

## PROFILY VYBRANÝCH BIOMARKEROV V SKUPINE SLOVENSKÝCH PACIENTOV VO VZŤAHU K ATRIÁLNEJ FIBRILÁCII

Michaela Zigová, Eva Petrejčiková, Marta Mydlárová Blaščáková, Iveta Boroňová, Jarmila Bernasovská

Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta humanitných a prírodných vied, Katedra biológie, Ul. 17. novembra č.1, 080 01, Prešov, Slovensko, e-mail: michaela.zigova@unipo.sk

**Abstract:** *Profiles of selected biomarkers in the group of Slovak patients in relation to atrial fibrillation.* Atrial fibrillation (AF) is a highly heterogeneous heart rhythm condition with a negative socio-economic impact. Atrial fibrillation is a specific arrhythmia with several forms and there is lack of information about biomarkers suitable for the proper recognition of disease subtypes and management of specific groups of patients. The aim of this study was to confirm the difference of patient biomarker profiles in a group of 53 Slovak patients with different phenotypes in relation to AF (patients with AF vs. patients without AF; patients with AF vs. AF patients with associated cardiomyopathy vs. patients with cardiomyopathy) using statistical analysis (Student's t-test, ANOVA analysis connected with post-hoc Tukey test). Our analyses confirmed statistically significant differences in the mean values of several biomarkers not only at the level of different phenotypes in relation to AF, but also at intersexual level. These results may help to specify a set of biomarkers related to specific subtypes of AF, and they may be the evidence of the need for an individual approach to AF patients.

**Key words:** arrhythmia, cardiomyopathy, clinical heterogeneity, gender differences, reference range, individual approach, Central Europe

### Úvod

Atriálna fibrilácia (AF) je typ arytmie, ktorú sprevádza rýchla a nekoordinovaná akcia srdca. Ide o patologický stav s nepriaznivou prognózou, spojený so zvyšujúcim sa rizikom morbidity, hospitalizácií a úmrtnosti najmä v postindustriálnych krajinách. Zdravotné komplikácie asociované s AF významne ovplyvňujú kvalitu života pacienta (Hindricks et al. 2021, Yeung et al. 2019). Prevalencia AF má rastúci trend pre kardiovaskulárne starnutie svetovej populácie (Schnabel et al. 2009). Pacienti s AF sú značne heterogénni, a to nielen z klinického hľadiska. Atriálna fibrilácia je špecifická arytmia s niekoľkými formami. Táto heterogenita môže byť podmienená niekoľkými faktormi, vrátane faktorov environmentálnych, intersexuálnych, etnických či sociokultúrnych (Barlocco a Olivotto 2016). Poruchy srdcového rytmu hrajú kľúčovú úlohu v patogenéze mnohých kardiovaskulárnych komplikácií, vrátane kardiomyopatií, a často komplikujú priebeh ochorenia. Poškodenie kardiomyocytov pri kardiomyopatiách ovplyvňuje srdcové funkcie vrátane srdcového rytmu (Yeung et al. 2019, Patten et al. 2018). Spoločnou črtou fibrilácie predsiení a kardiomyopatií je potenciálna progresia do srdcového zlyhávania, ktoré vo všeobecnosti predstavuje najzávažnejšiu komplikáciu súvisiacu s nárastom hospitalizácií a úmrtí z kardiovaskulárnych príčin (Santema et al. 2018, Qin et al. 2019). Doposiaľ neexistuje univerzálny biomarker, ktorý by umožnil rýchly a efektívny skrining, diagnostiku alebo stanovenie prognózy, resp. terapeutických prístupov u týchto pacientov (Ardhianto a Yuniadi 2019). Odporúčania kardiologických spoločností na národnej resp. medzinárodnej koncipované pre konkrétne patológie často nezohľadňujú etnické, intersexuálne a sociokultúrne aspekty (Hindricks et al. 2021, Barlocco a Olivotto 2016). Cieľom tejto štúdie bolo poukázať na heterogenitu profilov biomarkerov u pacientov s rôznymi fenotypmi vo vzťahu k AF a

nutnosť individualizácie prístupu k pacientom s AF alebo k pacientom s podozrením na rozvoj komplikácií spojených s AF.

