

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

JOSIP KATIĆ, dr. med.

**SERUMSKA KONCENTRACIJA KATESTATINA U BOLESNIKA S FIBRILACIJOM
ATRIJA**

DOKTORSKI RAD

SPLIT, 2026.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

JOSIP KATIĆ, dr. med.

**SERUMSKA KONCENTRACIJA KATESTATINA U BOLESNIKA S FIBRILACIJOM
ATRIJA**

DOKTORSKI RAD

SPLIT, 2026.

Ovaj doktorski rad izrađena je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split te pri Zavodu za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split i Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Zrinka Jurišić, dr. med.

ZAHVALA

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i klasifikacija fibrilacije atrijske	2
1.2. Epidemiologija i rizični faktori fibrilacije atrijske	2
1.3. Patofiziološki mehanizmi pokretanja i održavanja fibrilacije atrijske.....	6
1.4. Značaj simpatičkog živčanog sustava u razvoju i održavanju fibrilacije atrijske.....	9
1.5. Simptomatologija i kvaliteta života bolesnika s fibrilacijom atrijske.....	13
1.6. Liječenje bolesnika s fibrilacijom atrijske	15
1.7. Katestatin.....	20
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	28
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	31
3.1. Ispitanici	32
3.2. Definicije.....	33
3.3. Postupci	35
3.3.1. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja	35
3.3.2. Ultrazvučni pregled srca	35
3.3.3. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize	36
3.3.4. Određivanje serumskih koncentracija katestatina.....	36
3.4. Statistička analiza	37
4. REZULTATI.....	39
4.1. Osnovne kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika	40
4.1.1. Osnovne kliničke, laboratorijske, ehokardiografske i aritmološke karakteristike ispitanika s fibrilacijom atrijske	43
4.2. Katestatin.....	49
4.2.1. Povezanost serumске koncentracije katestatina s varijablama od interesa u svih uključenih ispitanika	50
4.2.2. Povezanost serumске koncentracije katestatina s ciljanim prediktorima kod svih ispitanika	51
4.2.4. Serumска koncentracija katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske s obzirom na tromboembolijski rizik.....	54
4.2.5. Serumска koncentracija katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske s obzirom na simptomatologiju	57

4.2.6. Povezanost vrijednosti serumske koncentracije katestatina s dužinom trajanja fibrilacije atrijske	59
4.2.7. Serumska koncentracija katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske prema vrijednosti NTproBNP	60
4.2.8. Serumske koncentracije katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske s obzirom na medikamentoznu terapiju beta-blokatorom	62
4.2.9. Serumske koncentracije katestatina s varijablama od interesa u ispitanika s fibrilacijom atrijske	64
5. RASPRAVA	70
6. ZAKLJUČCI.....	81
7. SAŽETAK	83
8. LAIČKI SAŽETAK.....	86
9. SUMMARY	88
10. LAY SUMMERY	91
11. POPIS LITERATURE	93
12. ŽIVOTOPIS	112

POPIS OZNAKA I KRATIC

ABC	engl. <i>atrial fibrillation better care</i>
AC	adenilat ciklaza (engl. <i>adenylate cyclase</i>)
AH	arterijska hipertenzija
AIM	akutni infarkt miokarda
AP	akcijski potencijal
AR	adrenergički receptor
AVN	atrioventrikulski čvor (engl. <i>atrioventricular node</i>)
cAMP	ciklički adenzin monofosfata (engl. <i>cyclic adenosine monophosphat</i>)
CATSTAT-HF	engl. <i>Serum Catestatin Expression and Cardiometabolic Parameters in Patients With Congestive Heart Failure</i>
cGMP	ciklički gvanozin-monofosfat (engl. <i>cyclic guanosine monophosphate</i>)
CHA₂DS₂-VASc	kongestivno zatajenje srca ili disfunkcija lijevog ventrikula, arterijska hipertenzija, dob ≥ 75 godina, šećerne bolest, preboljeni cerebrovaskularni incident ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA), žilna bolest, dob od 65-74 godine te ženski spol (engl. <i>Congestive heart failure, Hypertension, Age≥ 75 years, Diabetes, Previous stroke/transient ischemic attack, Vascular disease, Age 65–74 years and sex category</i>)
ChgA	kromogranin A (engl. <i>chromogranin A</i>)
Chga-KO	nokaut model za kromogranin A (engl. <i>chromogranin A knockout</i>)
CI	interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
Cts-KO	nokaut model za katestatin (engl. <i>catestatin knock out</i>)
CVI	cerebrovaskularni incident

