da i manje doze povećavaju rizik (33). Vježbanje je korisno u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, ali pretjerano vježbanje može biti čimbenik rizika za nastanak FA. Nedavna istraživanja su pokazala

da je moguć razvoj kardiotoksičnosti (34,35). Među sportašima najčešća aritmija je FA (36). Tako je jedna prospektivna slučaj-kontrola studija koja je trajala 10 godina zaključila da je pojavnost FA bila 5,3 % (95% CI, 2.8%-9.0%) u skupini slučajeva koji su se bavili skijaškim trčanjem za razliku od kontrole u kojoj je pojavnost FA bila 0,9 % (95%, 0.1%-3,4%) i te se osobe nisu bavile sportom (37). Razine vitamina D i njegova povezanost sa FA je i danas predmet rasprave. Neke studije nisu dokazale direktnu povezanost između manjka vit D i nastanka FA, ali je poznato da manjak vitamina D utječe na razvoj drugih kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija (38), infarkt miokarda (39) i mnogih drugih koje su ujedno čimbenici rizika za razvoj FA. Inter-Mountain studija je pokazala da jako velike doze vitamina D (> 100 ng/ml) povećavaju rizik za nastanak FA (40). Iako je muški rod podložniji oboljevanju od fibrilacije atrijske, ženski rod ima veći rizik za nastanak moždanog udara bez obzira što su na dobro reguliranoj antikoagulacijskoj terapiji (7,41,42).

3.2 Mehanizam nastanka fibrilacije atrijske

Mehanizam nastanka fibrilacije atrijske vrlo je kompleksan i uključuje različite patofiziološke mehanizme. Promjene se događaju u ekstracelularnom matriksu, funkciji fibroblasta i masnih stanica. Veliku ulogu u podlozi ovih zbivanja imaju bolesti kao što su hipertenzija, koronarna i valvularna bolest koje uzrokuju akumulaciju amiloida, urastanje fibroblasta te posljedično uzrokuju smetnje provođenja. Pretilost koja u podlozi ima masnu i upalnu infiltraciju također dovodi do profibrotskog odgovora i međustaničnih promjena u provođenju. Proces starenja te ishemične ožiljkaste promjene dovode do odlaganja fibroznih proteinskih agregata, amiloida, što također dovodi do promjena u provođenju impulsa. Promjene se događaju i na razini miocita kao što su apoptoza i nekroza nastale zbog ishemijskih incidenata te hipertrofija.

Mikrovaskularne promjene koje su posljedica aterosklerotskih procesa kao i remodeliranje endokarda dovode do promjena u strukturi miocita i u konačnici do promjena u provodljivosti. Mnoge promjene su uočene i na ionskim kanalima, posebice u njihovoj strukturi i redistribuciji „gap-junctionsa“ te promjene u prometu Ca iona. Hipertenzija i srčano popuštanje pogoduju promjenama u autonomnom živčanom sustavu uzrokujući hiperinervaciju simpatikusa i na taj način povećanu sklonosti ektopičnoj aktivnosti (7,43). Ovakvo remodeliranje kronično će dovesti do ireverzibilnog povećanja atrijske fibrilacije, a povratak u sinus ritam će biti to teži što atrijska fibrilacija dulje traje (43).

3.3 Tipovi atrijske fibrilacije

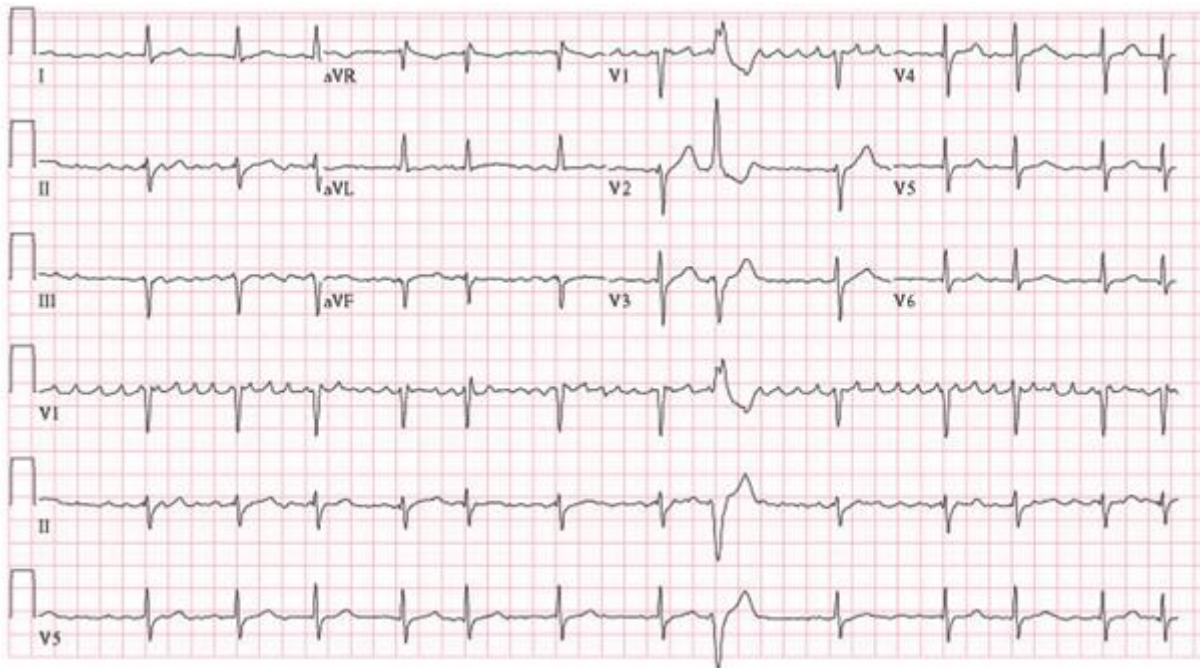
Danas postoje različiti tipovi FA. između pojedinih tipova FA postoje razlike u stopi mortaliteta, morbiditeta, prognozi te u samom terapijskom pristupu. Prema pojavnosti razlikujemo nekoliko tipova. Paroksizmalna FA prestaje spontano ili uz primjenu lijeka do 7 dana. Perzistentna FA nalaže medikamentnu ili elektrokardioverziju jer ne prestaje spontano u roku od 7 dana. Smatra se da je ova vrsta FA zapravo progresija paroksizmalne FA. Dugotrajna (longstanding) FA je ona koja traje 12 mjeseci. Kronična (permanentna) fibrilacija je ona koja ne odgovara na bilo kakav oblik kardioverzije. To su zapravo bolesnici koji imaju perzistentnu AF i za koje se smatra da će trajno ostati u atrijskoj fibrilaciji. Takvim pacijentima se trajno kontrolira srčana frekvencija. Samostalna ili lone FA je poseban entitet a odnosi se na bolesnike koji su uglavnom mlađi od 60 godina i koji imaju paroksizmalnu ili perzistentnu FA ali bez strukturalnih promjena srca. Iako promjene nisu makroskopski vidljive one ipak postoje na razini proteina na membrani i u građi atrijskih miocita.