### Súbor a metódy

Výskumný súbor štúdie tvorili pacienti vybraní z anonymnej databázy pracoviska Katedry biológie PU v Prešove, ktorá sa priebežne dopĺňa v súvislosti s výskumnými aktivitami pracoviska. Všetci pacienti súhlasili s anonymným spracovaním ich klinických údajov, postupy a metódy použité pri realizácii štúdie boli v súlade s etickými štandardmi inštitucionálnej etickej komisie a Helsinskej deklarácie z roku 1964 a jej neskorších dodatkov.

Kritériom zaradenia do súboru bola diagnóza (atriálna fibrilácia, atriálna fibrilácia pridružená s kardiomyopatiou, kardiomyopatia) a kompletné údaje, ktoré boli predmetom nášho záujmu. Konečný výberový súbor pozostával z 53 pacientov (priemerný vek  $61,56 \pm 14,44$  rokov) oboch pohlaví (36 mužov a 17 žien). Z databázy boli k príslušným pacientom vyfiltrované údaje o veku, pohlaví, telesnej výške, telesnej hmotnosti, krvnom tlaku a tepovej frekvencii, ako aj údaje o 15 biochemických markeroch a EKG markeroch (QRS a QT interval, ejekčná frakcia ľavej komory - *EFLV*). Z biochemických markerov sa posudzovali glukóza – *S-Glu*, močovina – *S-Urea*, kreatinín – *S-Krea*, hepatálne indikátory (bilirubín – *S-Bil*, aspartátaminotransferáza – *S-AST*, alaninaminotransferáza – *S-ALT*, gama-glutamyltransferáza – *S-GMT*, alkalická fosfatáza – *S-ALP*), lipidové parametre (celkový cholesterol – *S-CHOL*, LDL cholesterol - *LDLc*, HDL cholesterol – *HDLc*, triacylglyceroly – *TAG*), minerálne prvky (sodík – *S-Na*, draslík – *S-K*, chloridy – *S-Cl*).

Po vstupnej filtrácii údajov boli pacienti relevantní pre túto štúdiu najskôr dvojnásobne rozdelení podľa fenotypu a následne aj podľa pohlavia. V prvom rozdelení podľa fenotypu bola rozlíšená skupina s AF (37 pacientov) a skupina bez AF (16 pacientov). Na štatistické analýzy sa použili voľne dostupné online štatistické softvéry (<https://www.socscistatistics.com/tests/>). Normálne rozdelenie vyselektovaných dát sa potvrdilo Kolmogorovovým-Smirnovým testom normality. Analyzované hodnoty biomarkerov sa porovnali pomocou Studentovho t-testu. Po druhom rozdelení podľa fenotypu sme vyseletovali skupinu AF (pacienti s novozistenou diagnózou atriálnej fibrilácie; 25 pacientov), AF+KMP (pacienti s atriálnou fibriláciou pridruženou kardiomyopatiou; 12 pacientov) a KMP (pacienti s kardiomyopatiou bez AF; 16 pacientov). Analyzované biomarkery sa porovnali pomocou ANOVA analýzy spojenej s post hoc Tukeyho testom. Výsledky štatistických testov s  $p < 0,05$  sa pokladali za štatisticky významné. Na posúdenie rizikovosti priemerných hodnôt biochemických markerov poslúžila tabuľka „Referenčné hodnoty vybraných laboratórnych parametrov pre zdravých dospelých (2020)“, dostupná online ([https://www.jfmed.uniba.sk/fileadmin/jlf/Pracoviska/ustav-lekarskej-biochemie/2.\\_Rocnik\\_VL/SK/Referencne\\_hodnoty\\_2020.pdf](https://www.jfmed.uniba.sk/fileadmin/jlf/Pracoviska/ustav-lekarskej-biochemie/2._Rocnik_VL/SK/Referencne_hodnoty_2020.pdf)).

### Výsledky a diskusia

Táto štúdia prináša pohľad na profily vybraných biomarkerov u 53 slovenských pacientov ( $61,56 \pm 14,44$  rokov) s rôznymi fenotypmi vo vzťahu k AF. Zámerom štúdie bolo potvrdiť heterogenitu profilov biomarkerov u pacientov vo vzťahu k tejto arytmií. Jedným zo spoločných znakov patologických fenotypov, ktoré boli predmetom nášho záujmu, je potenciálna progresia do srdcového zlyhávania. Včasný stanovenie jeho rizika je v klinickej praxi výzvou pričom potenciálnym prediktorom progresie ochorenia môže byť profil biomarkerov a jeho zmeny v čase (Hindricks et al. 2021, Santema et al. 2018, Ardhiyanto a Yuniadi 2019).