EACVI	Europsko udruženje za kardiovaskularne slikovne metode (engl. <i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>)
EHRA	Europsko društvo za srčani ritma (engl. <i>European Heart Rhythm Association</i>)
EKG	elektrokardiogram
ELISA	dvostruki enzim-imunoadsorpcijski test (engl. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
eNOS	endotelna dušik-oksida sintaza (engl. <i>endothelial nitric oxide synthase</i>)
NO	dušikov oksid (engl. <i>nitric oxide</i>)
ERK1/2	ekstracelularnim signalima aktivirane kinaze $\frac{1}{2}$ (engl. <i>extracellular regulated kinase $\frac{1}{2}$</i>)
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. <i>European Society of Cardiology</i>)
ET	endotelin (engl. <i>endothelin</i>)
FA	fibrilacija atrija
GP	ganglijski pleksus
GRK2	kinaza vezana uz G protein (engl. <i>G protein-coupled receptor kinase</i>)
GTP	guanozin-trifosfat (engl. <i>guanosine-5'-triphosphate</i>)
HAS-BLED	arterijska hipertenzija, poremećena funkcija bubrega/jetre, moždani udar, prethodna krvarenja ili povećani rizik krvarenja, promjenjive vrijednosti INR-a, konzumacija alkohola/droga (engl. <i>Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile inr, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly</i>)
HbA1c	glikirani hemoglobin A1c
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>high-density lipoprotein</i>)

HF	srčano zatajivanje (engl. <i>heart failure</i>)
HFpEF	srčano zatajivanje s očuvanom istisnom frakcijom (engl. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	srčano zatajivanje s reduciranom istisnom frakcijom (engl. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HRV	varijabilnost srčane frekvencije (engl. <i>heart rate variability</i>)
hs-cTnI	visokoosjetljivi srčani troponin I (engl. <i>high-sensitivity cardiac Troponin I</i>)
I/R	ishemijsko/reperfuzijska ozljeda miokarda (engl. <i>ischemic reperfusion injury</i>)
ICD	implantabilni kardioverter defibrilator (engl. <i>implantable cardioverter-defibrillators</i>)
IK	kalijski kanal s unutarnjom ispravljačkom funkcijom (engl. <i>inward rectifier potassium current</i>)
IK, Ach	kalijskikanal ovisan o acetilkolinu engl. <i>acetylcholine-dependent potassium current</i>)
IKr	kalijski kanal s brzom kinetikom aktivacije (engl. <i>rapid delayed rectifier potassium currents</i>)
IKs	kalijski kanal sa sporom kinetikom aktivacije (engl. <i>slow delayed rectifier potassium currents</i>)
IKur	kalijski kanal s ultrabrzom kinetikom aktivacije (engl. <i>ultra-rapid delayed rectifier potassium current</i>)
IL	interleukin (engl. <i>interleukin</i>)

INa⁺	brzo aktivirajuća/deaktivirajuća unutarstanična natrijska struja (engl. <i>inward sodium current</i>)
IQR	interkvartilni raspon (engl. <i>interquartile range</i>)
ISO	izoproterenol (engl. <i>isoproterenol</i>)
ITM	indeks tjelesne mase
Ito1	kalijski kanal aktiviran neovisno o naponu (engl. <i>fast, depolarization-activated, 4-aminopyridine (4-AP)–sensitive, calcium-independent transient outward potassium currents</i>)
KBZ	kronično bubrežno zatajivanje
LA	lijevi atrij
LAAO	perkutano zatvaranje aurikule lijevog atrija (engl. <i>left atrial appendage occlusion</i>)
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>low-density lipoprotein</i>)
LVEF	istisna frakcija lijevog ventrikula (engl. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
LVH	hipertrofija lijevog ventrikula (engl. <i>left ventricular hypertrophy</i>)
MPO	mijeloperoksidaza (engl. <i>myeloperoxidase</i>)
MYBP-C	miozin vezujući protein C (engl. <i>myosin binding protein C</i>)
nAChR	nikotinski kolinergički receptor (engl. <i>neuronal nicotinic acetylcholine receptor</i>)
NCX	natrij/kalcij izmjenjivač (engl. <i>sodium–calcium exchanger</i>)
NOAK	novi oralni antikoagulansi
NP	natriuretski peptid
NTproBNP	N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)