Fibrilaciju atrijsku možemo još podijeliti na valvularnu i nevalvularnu. Valvularni tip FA se pojavljuje u osoba sa umjetnim srčanim zaliscima ili u onih sa reumatskom valvularnom greškom. Upravo ovaj tip fibrilacije nosi najveći rizik za nastanak moždanog udara. Nevalvularna FA se pojavljuje u onih sa intaktnim srčanim zaliscima. Ova podjela je vrlo važna zbog odabira antikoagulacijske terapije (7,41). Ako je FA posljedica neke druge bolesti, bilo da je srčanog ili ne srčanog podrijetla, takvu fibrilaciju nazivamo sekundarnom fibrilacijom. Jedan od češćih srčanih uzroka je stanje nakon operacije srca. Od ostalih uzroka treba još spomenuti kongenitalne srčane bolesti, zatajenje srca, infarkt miokarda, kroničnu hipertenziju, miokarditisi, perikarditis, valvulane bolesti srca i „Wolf- Parkinson-White sindrom“. Od ne srčanih uzroka treba spomenuti često konzumiranje alkohola i psihoaktivnih supstanci, hipertireozu, pneumonije i opstruktivnu apneju u spavanju (44). Važno je napomenuti da neki bolesnici sa ugrađenim pacemakerima imaju asimptomatske paroksizme AF. Takvu FA smatramo subklinikom. Kod takvih bolesnika treba biti pažljiv jer je potrebna adekvatna antikoagulantna terapija (7,45,46). Patogeneza FA je danas još uvijek nepotpuna, ali se zna da je FA povezana sa rizičnim faktorima kao što su koronarna srčana bolest, DM 2, hipertenzijom, zatajenjem srca i valvularnim srčanim bolestima. Zato je sve veća pažnja u liječenju fibrilacije atrijske usmjerena na upravo te rizične faktore i korištenje antikoagulantne terapije (47,48). Neizostavan faktor u pojavi FA je genetika. Mnoga istraživanja koja su do sad provedena dokazala su povezanost genetskih faktora i fibrilacije atrijske. Tako je Framinghamska studija provedena 2004. godine dokazala da su djeca čiji je jedan od roditelja bolovao od FA imala povećan rizik za obolijevanjem (49). Jedno je istraživanje dokazalo kako je 30% pacijenata razvilo tzv. „Lone AF“ (LAF) bez ikakvog drugog dokazanog faktora rizika što je dodatno potvrdilo tezu o jakom genetskom utjecaju (50,51).

3.4 Klinička slika i dijagnostika fibrilacije atrijske

Klinička prezentacija FA je vrlo raznolika. Od asimptomatske prezentacije pa do simptoma kao što su dispneja, umor, palpitacije i boli u prsima. FA se može prezentirati i puno težim stanjima kao što su moždani udar, zatajenje srca i kardiovaskularni kolaps (52). U dijagnostici fibrilacije atrijske najbitnije je zaključiti da li se radi o stabilnom ili nestabilnom pacijentu. Ako je pacijent nestabilan tj. ako je u stanju hipotenzije, ishemije ili teškom zatajenju srca treba razmisliti o hitnoj elektrokardioverziji. Stabilnom pacijentu je prije svega bitno uzeti detaljnu anamnezu, napraviti klinički status i provesti dijagnostičke testove koji će biti usmjereni na potencijalne uzroke, okidače i komorbiditete koji mogu biti u pozadini FA (44). EKG svakako treba učiniti. Nalaz na EKG-u uključuje odsutnost P valova, nepravilne R-R intervale, f-valove (fibrilacijski valovi) između QRS kompleksa. F-valovi su nepravilni po morfologiji sa frekvencijom $> 300/\text{min}$ (*slika 1*). Osim ovih osnovnih elemenata na EKG-u također treba tražiti znakove koji nisu vezani za električnu bolest srca kao što su hipertrofija ventrikula koja može upućivati na hipertenziju te Q valove koji mogu biti znak koronarne bolesti srca. Od znakova koji su vezani za električnu bolest srca poželjno bi bilo uočiti ventrikulske ekstrasistole ili blokove grana. QT interval je važan za ordiniranje antiaritmičke terapije (44). Nezaobilazna metoda u dijagnosticiranju FA je i ehokardiografija koju je jako važno napraviti zbog postojanja tromba u lijevoj aatriji i opasnosti od embolizacije. Od ostalih parametara treba utvrditi veličine komora, sistoličku i dijastoličku funkciju srca, izmjeriti tlak u plućnoj cirkulaciji, analizirati funkciju zalistaka i kontraktilitet miokarda. Mjerenje 24-satnog-Holter-EKG-a se provodi radi procjene frekvencije srca u mirovanju i u svakodnevnim aktivnostima (7). Radiografija prsnoga koša kao dijagnostički postupak otkriva KOPB i vaskularne kongestije. Kompletna krvna slika može ukazivati na komorbiditete kao što su infekcije i anemija,

a status elektrolita ako pokazuje disbalans također može ukazivati na FA. Neizostavno je i mjerenje TSH u svrhu otkrivanja hipertireoze koja može biti u podlozi FA (44).