Primárne sme výskumný súbor (53 pacientov) rozdelili do dvoch skupín (skupina s AF, 37 pacientov a skupina bez AF, 16 pacientov). Porovnaním priemerných hodnôt profilov vybraných biomarkerov medzi týmito skupinami sme potvrdili štatisticky významné rozdiely v parametri vek ( $t = 3,88$ ;  $p = 0,0002$ ), biochemickom markeri S-Urea ( $t = 2,04$ ;  $p = 0,0231$ ), S-AST ( $t = -3,42$ ;  $p = 0,0006$ ), S-ALT ( $t = -2,80$ ;  $p = 0,0036$ ), S-GMT ( $t = -2,10$ ;  $p = 0,0205$ ), S-Cl ( $t = -1,68$ ;  $p = 0,0498$ ) a EKG parametri EFLV ( $t = 4,68$ ;  $p = 0,0000$ ).

Santema et al. (2018) vo svojej štúdií porovnávali profily 92 kardiálnych biomarkerov u pacientov s AF a pacientov so sínusovým srdcovým rytmom. Signifikantné rozdiely medzi skupinami zaznamenali napríklad vo veku, pohlaví, diastolickom krvnom tlaku a srdcovom rytme.

Z biochemických markerov potvrdili signifikantný rozdiel okrem iného aj v hodnotách markeru kreatinín ( $< 0,001$ ). Môžeme teda konštatovať, že každý z analyzovaných biomarkerov, alebo markerov analyzovaných v iných štúdiách, môže zohrávať potenciálnu úlohu v patogeneze AF.

Ďalšie naše analýzy vychádzali z rozdelenia pacientov na základe diagnózy (AF, AF+KMP, KMP). Priemerné hodnoty analyzovaných biomarkerov sa v jednotlivých skupinách líšili. Výsledky ANOVA analýzy poukázali na štatisticky signifikantné rozdiely medzi všetkými tromi skupinami pacientov vo veku, systolickom krvnom tlaku, hladinách hepatálnych indikátorov S-AST, S-ALT, v hladinách S-Na a v EKG parametri EFLV (tab. 1).

Z hľadiska porovnania priemerných hodnôt 15 biochemických markerov s odporúčanými referenčnými hodnotami sme hodnoty mimo referenčného rozsahu potvrdili v 20 % markerov (S-Urea, S-GMT, S-Cl) v skupine AF, v 33,33 % markerov (S-Glu, S-Krea, S-Cl, S-HDLc, S-TAG) v skupine AF+KMP a v 26,67 % markerov (S-Glu, S-Krea, S-GMT, S-HDLc) v skupine KMP.

Viacere štúdie poukazujú na význam stanovenia resp. dlhodobého sledovania alterácií vybraných markerov, ktoré boli predmetom tejto štúdie. Napríklad zmeny hladín glukózy v sére môžu byť zodpovedné za EKG zmeny u pacientov s diagnózou AF (Celebi et al. 2011). Zaujímavým indikátorom závažnosti zdravotného stavu môžu byť aj hodnoty hepatálnych markerov, najmä pomer AST/ALT, na základe ktorého možno predikovať závažnosť chronického srdcového zlyhania so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (Ewid et al. 2020). Li et al. (2018) vo svojej štúdií dospeli k zaujímavému záveru, že hypolipoproteínémia, súvisiaca so zníženými hladinami predovšetkým LDL a HDL cholesterolu, môže zvýšiť pravdepodobnosť, že sa u pacienta vyvinie AF. Nižšie hodnoty HDL cholesterolu boli potvrdené aj v tejto štúdií v skupine AF+KMP (muži aj ženy) aj v skupine KMP (ženy). Dôraz sa kladie aj na sledovanie alterácií v hladinách krvného tlaku obzvlášť u osôb s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ktoré môžu prispieť k nárastu nových epizód AF (Lee et al. 2020). Dôležitým indikátorom závažnosti zdravotného stavu sú EKG charakteristiky, pretože reflektujú štrukturálne a funkčné zmeny srdca (Aeschbacher et al. 2018).