NYHA	engl. <i>New York Heart Association</i>
OAK	oralna antikoagualcija
OR	omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i>)
ORBITA AF	engl. <i>Outcomes Registry For Better Informed Treatment Of Atrial Fibrillation</i>
OSA	opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. <i>obstructive sleep apnea</i>)
PDE	fosfodiesteraza (engl. <i>phosphodiesterase</i>)
PFA	ablacija pulsirajućim električnim poljem (engl. <i>pulsed field ablation</i>)
PKA	protein kinaze A (engl. <i>protein kinase A</i>)
PLB	fosfolamban (engl. <i>phospholamban</i>)
PV	plućna vena
PVI	izolacija plućnih vena (engl. <i>pulmonary vein isolation</i>)
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
RCT	randomizirano kliničko istraživanje (engl. <i>randomized controlled trial</i>)
RVLM	rostralna ventrolateralna produljena moždina (engl. <i>rostral ventrolateral medulla</i>)
RyR2	rajanodinski receptor tipa 2 (engl. <i>ryanodine receptors 2</i>)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SERC2a	sarkoplazmatska/endoplazmatska kalcijaska ATP-aza 2 (engl. <i>sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase 2a</i>)
SGLT2	inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. <i>sodium-glucose co-transporter-2</i>)
SPAF	engl. <i>stroke prevention and atrial fibrillation</i>
SŽS	središnji živčani sustav
ŠBT2	šećerna bolest tipa 2

TdP	engl. <i>torsade de pointes</i>
TGFb	transformirajući faktor rasta beta (engl. <i>transforming growth factor-beta</i>)
TNF	tumor nekrotizirajući faktor (engl. <i>tumor necrosis factor</i>)
TTE	transtorakalna ehokardiografija
βARK1	beta-adrenergički receptor-specifična kinaza 1 (engl. <i>β-adrenergic receptor kinase</i> , βARK1)

1. UVOD

1.1. Definicija i klasifikacija fibrilacije atriya

Fibrilacija atriya (FA) je supraventrikulska tahikardija koju karakterizira neusklađena električna aktivnost u pretklijetkama, zbog čega dolazi do njihove neučinkovite i nepravilne kontrakcije (1). Osnovna elektrokardiografska obilježja ove aritmije jesu odsutnost P valova te iregularan ventrikulski ritam osim u slučaju atrioventrikulske disocijacije (1). Vrijeme trajanja FA potrebno za postavljanje dijagnoze pomoću uređaja za praćenje nije strogo definirano. Standardni 12-kanalni EKG registrira električnu aktivnost srca tijekom razdoblja od 10 sekundi, dok se općenito prihvaćenim smatra trajanje od 30 sekundi ili više na jednokanalnim ili višekanalnim EKG uređajima, premda su takvi stavovi utemeljeni na ograničenim znanstvenim dokazima (1).