SLIKA 1: EKG koji prikazuje FA, P valovi nedostaju i zamijenjeni su nepravilnom električnom aktivnošću. Frekvencija ventrikula je nepravilna i kaotična

Preuzeto iz članka Atrial fibrillation: Diagnosis and treatment

(<http://www.aafp.org/afp/2011/0101/p61.html>)

3.5 Terapija fibrilacije atrijske

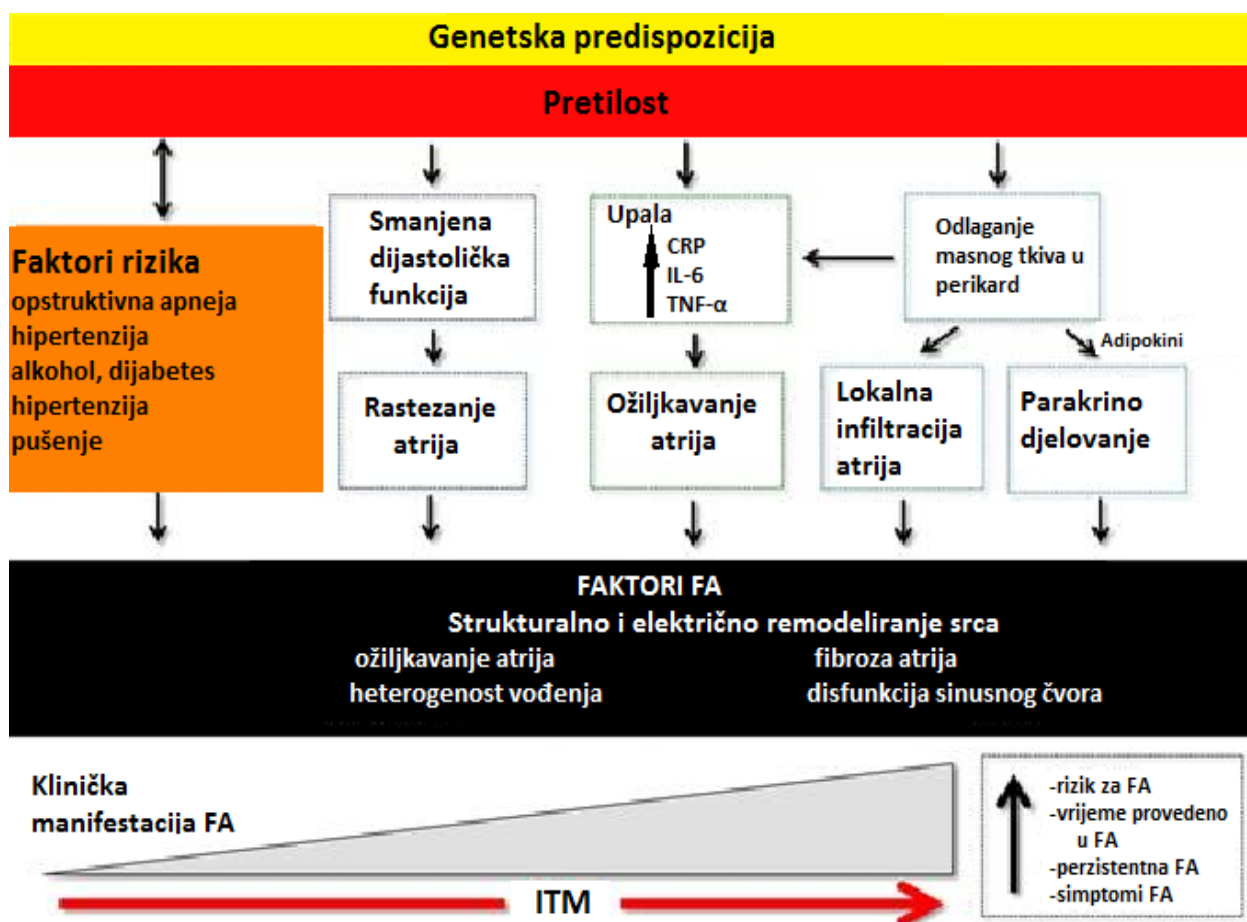
Liječenje FA je usmjereno na kontrolu ritma i frekvencije. Budući da je dokazano da kontrola ritma ima za posljedicu više hospitalizacija zbog kardiovaskularnih incidenata, lijekovi za liječenje ritma imaju više nuspojava, a pojava

tromboembolijskih stanja je gotovo jednaka kao i u pacijenata u kojih se provodi kontrola frekvencije, danas je liječenje FA prvotno usmjereno na kontrolu frekvencije. I jedan i drugi pristup zahtijevaju primjenu antikoagulacijske terapije (53,54). Kontrola ritma je usmjerena na postizanje sinus ritma i danas je druga opcija liječenja. Kardioverzija se postiže farmakološki ili pomoću električne energije. Farmakološka kardioverzija najčešće se postiže ibutilidom, flekainidom, dofetilidom, sotalolom, propafenonom i amiodaronom. Ostali lijekovi kao što su diizopiramid i prokainamid rijetko su korišteni zbog nuspojava kao što su „torsades de pointes“, a diizopiramid uzrokuje još i hepatotoksičnost, hipoglikemiju i zatajenje srca. U odabiru antiaritmika veliku ulogu ima patologija srca. Tako se dofetilid i amiodaron koriste u bolesnika koji imaju zatajenje srca, a flekainid i propafenon kod bolesnika koji nemaju bolest srca i koji imaju očuvanu sistoličku funkciju lijevoga ventrikula.(44,52). Derivat amiodarona je dronedaron. To je lijek koji dugotrajno ne izaziva nuspojave ali se ne preporučuje kod bolesnika sa zatajenjem srca. Njegova uporaba je samo za održavanje sinusnoga ritma, ali ne i za kardioverziju (55,56). Treba napomenuti da je učinkovitost antiaritmika u održavanju sinus ritma umjerena, terapija neće ukloniti epizode FA, ali će utjecati na njihovu redukciju (7). Bez obzira koja je vrsta kardioverzije primijenjena, obavezna je primjena antikoagulantne terapije. Smjernice preporučuju korištenje terapije tri tjedna prije i četiri tjedna poslije kardioverzije. Smatra se da se tromb počinje formirati već dva dana poslije početka FA, a promjena u sinusni ritam nije momentalna nakon kardioverzije pa se zato preporučuje takav protokol antikoagulantne terapije u svrhu prevencije tromboembolijskih incidenata (52). Kontrola frekvencije je prvi izbor u liječenju FA zbog manje štetnih posljedica. Usporenje frekvencije se nastoji postići u svrhu poboljšanja diastoličkog punjenja i s time poboljšanja koronarne perfuzije. Kontrolom frekvencije također se postiže smanjenje zahtjeva srca za potrošnjom