Vzhľadom na to, že existujú intersexuálne rozdiely u pacientov s AF na viacerých úrovniach vrátane terapie, doplnili sme tieto analýzy o rozdiely vzhľadom na pohlavie (Westerman a Wenger 2019). Najskôr sme porovnávali profily mužov a žien v rámci jednotlivých skupín. V skupine AF sa priemerné hodnoty vybraných markerov medzi mužmi a ženami signifikantne líšili len v prípade telesnej výšky a S-ALP ( $t = 4,45$ ;  $p = 0,0001$  a  $t = -2,20$ ;  $p = 0,0192$ ) s vyššími hodnotami u žien. V skupine AF+KMP sa priemerné hodnoty vybraných markerov medzi mužmi a ženami signifikantne líšili vo veku ( $t = -2,23$ ;  $p = 0,0246$ ), telesnej výške ( $t = 4,26$ ;  $p = 0,0008$ ) a biochemických markeroch S-Glu a S-Urea ( $t = -2,44$ ;  $p = 0,0174$  a  $t = -2,30$ ;  $p = 0,0221$ ). V skupine KMP sa priemerné hodnoty vybraných markerov medzi mužmi a ženami signifikantne líšili vo veku ( $t = -2,90$ ;  $p = 0,0059$ ), telesnej výške ( $t = 2,98$ ;  $p = 0,0050$ ), zastúpení S-Na ( $t = -2,29$ ;  $p = 0,0190$ ) a v hladinách HDLc ( $t = -1,83$ ;  $p = 0,0441$ ). Vo všetkých biomarkeroch okrem telesnej výšky sa u žien zaznamenali vyššie priemerné hodnoty v porovnaní s mužmi. Štúdie potvrdzujú, že ženy sú vo vzťahu k AF viac symptomatické, čo môže súvisieť aj s vyšším vekom nástupu AF a postmenopauzálnym statusom (Shteinshnaider et al. 2012).

Tab. 1: Profily vybraných markerov výskumného súboru

Table 2: Profiles of selected markers of the study group

Marker / Skupina	AF		AF+KMP		KMP		p
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
Vek (roky)	70,76	9,11	60,00	13,67	52,75	13,03	<0,001
TV (cm)	169,28	8,73	171,00	5,03	168,81	6,81	NS
TH (kg)	91,96	21,85	82,92	10,99	84,50	16,27	NS
sTK (mmHg)	137,96	19,63	121,92	15,93	125,19	18,32	<0,05
dTK (mmHg)	76,44	12,72	76,00	14,06	76,19	12,82	NS
TF (úder/min)	72,64	13,94	74,92	17,57	77,56	18,50	NS
S-Glu (mmol/l)	5,58	1,12	6,66	2,47	6,29	2,00	NS
S-Urea (mmol/l)	7,43	1,78	6,68	2,35	5,68	3,17	NS
S-Krea ( $\mu$ mol/l)	91,27	20,16	90,87	29,38	89,62	43,12	NS
S-Bil ( $\mu$ mol/l)	15,14	5,34	11,76	3,99	13,16	5,75	NS
S-AST ( $\mu$ kat/l)	0,39	0,09	0,38	0,05	0,55	0,26	<0,01
S-ALT ( $\mu$ kat/l)	0,35	0,09	0,43	0,14	0,54	0,29	<0,05
S-GMT ( $\mu$ kat/l)	0,91	0,68	1,17	0,80	1,97	2,55	NS
S-ALP ( $\mu$ kat/l)	1,05	0,22	1,20	0,28	1,15	0,38	NS
S-Na (mmol/l)	141,28	3,19	138,34	3,07	139,76	3,34	<0,05
S-K (mmol/l)	4,38	0,41	4,42	0,50	4,34	0,50	NS
S-Cl (mmol/l)	101,12	3,15	100,82	1,99	102,39	2,24	NS
S-CHOL (mmol/l)	4,47	0,79	4,61	1,18	4,55	1,03	NS
S-HDLc (mmol/l)	1,26	0,29	1,25	0,35	1,17	0,31	NS
S-LDLc (mmol/l)	2,78	0,64	2,76	0,98	2,89	0,91	NS
S-TAG (mmol/l)	1,35	0,69	1,90	1,34	1,42	0,55	NS
QRS (ms)	100,76	10,41	101,50	26,56	108,63	25,49	NS
QT (ms)	399,96	28,18	409,67	66,57	393,27	25,73	NS
EFLV (%)	49,00	7,61	45,04	12,71	33,28	10,92	<0,001