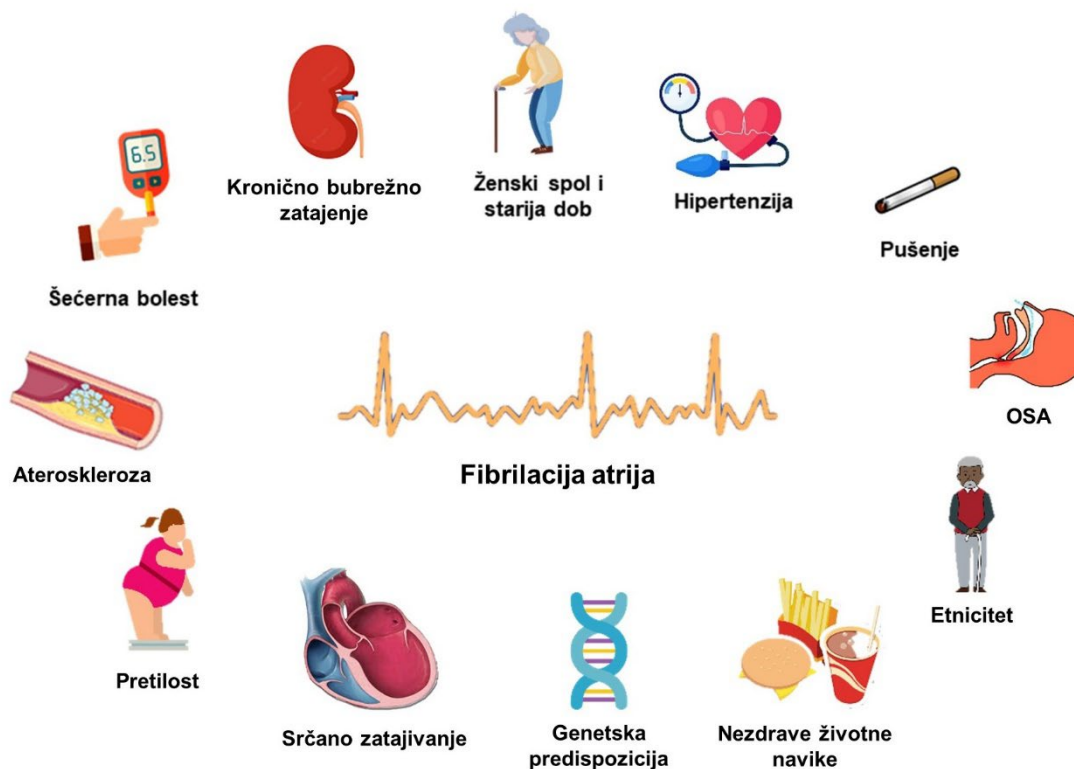
Postoji više klasifikacija fibrilacije atriya, no prema smjernicama Europskog društva za srčani ritam (engl. *European Heart Rhythm Association*, EHRA) se može podijeliti u tipove FA temeljem načina prezentacije, trajanja i spontanog završetka epizode FA. Prvi put dijagnosticirana FA definira se kao prva zabilježena epizoda FA, neovisno o trajanju, prisutnosti i ozbiljnosti simptoma. Zatim, paroksizmalna FA definirana je kao epizoda aritmije koja se prekida spontano, lijekovima ili elektrokardioverzijom, trajanja najviše do 7 dana. FA koja se klasificira kao perzistentna traje dulje od 7 dana, ali kraće od godinu dana, dok je dugotrajno perzistentna FA kontinuirani oblik aritmije koji traje duže od 12 mjeseci nakon pokušaja strategije liječenja koja uključuje kontrolu ritma. Konačno, permanentna FA predstavlja prihvaćeni oblik aritmije od strane bolesnika i liječnika te se liječenje nastavlja strategijom kontrole srčane frekvencije. U bolesnika koji imaju i paroksizmalne i perzistentne oblike aritmije, FA se klasificira prema obliku one aritmije koji prevladava u pojavnosti (1).