kisika te se spriječava nastanak kardiomiopatije posredovane tahikardijom. Smjernice danas preporučuju da bi frekvencija trebala iznositi $< 80/\text{min}$ u mirovanju i $< 110/\text{min}$ za vrijeme vježbanja (52). Prva linija lijekova u kontroli frekvencije su beta blokatori kao što su metoprolol, esmolol, propranolol. Osim beta blokatora mogu se koristiti i nehidropiridinski blokatori kalcijevih kanala kao što su verapamil i diltizem (44). Ako je primarni cilj smanjiti frekvenciju u naporu, onda ćemo to postići beta blokatorima, a ako nam je cilj uspješno kontrolirati frekvenciju u osoba koje vode sedentarni način života onda ćemo to bolje postići blokatorima kalcijevih kanala (7). Kao što je već napomenuto, primjena antikoagulacijske terapije je nužno zbog prevencije moždanog udara. Danas se preporučuje primjena varfarina koji je antagonist vitamina K. Kod primjene ovoga lijeka nužna je individualna titracija lijeka te održavanje vrijednosti INR koji bi trebao iznositi 2-3. Efikasnost prevencije embolijskog incidenta pomoću acetilsalicilne kiseline je izuzetno slaba (7). Podaci dobiveni iz pet randomiziranih studija su dokazali da primjena varfarina smanjuje rizik od moždanog udara za 68% (57), dok su podaci dobiveni iz tri randomizirane studije pokazali da acetilsalicilna kiselina smanjuje rizik za moždanim udarom 21% (44,58).

4. UTJECAJ DEBLJINE NA FIBRILACIJU ATRIJA

Sve veći epidemiološki porast broja ljudi koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili pretilost te sve veći broj ljudi koji boluje o FA doveli su u pitanje povezanosti ta dva entiteta. Danas je veza između FA i pretilosti sve jasnija (59,60). Nedavna meta-analitička studija dokazala je da za svaki jedinični porast BMI-a postoji rizik od 3,5-5,3% za obolijevanje od FA (61). Prvotna povezanost FA i pretilosti uočena je u pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji srca (62,63,64,65). Budući da se pretilost rijetko pojavljuje kao zasebna bolest i gotovo je uvijek povezana sa drugim bolestima kao što su dislipidemija, hipertenzija, inzulinska rezistencija u sklopu metaboličkog sindroma i budući da se patofiziologija njihovog nastanka podudara teško ćemo moći govoriti samo o pretilosti i njeznom utjecaju na FA. U ovome dijelu ćemo se više orijentirati na istraživanja koja su ovu povezanost potkrijepila. Smatra se da pretilost zajedno sa rizičnim čimbenicima kao što su hipertenzija, alkohol, dijabetes, pušenje i hiperlipidemija uzrokuje pogoršanje dijastoličke funkcije srca, potiče upalu te uzrokuje odlaganje masnoga tkiva u području perikarda. Sve ove promjene i procesi u konačnici uzrokuju FA (66) (*slika 2*). Smatra se da je glavna poveznica FA i pretilosti remodeliranje srca i posljedična dilatacija lijevoga atrija (59).



SLIKA 2: Mehanizam nastanka FA u pretilih osoba

Preuzeto iz članka The role of obesity in atrial fibrillation

(<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv486>)

U pretilih osoba je povećan volumen krvi. Zbog povećanog volumena veće je i opterećenje srca koje će hipertrofirati, a u konačnici i dilatirati. Povećanje lijevoga atrija kao posljedica pretilosti dobro je poznati prekursor FA (67). Mnoga su istraživanja također pokazala da je pretilost nezavisan prediktor nastanka ventrikulske dijastoličke disfunkcije koja je također rizičan faktor za nastanak FA (68,69,70). Tako su Abed i suradnici u randomiziranoj slučaj-kontrola studiji koja je trajala 15 mjeseci dokazali da je u ispitanika koji su bili podvrgnuti strogo kontroliranoj fizičkoj aktivnosti i kontroli

prehrane došlo do smanjenja tjelesne težine, a sa time i poboljšanja dijastoličke funkcije srca te smanjenja simptoma FA. Transtorakalnom ehokardiografijom se uočilo i poboljšanje strukture srca u grupi ljudi koja je bila podvrgnuta strogo kontroliranoj fizičkoj aktivnosti. Tako je uočeno smanjenje volumena lijevoga atrija, a debljina septuma i posteriorni zid miokarda koji su bili stanjeni su značajnije reducirani u interventnoj grupi nego u kontroli. U kontrolnoj skupini u kojoj su ispitanici bili verbalno savjetovani na promjenu prehrane i bavljenje fizičkom aktivnosti, rezultati nisu bili toliko značajni (41). Poznato je da kateterska ablacija omogućuje visoko učinkovitu kontrolu ventrikularne frekvencije. Tom metodom se postiže totalni AV blok s posljedičnom nužnom implatacijom elektrostimulatora (25). S vremenom se dovela u pitanje efektivnost kateterske ablacije kao terapije FA u osoba sa dijastoličkom disfunkcijom. Tako je jedno epidemiološko istraživanje koje su proveli Cha i suradnici na Mayo klinici pokazalo da osobe sa dijastoličkom i sistoličkom disfunkcijom i provedenom kateterskom ablacijom imaju veći rizik za ponovnom pojavom FA, ali da je kvaliteta života ipak održana kao i funkcija lijevoga ventrikula (71). Druga su pak istraživanja dokazala da kateterska ablacija zapravo poboljšava dijastoličku funkciju srca, a time potencijalno reducira FA (72).