AF – atriálna fibrilácia, AF+KMP – atriálna fibrilácia pridružená kardiomyopatii, dTK – diastolický krvný tlak, EFLV – ejekčná frakcia ľavej komory, KMP – kardiomyopatia, p – p hodnota S-ALP – alkalická fosfatáza, S-ALT – alaninaminotransferáza, S-AST – aspartátaminotransferáza, S-Bil – bilirubín, S-Cl – chloridy, SD – smerodajná odchýlka, S-Glu – glukóza, S-GMT – gama-glutamyltransferáza, S-HDLc – HDL cholesterol, S-CHOL – celkový cholesterol, S-K – draslík, S-Krea – kreatinín, S-LDLc – LDL cholesterol, S-Na – sodík, S-TAG – triacylglyceroly, sTK – systolický tlak krvi, S-Urea – močovina, TF – tepová frekvencia, TH – telesná hmotnosť, TV – telesná výška, QRS – QRS interval, QT – QT interval,  $\bar{x}$  – priemer

AF – atrial fibrillation, AF+KMP – atrial fibrillation accompanied by cardiomyopathy, dTK – diastolic blood pressure, EFLV – left ventricular ejection fraction, KMP – cardiomyopathy, p – p value S-ALP – alkaline phosphatase, S-ALT – alanine aminotransferase, S-AST – aspartate aminotransferase, S-Bil – bilirubin, S-Cl – chlorides, SD – standard deviation, S-Glu – glucosis, S-GMT – gamma-glutamyltransferase, S-HDLc – HDL cholesterol, S-CHOL – total cholesterol, S-K – potassium, S-Krea – creatinine, S-LDLc – LDL cholesterol, S-Na – sodium, S-TAG – triacylglycerols, sTK – systolic blood pressure, S-Urea – urea, TF – heart rate, TH – body weight, TV – body height, QRS – QRS interval, QT – QT interval,  $\bar{x}$  – mean

Následne sa realizovali porovnania v rámci rovnakého pohlavia medzi všetkými tromi skupinami. Analýzy ANOVA doplnené o post hoc Tukeyho test potvrdili štatisticky významné

rozdiely v skupinách mužov v prípade troch biochemických markerov a EKG indikátora EFLV. V skupinách žien sa štatisticky významné rozdiely potvrdili okrem EKG indikátora EFLV u iných biochemických markerov ako u mužov (tab. 2). Porovnanie priemerných hodnôt biochemických indikátorov s ich referenčnými hodnotami poukázalo na najfrekventovanejšie odchýlky od referenčného rozmedzia u mužov zo skupiny AF+KMP (S-Glu, S-Krea, S-Na, S-K, S-Cl a HDLc). U žien sa najfrekventovanejšie odchýlky od referenčného rozmedzia vyskytli s rovnakou frekvenciou v skupine AF+KMP (S-Glu, S-Krea, S-ALP, S-Na, S-K, S-Cl a S-HDLc) aj v skupine (KMP S-Glu, S-Krea, S-GMT, S-Na, S-K, S-Cl a S-HDLc).

Tab. 2: Výsledky post hoc analýzy vzhľadom na pohlavie výskumného súboru

Table 2: Results of a post hoc analysis with respect to the sex of the study group

Pohlavie	Marker	Skupiny	p
Muži + ženy	S-AST (μkat/l)	AF vs. KMP	0,0088
		AF+KMP vs. KMP	0,0206
	S-ALT (μkat/l)	AF vs. KMP	0,0095
	S-Na (mmol/l)	AF vs. AF+KMP	0,0381
Muži	EFLV (%)	AF vs. KMP	0,0000
		AF+KMP vs. KMP	0,0012
	S-Urea (mmol/l)	AF vs. KMP	0,0026
	S-AST (μkat/l)	AF vs. KMP	0,0199
Ženy	S-ALT (μkat/l)	AF+KMP vs. KMP	0,0217
		AF vs. KMP	0,0014
	EFLV (%)	AF vs. KMP	0,0000
		AF+KMP vs. KMP	0,0002
Ženy	S-Glu (mmol/l)	AF vs. KMP	0,0427
		AF+KMP vs. KMP	0,0295
	S-Urea (mmol/l)	AF+KMP vs. KMP	0,0489
	S-Na (mmol/l)	AF+KMP vs. KMP	0,0371
Ženy	EFLV (%)	AF vs. KMP	0,0225