1.2. Epidemiologija i rizični faktori fibrilacije atriya

FA je najčešća postojana aritmija, povezana s visokim mortalitetom i morbiditetom, zbog čega predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Prevalencija FA se procjenjuje između 2 % i 4 % odrasle populacije, s očekivanim rastom od 2,3 puta do 2060. godine (2,3). Dob je glavni čimbenik rizika za pojavu FA, pri čemu se rizik razvoja FA povećava sa svakim desetljećem života (4). Nedavno revidirana procjena rizika FA iznosi 1 od 4 osobe za populaciju europskog podrijetla u dobi od pedeset i pet godina, što znači da će svaki četvrti pojedinac iz te populacije tijekom života razviti FA (4). Analiza epidemioloških studija pokazuje kako Afroamerikanci imaju 79 % manji rizik za razvoj FA u usporedbi s drugim populacijama, unatoč tome što imaju višu prevalenciju faktora rizika za FA (5,6). Osim dobi i etniciteta, spol je također značajan rizični čimbenik u ovoj aritmiji. Analiza podataka ukazuje na to da žene imaju FA s izraženijim simptomima i dužim paroksizmalnim epizodama, kao i bržim ventrikulskim odgovorom (7). Žene također imaju veći rizik od moždanog udara te 2,5 puta veći rizik od kardiovaskularne smrtnosti povezane s FA u odnosu na muškarce (8). Uz nepromjenjive faktore rizika, postoje i modificirajući čimbenici koji potiču razvoj, održavanje i napredovanje ove aritmije. Neki od najpoznatijih komorbiditeta koji povećavaju rizik pojave FA uključuju: srčano zatajivanje (engl. *heart failure*, HF), arterijsku hipertenziju (AH), šećernu bolest tipa 2 (ŠBT2), pretilost, konzumiranje alkohola i opstruktivsku apneju tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA) (9). Godine 1997., na prijelazu milenija, Braunwald je u svom poznatom predavanju u Shattucku prognozirao kako će FA i HF postati epidemije 21. stoljeća (10). FA i HF se često javljaju u istih bolesnika i dijele mnoge zajedničke komorbiditete (11). Ipak, FA je povezana s trostruko većim rizikom razvoja HF-a (3). Odnosno, prema globalnoj anketi, prevalencija HF iznosi 33 % u bolesnika s paroksizmalnom FA, 44 % u onih s perzistentnom FA i 56 % u onih s permanentnom FA. Ovisno o tome je li istisna frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF)

očuvana ili smanjena, rizik od FA varira prema klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*, NYHA): manje od 10 % bolesnika u NYHA I skupini imaju FA, dok taj postotak raste do 55 % u NYHA IV skupini (12). Bolesnici s istovremenom prisutnošću FA i HF-a imaju lošiju prognozu u usporedbi s onima koji boluju samo od jedne od ovih bolesti. U Framingham studiji, razvoj HF-a u bolesnika s FA povezan je s većom smrtnošću u oba spola, dok pojava FA u bolesnika s HF-a značajno povećava smrtnost (OR 1.4; $P < 0,05$) (13). Također se često zajedno javljaju FA i AH jer dijele zajedničke faktore rizika (14). Pretpostavka je da AH dovodi do povećane aktivnosti simpatičkog sustava, uz porast tlaka i volumena lijevog atrija (LA), što aktivira renin-angiotensin-aldosteron sustav (RAAS) i rezultira fibrozom, strukturnim i električnim promjenama LA koje doprinose razvoju FA (15–18). Kontrola AH s ciljnim vrijednostima krvnog tlaka ispod 130/80 mmHg prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) za bolesnike s FA, može smanjiti nepoželjne ishode (19,20). I sam odabir antihipertenzivnih lijekova može utjecati na incidenciju FA kao i poboljšati dugoročni uspjeh intervencijskog ablacijskog liječenja aritmije (21,22). Nadalje, AH povećava rizik od komplikacija FA, posebno rizik moždanog udara, HF i intrakranijskog krvarenja (23). Čak 20 % bolesnika s FA ima ŠBT2 (24). S druge strane, bolesnici sa ŠBT2 imaju najmanje dvostruko veću prevalenciju FA u usporedbi s općom populacijom, a učestalost FA raste s težinom mikrovaskularnih komplikacija poput retinopatije i nefropatije (25,26). U vezi s medikamentoznim liječenjem ŠB-a, nekoliko izvješća sugerira da tiazolidindioni (engl. *thiazolidinedione*, TZD) mogu smanjiti rizik FA sprječavanjem remodeliranja LA, ali njihova uporaba je ograničena zbog nuspojava poput povećanja tjelesne težine i rizika HF-a (27,28). Također, rezultati metaanalize i nedavnih studija sugeriraju da inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter-2*, SGLT2) smanjuju učestalost FA za 24% u bolesnika sa ŠBT2 bez obzira na dob,