Masno tkivo koje se odlaže u perikardu također je faktor koji ima proaritmogeni učinak. Framinghamska studija zajedno sa još jednom kohortnom studijom („Third Generation Cohorts“) u kojoj je sudjelovalo 2317 ispitanika je dokazala povezanost prevalencije FA sa volumenom masnog tkiva u perikardu izmjenjenom kompjuteriziranom tomografijom. Ovo istraživanje je ukazalo na važnost smještaja masnoga tkiva više nego njegove ukupne količine. Dokazano je da je masno tkivo perikarda jače povezano sa prevalencijom FA, nego masno tkivo toraksa i abdomena (73). 2010. godine objavljeno istraživanje Chekakiea i suradnika pokazalo je da svaki

porast volumena masnog tkiva u perikardu za 10 ml vodi povećanju šanse za dobitak FA 13% (74). Wong i suradnici ne samo da su dokazali da povećana količina masnoga tkiva u perikardu utječe na težinu i ozbiljnost FA nego su također došli do zaključka da sa rastom količine masnoga tkiva u perikardu rastu i šanse za rekurentnom AF nakon kateterske ablacije (75). Iako je većinom istraživani utjecaj masnoga tkiva cijeloga perikarada, smatra se da bi peritrijalno masno tkivo mogao biti važniji prediktor u nastanku FA (76). Upravo je to u svom istraživanju potkrijepio Girerd uočivši jaču povezanost faktora upale i debljine masnoga tkiva smještenog peritrijalno. Korelacija faktora upale i masnog tkiva smještenog oko ventrikula i interventrikularno nije uočena (77).

Upala je još jedan čimbenik rizika za nastanak FA. Pojavnost FA uočena je kod upalnih stanja kao što su perikarditis, miokarditis (78) i stanja nakon operacije srca (79). Tako je i pretilost kao stanje upalnog zbijanja mogući okidač FA. Masno tkivo se ponaša kao parakrini organ koji izlučuje upalne citokine. Adipocitokini koji se u pretilih osoba pojačano luče izazivaju upalu i posljedično ožiljkavanje srčanog mišića (66). Tako su u nekim studijama u kojima su ispitanici bolovali od FA nađene ožiljkaste promjene u području atrijskih komora.(80) Mnoga istraživanja bila su usmjerena na dokaz povezanosti adiponektina i leptina sa FA pa je tako na životinjskim modelima uočeno da leptin ima ulogu u ožiljkavanju atrijskih komora i posljedično nastanku FA (81). Za adiponektin je poznato da je protektivan faktor u upali potaknutoj pretjeranim odlaganjem masnoga tkiva. Istraživanja u vezi adiponektina su dala oprečne rezultate. Macheret i suradnici su u studiji koja je trajala 11,4 godina dokazali nezavisnu povezanost povećane razine adiponektina i incidencije FA. Studija je uključivala 3190 ispitanika starijih od 65 godina (82). I dok Macheret dokazuje povezanost povećane razine adiponektina i FA, s druge strane Carnevale sa suradnicima dokazuje obrnuto.

U njegovom istraživanju pronađene su niske razine adiponektina u plazmi pacijenata sa FA, što bi stvarno moglo ukazivati da njegove povećane razine imaju protektivnu ulogu u upali (83). Još jednom upalnom parametru dokazana je uloga u nastanku FA. Tako su Girerd i suradnici u Kanadi uočili da povećane razine CRP-a zajedno sa povećanim opsegom struka kao antropometrijskom mjerom vodi povećanom riziku za nastanak postoperativne atrijske fibrilacije nakon ugradnje aortokoronarne prenosnice (65). Istraživanje koje je provedeno na životinjskim modelima je potkrijepilo sve dosad spomenute činjenice. Životinje koje su bile podvrgnute visokokaloričnoj dijeti i koje su značajno dobile na težini razvile su FA sa značajnim remodeliranjem srca. U njih je uočeno povećanje atrijske mase, mase oba ventrikula te nalaz masnog tkiva u području perikarda. Histološki su nađeni znakovi upale, intersticijska fibroza te infiltracija miokarda masnim stanicama. S druge strane u životinja kod kojih je došlo do smanjenja tjelesne težine uočeno je poboljšanje elektrofiziološke provodljivosti, poboljšanja strukture srca i histologije (84). Jedno istraživanje je osim ukupnog gubitka tjelesne težine uzelo u obzir i fluktuaciju gubitka tjelesne težine, odnosno brzinu kojom se težina gubila između mjerenja. Ispitanici koji su izgubili >10% tjelesne mase su imali šest puta veću šansu da ne obole od aritmije za razliku od onih koji su izgubili < 3% tjelesne težine. S druge strane, ispitanici koji su imali fluktuacije tjelesne težine > 5 % su imali puno veći rizik za pojavu rekurentne FA nego oni čija je fluktuacija iznosila < 2%. Iz ovoga se može zaključiti da nastanku FA pogoduje velika tjelesna težina i velike fluktuacije u gubitku težine (85).

Istraživanja ne samo da su povezala pretilost sa incidencijom i rekurentnošću FA, nego su dokazala da pretilost utječe i na progresiju paroksizmalne FA u permanentnu FA. Tsang je sa svojim suradnicima u istraživanje uključio 3248 ispitanika koji su imali paroksizmalnu FA. Kroz medijan praćenja od 5,1 godinu 557