AF – atriálna fibrilácia, AF+KMP – atriálna fibrilácia pridružená kardiomyopatii, EFLV – ejekčná frakcia ľavej komory, KMP – kardiomyopatia, p – p hodnota, S-ALT – alaninaminotransferáza, S-AST – aspartátaminotransferáza, S-Glu – glukóza, S-Na – sodík, S-Urea – močovina

*AF – atrial fibrillation, AF+KMP – atrial fibrillation accompanied by cardiomyopathy, EFLV – left ventricular ejection fraction, KMP – cardiomyopathy, p – p value, S-ALT – alanine aminotransferase, S-AST – aspartate aminotransferase, S-Glu – glucosis, S-Na – sodium, S-Urea – urea*

Intersexuálne rozdiely medzi demografickými, klinickými, EKG a ECHO charakteristikami vo vzťahu k prežívaniu vo svojej štúdií sledovali Shteinshneider et al. (2012). Priemerný vek žien bol signifikantne vyšší v porovnaní s mužmi ( $p = 0,003$ ). Porovnania na úrovni srdcovej frekvencie a krvného tlaku nepotvrdili štatistickú signifikanciu. Z biochemických parametrov sa štatistická významnosť rozdielov potvrdila len v prípade celkového cholesterolu ( $p < 0,001$ ). Hodnoty glukózy a draslíka v sére v skupine žien aj mužov boli zvýšené v porovnaní s referenčnými hodnotami, z ktorých autori vychádzali.

## Záver

Inapriek tomu, že atriálna fibrilácia predstavuje závažný zdravotný problém, dostatočné množstvo informácií o tomto ochorení, jeho podstate, heterogenite a špecifických biomarkeroch ešte stále chýba. Predkladaná štúdia potvrdzuje výsledky iných štúdií o heterogenite pacientov s AF

nielen z klinického hľadiska. Vykonané analýzy potvrdili štatisticky významné rozdiely v priemerných hodnotách niekoľkých biomarkerov na úrovni rôznych fenotypov vo vzťahu k AF (pacienti s AF vs. pacienti bez AF, pacienti AF vs. AF+KMP vs. KMP), ale aj na intersexuálnej úrovni. V závere môžeme konštatovať nevyhnutnosť individuálneho prístupu k pacientom s AF a veríme, že štúdie podobného charakteru s rozsiahlejším výskumným súborom a analýzou širšieho spektra biomarkerov by mohli priniesť cenné informácie v stratégiách skríningu, pri správnej identifikácii rizikových pacientov, stanovení prognózy a v manažmente AF. Nové dáta môžu otvoriť priestor pre vyselektovanie biomarkerov špecifických pre jednotlivé subtypy AF a personalizáciu medicíny vo vzťahu k AF.

### Pod'akovanie

Štúdia sa realizovala s podporou grantu Pfizer Global Medical Grants ID 56862787.