vrijednost krvnog tlaka, tjelesnu masu te razinu glikoliziranog hemoglobina A1C (engl. *hemoglobin A1C*) u svim studijama, osobito kada su korišteni kao monoterapija te među pacijentima sa ŠBT2 (29). Iako mehanizmi djelovanja SGLT2 inhibitora u prevenciji FA i undulacije atrijske fibrilacije još uvijek nisu sasvim jasni, neki se predviđeni mehanizmi učinka SGLT-2 inhibitora odnose na smanjenje fibroze i sprječavanje strukturalnog remodeliranja LA (30). Kao i FA, pretilost predstavlja sve veći globalni izazov (31). U dugotrajnom praćenju framinghamske studije primijećeno je kako se rizik razvoja FA povećava za 4 % za svaku jedinicu povećanja indeksa tjelesne mase (ITM) dok trajni gubitak tjelesne mase od 10 % ili više značajno povećava vjerojatnost održavanja sinusnog ritma (32). Među bolesnicima s FA, porast tjelesne težine je povezan s povećanim brojem hospitalizacija, HF-a, moždanog udara te infarkta miokarda (33). Dosadašnja istraživanja upućuju na povezanost između konzumacije alkohola i povećane učestalosti te recidiva FA nakon intervencijskog liječenja (34,35). Kronično bubrežno zatajenje (KBZ) također povećava rizik od razvoja FA, pri čemu se ona javlja u 15-20% pacijenata s KBZ (36). Ključno je prepoznati prisutnost KBZ u pacijenata s FA radi prilagodbe terapijskih doza određenih lijekova (4). Uz navedene, i ostali važni čimbenici rizika za razvoj FA prikazani su na slici 1.



Slika 1. Čimbenici rizika za razvoj fibrilacije atrijsa. Izvor: djelo autora.

Kratice: OSA: opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA)

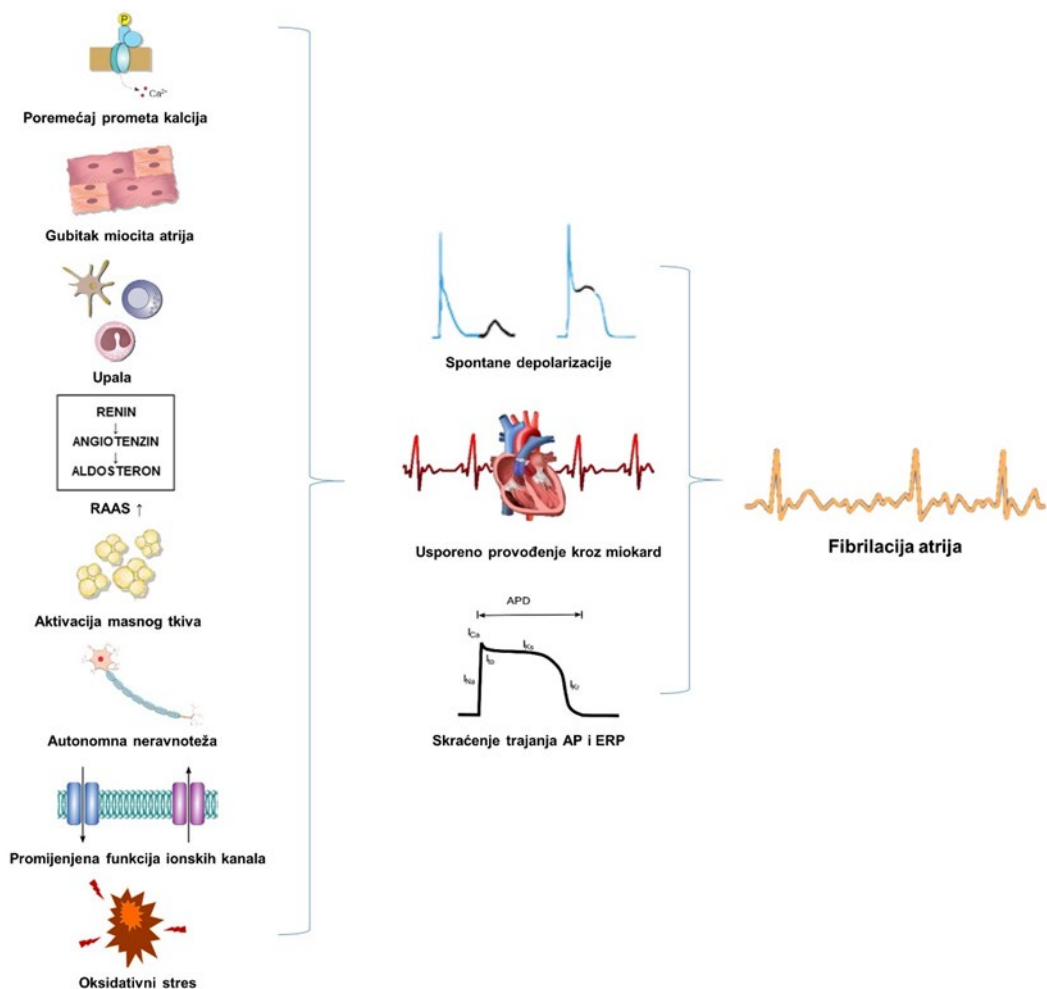
1.3. Patofiziološki mehanizmi pokretanja i održavanja fibrilacije atrijsa