ispitanika razvilo je permanentnu FA. Nakon isključivanja drugih rizičnih čimbenika FA kao što su dob i spol, ITM se pokazao kao nezavisan faktor u nastanku permanentne FA (86). Grunvold i suradnici provode istraživanje sa 7 169 ispitanika sa novonastalim DM 2 i proučavaju utjecaj promjene tjelesne težine na razvitak FA. Istraživanje je trajalo 4.6 godina i u tom razdoblju 287 ispitanika je razvilo FA. Oni ispitanici sa prekomjernom tjelesnom težinom i pretili imali su 2 do 3 puta veći rizik za nastanak FA za razliku od onih sa normalnom tjelesnom težinom. Također je uočeno da ne tako značajan dobitak tjelesne težine nakon novo dijagnosticiranog DM 2 vodi povećanom riziku za nastanak FA (87). Iz svih dosadašnjih istraživanja možemo zaključiti da pretilost kao komponenta metaboličkog sindroma ima najveću ulogu u nastanku FA. Pretilost povećava rizik za nastanak rekurentne FA nakon elektrokardioverzije kao i progresiju paroksizmalne FA u permanentnu (33). Iako je puno studija provedeno koje su istraživale utjecaj ITM na prognozu FA, rezultati i dalje ostaju kontroverzni. Do sada su bile poznate činjenice da je povećan ITM vezan za nastanak FA, a da FA vodi raznim komplikacijama kao što su tromboembolijski incidenti i smrt od drugih kardiovaskularnih bolesti. Metaanaliza koja je objavljena 2016.godine nastojala je procijeniti povezanost ITM sa posljedicama FA kao što su moždani udar zbog embolizacije i smrti od kardiovaskularnih bolesti. Obuhvaćala je devet studija sa ukupno 49 364 sudionika. U studiji je zaključeno da su osobe sa FA te ITM koji je odgovarao statusu pothranjenosti imale veći rizik za nastanak moždanog udara i smrt od kardiovaskularnih bolesti. Naprotiv, u osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih nije nađena povezanost velikog ITM sa nastankom tih incidenata, štoviše, i relativni rizik je bio puno niži nego u osoba sa normalnom tjelesnom težinom (ITM <25) (88).

5. NAŠA ISKUSTVA

Zbog neadekvatnog odgovora o utjecaju tjelesne težine na srce proveli smo istraživanje na KBC Rebro na Klinici za bolesti srca i krvnih žila kako bismo istražili kako gubitak tjelesne težine utječe na kardiovaskularne rizične faktore, strukturalno i funkcionalno remodeliranje srca.

U istraživanje smo uključili 79 pretilih ispitanika (ukupno 52 žene i 27 muškaraca), prosječne dobi 57 godina (raspon od 36 do 68). U kontrolnoj skupini bilo je 37 bolesnika, a 42 bolesnika bila su podvrgnuta intenzivnom programu mršavljenja – strukturiranom i vođenom, poznatom kao «Škola mršavljenja». Svi su bolesnici praćeni ambulantno putem kardiološke poliklinike tijekom 12 mjeseci, u 3-mjesečnim intervalima. Svim je ispitanicima predloženo unaprjeđenje životnog stila i prehrambenih navika, te im je na početku i tijekom praćenja, kao i na kraju perioda od 12 mjeseci učinjena analiza kardiovaskularnih rizika, ehokardiografija, ergometrija, Holter EKG-a i 24-satno mjerenje krvnog tlaka.

Rezultati naših istraživanja pokazali su statistički značajno poboljšanje volumena lijevoga i desnoga atrija, smanjenu masu ventrikula, smanjenje sistoličkog tlaka i poboljšane rezultate ergometrije. Inzulinska rezistencija, mjerena HOMA metodom, također se poboljšala sa značajnim padom upalnog CRP markera. Rezultati holter EKG-a pokazali su značajno smanjenje epizoda FA i SVES. Broj SVES ukupno za sve pretile je iznosio 428.8 ± 86 (raspon 52-1032) na početku liječenja, a na kraju liječenja 279.2 ± 47 (22-877, $p < 0.001$) bez obzira na način mršavljenja. Prosječan broj paroksizama FA kod svih bolesnika (duljih od 30 sekundi) evidentiranih u Holteru bio je 86,6 (25 – 103), a nakon mršavljenja je iznosio 19,2 (12 – 57, $p < 0,001$) (*tablica 2*).

TABLICA 2: Prikaz rezultata sa KBC Rebro, Klinika za bolest srca i krvnih žila

	Početno mjerenje		Mjerenje nakon 12 mjeseci		P vrijednost
	Kontrola (n=37)	Škola mršavljenja (n=42)	Kontrola	Škola mršavljenja	
Tjelesna težina, kg	103±14	101±12	99±15	87±13	<0,001
ITM, kg/m ²	37±9	36±10	36±10	33±5	<0,001
Volumen lijevog atrija, ml	109±25	105±19	109±25	96±11	<0,001
Volumen desnog atrija, ml	97±19	99±9	97±19	86±14	<0,001
Masa ventrikula, g	138±38	138±28	139±37	123±23	<0,001
Sistolički tlak, mmHg	135±19	134±13	133±17	129±12	<0,001
MET	7,1±1,1	7,0±1,2	7,0±1,0	8,4±1,0	<0,001
HOMA	8±3	10±4	5±3	4±3	0,006
CRP	2,4±1,3	2,3±1,8	1,7±1,1	1,3±0,9	0,001
Broj ES	428,8±86 (raspon 52-1032)		279,2±47 (raspon 22-877)		<0,001
Broj paroksizama FA	86,6 (raspon 25-103)		19,2 (raspon 12-57)		<0,001

ITM- indeks tjelesne mase

HOMA- „homeostasis model assessment“

MET-1 MET- ekvivalent 3.5 mL/min/kg tjelesne težine

CRP – C-reaktivni protein

ES – broj ekstrasistola

FA- broj paroksizama FA iz „Holter-EKG-a“ duljih od 30 sekund

Možemo zaključiti da strukturni plan gubitka tjelesne težine smanjuje kardiometabolički rizik, a sa time i inzulinsku rezistenciju te upalne procese u organizmu za koje se vjeruje da su okidač za nastanak FA. Zabilježeno je značajno smanjenje u volumenu srca i krvnoga tlaka. Smanjena aritmogenost i epizode ventrikuskih ekstrasistola mogu se pripisati strukturalnom i električnom remodeliranju srca.