### Literatúra

- AESCHBACHER, S., O'NEAL, W. T., KRISAI, P., LOEHR, L., CHEN, L. Y., ALONSO, A., SOLIMAN, E. Z., CONEN, D., 2018: Relationship between QRS duration and incident atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 266 (2018):84-88. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.03.050.
- ARDHIANTO, P., YUNIADI, Y., 2019: Biomarkers of Atrial Fibrillation: Which One Is a True Marker?. *Cardiol Res Pract.*, 2019:8302326. Online. DOI: 10.1155/2019/8302326 [1. 6. 2021].
- BARLOCCO, F., OLIVOTTO, I., 2016: Can anthropology improve our care of inherited cardiac arrhythmias? A modest proposal. *Heart Rhythm.* 13(12):2395-2398. Online. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.08.042 [5. 9. 2021].
- CELEBI, S., CELEBI, O. O., AYDOGDU, S., DIKER, E., 2011: A peculiar medical cardioversion of atrial fibrillation with glucose infusion-a rare cause of atrial fibrillation: hypoglycemia. *Am J Emerg Med.*, 29(1):134.e1-3. Online. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.02.012 [1. 6. 2021].
- EWID, M., SHERIF, H., ALLIHIMY, A. S., ALHARBI, S. A., ALDREWESH, D. A., ALKURAYDIS, S. A., ABAZID, R., 2020: AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Res Notes.*, 13(1):178. Online. DOI:10.1186/s13104-020-05031-3. [1. 6. 2021].
- HINDRICKS, G., POTPARA, T., DAGRES, N., ARBELO, E., BAX, J. J., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., BORIANI, G., CASTELLA, M., DAN, G. A., DILAVERIS, P. E., FAUCHIER, L., FILIPPATOS, G., KALMAN, J. M., LA MEIR, M., LANE, D. A., LEBEAU, J. P., LETTINO, M., LIP, G. Y. H., PINTO, F. J., THOMAS, G. N., VALGIMIGLI, M., VAN GELDER, I. C., VAN PUTTE, B. P., WATKINS, C. L., ESC SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP, 2021: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J.* 42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- LEE, S. R., CHOI, Y. J., CHOI, E. K., HAN, K. D., LEE, E., CHA, M. J., OH, S., LIP, G. Y. H., 2020: Blood Pressure Variability and Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension.* 75(2):309-315. Online. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13708 [15. 6. 2021].
- LI, Z. Z., DU, X., GUO, X. Y., TANG, R. B., JIANG, C., LIU, N., CHANG, S. S., YU, R. H., LONG, D. Y., BAI, R., SANG, C. H., LI, S. N., DONG, J. Z., MA, C. S., 2018: Association Between Blood Lipid Profiles and Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *Med Sci Monit.*, 24 (2018):3903-3908. Online. DOI:10.12659/MSM.907580 [15. 6. 2021].

PATTEN, M., PECHA, S., AYDIN, A., 2018: Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Considerations for Management. *J Atr Fibrillation.*, 10(5):1556. DOI:10.4022/jafib.1556.

SANTEMA, B. T., KLOOSTERMAN, M., VAN GELDER, I. C., MORDI, I., LANG, C. C., LAM, C. S. P., ANKER, S. D., CLELAND, J. G., DICKSTEIN, K., FILIPPATOS, G., VAN DER HARST, P., HILLEGE, H. L., TER MAATEN, J. M., METRA, M., NG, L. L., PONIKOWSKI, P., SAMANI, N. J., VAN VELDHUISEN, D. J., ZWINDERMAN, A. H., ZANNAD, F., DAMMAN, K., VAN DER MEER, P., RIENSTRA, M., VOORS, A. A., 2018: Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J.*, 39(43):3867-3875. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy421.

SHTEINSHNAIDER, M., ALMOZNINO-SARAFIAN, D., BERMAN, S., TZUR, I., COHEN, N., GORELIK, O., 2012: Gender-related Differences in Clinical Variables Associated with Survival of Patients with Atrial Fibrillation. *Eur. Cardiol.*, 8(3):152-157. DOI:10.15420/ecr.2012.8.3.152.

SCHNABEL, R. B., SULLIVAN, L. M., LEVY, D., PENCINA, M. J., MASSARO, J. M., D'AGOSTINO, R. B., SR, NEWTON-CHEH, C., YAMAMOTO, J. F., MAGNANI, J. W., TADROS, T. M., KANNEL, W. B., WANG, T. J., ELLINOR, P. T., WOLF, P. A., VASAN, R. S., BENJAMIN, E. J., 2009: Development of a risk score for atrial fibrillation in the community: The Framingham heart study. *Lancet.* 373(9665):739-745. Online. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8. [1. 9. 2021].

QIN, D., MANSOUR, M. C., RUSKIN, J. N., HEIST, E. K., 2019: Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, 12(12):e007809. Online. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007809 [1. 6. 2021].

WESTERMAN, S., WENGER, N., 2019: Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev.*, 15(2):136-144. DOI: 10.2174/1573403X15666181205110624.

YEUNG, C., ENRIQUEZ, A., SUAREZ-FUSTER, L., BARANCHUK, A., 2019: Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace.* 21(1):22-32. DOI: 10.1093/europace/euy064.