6. ZAKLJUČAK

Točan mehanizam utjecaja pretilosti na nastanak FA je sve jasniji, ali još uvijek nije dovoljno istražen. Nakon svih ovih istraživanja zapravo se pitamo od kuda tolika heterogenost u rezultatima i zašto neka klinička ispitivanja ne prate pozitivne rezultate dobivene na animalnim modelima. Od studije do studije postoji razlika u dobi ispitanika, razdoblju praćenja, tipu FA, komorbiditetima ispitanika te kvaliteti praćenja. Do sada je uočeno da neka istraživanja potvrđuju hipotezu da debljina utječe na pojavnost FA, dok ju druga opovrgavaju. Iako je puno više istraživanja koji tu tezu potvrđuju. Tako je Europsko kardiološko društvo u svojim smjernicama 2016. godine preporučilo edukaciju pacijenata o promjeni životnog stila i bavljenju fizičkom aktivnošću u svrhu redukcije tjelesne težine (89). Sve je veći interes za ovim područjem jer je pobol od kardiovaskularnih bolesti u porastu. Činjenica je da smanjenje tjelesne mase povoljno utječe na redukciju FA kao i na ostale komponente kao što su tlak, razina glukoze u krvi i smanjenje upalnih parametara. Upravo je ovu tezu potkrijepilo i naše istraživanje te nam omogućilo bolje razumijevanje o povezanosti pretilosti i FA. Naši rezultati su nas ohrabрили da i dalje educiramo svoje pacijente i savjetujemo ih da mijenjaju svoj životni stil, da se više bave fizičkom aktivnosti i bolje paze na prehranu.

7. ZAHVALA

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Martini Lovrić Benčić koj mi je omogućila svu potrebnu opremu i pomogla svojim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada, i što je uvijek imala strpljenja i vremena za moje brojne upite.

Želim zahvaliti svim svojim prijateljima i obitelji, koji su uvijek bili uz mene i bez kojih cijeli ovaj tijek mog studiranja ne bi prošao tako lako i zabavno. I na kraju, najveću zaslugu za ono što sam postigla pripisujem svojim roditeljima, koji su uvijek bili uz mene, bez obzira da li se radilo o teškim ili sretnim trenucima i bez kojih sve ovo što sam dosad postigla ne bi bilo moguće.

Velika HVALA svima!

8. LITERATURA

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1197-209
2. Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B., and Levy, D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98: 946–952
3. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Benjamin, E.J., and Levy, D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 2N–9N
4. Rosamond W, Flegal K, Furie K i sur. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2008;117:e25–146. Erratum in: *Circulation* 2010;122:e10.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP i sur. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i sur. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
7. Lovrić-Benčić M. Fibrilacija atrija- najčešća postojana aritmija. *Medicus*, Vol.25 No.2 *Kardiologija danas*. 2016;str.167-176
8. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO consultation on obesity, 1997 (technical report series no. 894).
9. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation. Geneva, 2008

10. The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan: New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002;66:987-992.
11. Xi B, Liang Y, He T, Reilly KH, Hu Y, Wang Q, et al: Secular trends in the prevalence of general and abdominal obesity among Chinese adults, 1993-2009. *Obes Rev* 2012;13:287-296.
12. --Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E (April 2007). "2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children summary". *CMAJ (Practice Guideline, Review)*. 176 (8): S1–13.
13. Bleich S, Cutler D, Murray C, Adams A (2008). "Why is the developed world obese?". *Annu Rev Public Health (Research Support)*. 29: 273–95.
14. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, Ruden D, Pietrobelli A, Barger JL, Fontaine KR, Wang C, Aronne LJ, Wright SM, Baskin M, Dhurandhar NV, Lijoi MC, Grilo CM, DeLuca M, Westfall AO, Allison DB (2006). "Putative contributors to the secular increase in obesity: Exploring the roads less traveled". *Int J Obes (Lond) (Review)*. 30 (11): 1585–94.
15. Kragelund, C., Hassager, C., Hildebrandt, P., Torp-Pedersen, C., and Kober, L. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 123–131.
16. Kenchaiah, S., Evans, J.C., Levy, D. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 305–313.
17. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija-udžbenik*. 12. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. poglavlje 9. 101-113.
18. Neeland, I.J., Gupta, S., Ayers, C.R. et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 800–807.

19. Rocha V.Z., Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat. Rev. Nat Rev Cardiol.* 2009 Jun;6(6):399-409.
20. Van Gaal, L.F., Mertens, I.L., and De Block, C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006; 444: 875–880
21. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija-udžbenik.12.*Zagreb: Medicinska naklada;2012.poglavlje 78. 939-954.
22. schenk S.,Saber, M. & Olefsky, J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.*118, 2992–3002 (2008)
23. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006; 444: 881–887.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195–2207.
25. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15: 173–178.
26. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Jan-Feb;56(4):369-81.
27. Seidell JC, Halberstadt J, Noordam H, Niemer S: An integrated health care standard for the management and prevention of obesity in The Netherlands. *Fam Pract* 2012; 29(suppl 1):i153–i156.
28. Rajagopalan, N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *J Postgrad Med.* 2011; 57: 168–175.

29. Linz, D., Schotten, U., Neuberger, H.R., Böhm, M., and Wirth, K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1436–1443.
30. Monahan, K., Brewster, J., Wang, L. et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 369–372.
31. Ettinger, P.O., Wu, C.F., De La Cruz, C., Weisse, A.B., Ahmed, S.S., and Regan, T.J. Arrhythmias and the “Holiday Heart”: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978; 95: 555–562.
32. Menz, V., Grimm, W., Hoffmann, J., and Maisch, B. Alcohol and rhythm disturbance: the holiday heart syndrome. *Herz*. 1996; 21: 227–231.
33. Menzes AR., Lavie CJ., DiNicolantonio JJ., O'Keefe J., Morin DP., Khatib S. i sur. Atrial Fibrillation in the 21st Century: A Current Understanding of Risk Factors and Primary Prevention Strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):394-409
34. Mont, L., Tamborero, D., Elosua, R. et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace*. 2008; 10: 15–20.
35. Molina, L., Mont, L., Marrugat, J. et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace*. 2008; 10: 618–623.
36. Link, M.S., Homoud, M.K., Wang, P.J., and Estes, N.A. III. Cardiac arrhythmias in the athlete: the evolving role of electrophysiology. *Curr Sports Med Rep*. 2002; 1: 75–85.

37. Karjalainen, J., Kujala, U.M., Kaprio, J., Sarna, S., and Viitasalo, M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998; 316: 1784–1785.
38. Wang, L., Manson, J.E., Buring, J.E., Lee, I.M., and Sesso, H.D. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*. 2008; 51: 1073–1079.
39. Lee, J.H., Gadi, R., Spertus, J.A., Tang, F., and O'Keefe, J.H. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1636–1638.
40. Smith, M.B., May, H.T., Blair, T.L. et al. Vitamin D excess is significantly associated with risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2011; 124: A14699
41. Abed HS, Wittert GA, Leong DP i sur. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–60.
42. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S i sur. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*.2013;128:2192–201.
43. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230–46.
44. Gutierrez C., Blanchard DG. Atrial Fibrillation: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*.2011 Jan 1;83 (1):61-68.
45. January CT, Wann LS, Alpert JS i sur. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071–104.
46. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*.2016;pii:ehw210.
47. Rosiak, M., Dziuba, M., Chudzik, M. et al. Risk factors for atrial fibrillation: not always severe heart disease, not always so “lonely.”. *Cardiol J*. 2010; 17: 437–442.
48. Schnabel, R.B. Can we predict the occurrence of atrial fibrillation?. *Clin Cardiol*. 2012; 35: 5–9.
49. Fox, C.S., Parise, H., D'Agostino, R.B. Sr et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004; 291: 2851–2855.
50. Parvez, B. and Darbar, D. The “missing” link in atrial fibrillation heritability. *J Electrocardiol*. 2011; 44: 641–644.
51. Lubitz, S.A., Ozcan, C., Magnani, J.W., Käåb, S., Benjamin, E.J., and Ellinor, P.T. Genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 291–299.
- 52.— Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm

Association and the Heart Rhythm Society [published correction appears in Circulation. 2007;116(6):e138]. Circulation. 2006;114(7):e257–e354.

53. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347(23):1834–1840.
54. Carlsson J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol. 2003;41(10):1690–1696.
55. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation [published correction appears in N Engl J Med. 2009;360(23):2487]. N Engl J Med. 2009;360(7):668–678.
56. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2009;54(12):1089–1095.
57. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published correction appears in Arch Intern Med. 1994;154(19):2254]. Arch Intern Med. 1994;154(13):1449–1457.
58. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med. 1997;157(11):1237–1240.
59. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2004; 292: 2471– 2477.

60. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM., Cook NR., Koplan BA, Manson JE, Buring JE, Albert CM. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2319– 2327.
61. Wong C, Sun M, Mahajan R, Pathak R, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan A, Rangnekar G, Roberts-Thomson K, Lau D, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative and post ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol* 2015; 1: 139– 152.
62. Sumeray M, Steiner M, Sutton P, Treasure T. Age and obesity as risk factors in perioperative atrial fibrillation. *Lancet* 1988; 2:448
63. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005; 112: 3247– 3255.
64. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Despres JP, O'Hara G, Champagne J, Philippon F, Daleau P, Voisine P, Mathieu P. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116: I213– I219.
65. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, Daleau P, Voisine P, O'Hara G, Despres JP, Mathieu P. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated c-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 1270– 1278.
66. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H and Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1565-72.

67. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89(2):724.
68. Cil H, Bulur S, Türker Y et al. Impact of body mass index on left ventricular diastolic dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013; 7: 43–50.
69. Russo C., Jin Z., Homma S. et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1368-1374.
70. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-1644.
71. Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, Munger TM, Oh JK, Monahan KH, Haroldson JM, Hodge DO, Herges RM, Hammill SC, Packer DL. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:724–732.
72. Reant P, Lafitte S, Jais P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, Pillois X, Clementy J, Haissaguerre M, Roudaut R. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:2896–2903.
73. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, Wang TJ, Schnabel RB, Vasan RS, Fox CS, Benjamin EJ. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the framingham heart study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:345–350.

74. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:784–8
75. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittert GA, Abhayaratna WP, Worthley SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745–1751.
76. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:230–6.
77. Girerd N, Scridon A, Bessiere F, Chauveau S, Geloën A, Bousset L, et al. Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation. *PLoS One*. 2013;8:e77167
78. Morgera T, Di Lenarda A, Dreass L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J*. 1992;124:455–67.
79. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: post-surgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96:3542–8.
80. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Sparks PB, Morton JB, Kalman JM. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:232–238

81. Fukui A, Takahashi N, Nakada C, Masaki T, Kume O, Shinohara T, Teshima Y, Hara M, Saikawa T. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:402–409.
82. Macheret F, Bartz TM, Djousse L, Ix JH, Mukamal KJ, Zieman SJ, Siscovick DS, Tracy RP, Heckbert SR, Psaty BM, Kizer JR. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart* 2015; 101:1368–1374.
83. Carnevale R, Pastori D, Peruzzi M, De Falco E, Chimenti I, Biondi-Zoccai G, et al. Total adiponectin is inversely associated with platelet activation and CHA2DS2-VASc score in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:908901, 6 pages
84. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1–11.
85. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Longterm effect of goal directed weight management in an atrial fibrillation cohort: along-term follow-up study (legacy study). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159–2169,
86. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J.* 2008; 29(18):2227-2233.

87. Grunvold I, Bodegard J, Nilsson PM, Svennblad B, Johansson G, Östgren CJ et al. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes;an observational study. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14:5
88. Wengen Zhu, Rong Wan, Fuwei Liu, Jinzhu Hu, Lin Huang, Juxiang Li et al. Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep; 5(9): e004006.
89. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.12.1991. u Zagrebu. Osnovnu školu završila sam u Zagrebu. 2006. godine upisala sam IX. Gimnaziju u Zagrebu, opći smjer. Tijekom svoga obrazovanja u srednjoj školu razvila sam interes za biomedicinsko područje i svoje daljnje obrazovanje željela nastaviti na Medicinskom fakultetu. Nakon završetka škole i položene Državne mature, 2010. godine upisala sam medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Imam interes za sva područja medicine, a svoje daljnje obrazovanje bih htjela nastaviti kao liječnik obiteljske medicine.

Aktivno govorim i pišem engleski jezik.