Tijekom godina uložen je velik trud u definiranje temeljnih staničnih, molekularnih i elektrofizioloških promjena koje predisponiraju razvoju i održavanju FA. Razumijevanje akcijskog potencijala (AP) atrijsa ključno je za shvaćanje elektrofizioloških karakteristika srca i mehanizama koji dovode do razvoja FA. AP miokarda atrijsa trokutasta je oblika i karakterizira ga visoka varijabilnost trajanja, koje se proteže od 150 do 500 ms. Membranski potencijal mirovanja kreće se između -65 i -80 milivolti (mV) (37). Glavni ionski kanali koji oblikuju membranski potencijal mirovanja atrijskih miocita jesu kalijevi kanali s unutarnjom ispravljačkom funkcijom (engl. *inward rectifier K^+ current*, IK_1). Aktiviraju se tek kada je membrana hiperpolarizirana, a

njihova je gustoća u atrijskim miocitima niža u usporedbi s ventrikulskim miocitima, otprilike pet do šest puta. Smanjena gustoća I_{K1} također pridonosi sporijoj kasnoj fazi repolarizacije u atrijskim miocitima (37). U zdravom atriju depolarizacija atrijskih stanica odvija se posredstvom velike, brzo aktivirajuće i deaktivirajuće unutarstanične natrijske struje (engl. *inward Na^+ current*, I_{Na^+}), dok je kalcijaska struja koristeći L-tip kalcijskih (Ca^{2+}) kanala odgovorna za plato AP-a (38). Za fazu repolarizacije miocita atrija odgovorna je različita vrsta kalijskih kanala i to kalijski kanali aktivirani neovisno o naponu (engl. *fast, depolarization-activated, 4-aminopyridine (4-AP)-sensitive, Ca^{2+} -independent transient outward K^+ current*, I_{to1}), kojih ima gotovo dva puta više nego u ventrikulu, te kalijaska struja s ispravljačkom funkcijom prema van (engl. *delayed rectifier K^+ currents*), od kojih postoje različite vrste i to kalijski kanali s ultrabrzom (engl. *ultra-rapid delayed rectifier K^+ current*, I_{Kur}), brzom (engl. *rapid delayed rectifier K^+ currents*, I_{Kr}) ili sporom (engl. *slow delayed rectifier K^+ currents*, I_{Ks}) kinetikom aktivacije, gdje je koncentracija I_{Kr} -a i I_{Ks} -a znatno manja nego u ventrikulu (39). U usporedbi s atrijskim miocitima, kardiomiociti plućnih vena (PV) imaju specifična svojstva AP-a koja ih čine podložnim aritmijama (40). Naime, stanice PV imaju pozitivniji membranski potencijal mirovanja, manju amplitudu i maksimalnu brzinu AP-a te kraće trajanje akcijskog potencijala (40).

Konceptualno, nastanak i održavanje FA ovise o interakciji između „okidača” i „supstrata”. „Okidač” označuje brzo aktivno područje unutar srca koje može potaknuti nastanak aritmije, dok se „supstrat” odnosi na elektrofiziološke, mehaničke i anatomske karakteristike atrija koje podržavaju FA. FA je progresivna bolest koja s vremenom napreduje, krećući se od stanja uzrokovanog „okidačem” preko formiranja funkcionalnog atrijskog supstrata, do prevladavajućeg strukturalnog remodeliranja atrija (41). Radna skupina EHRA-e definirala je atrijsku kardiomiopatiju kao skupinu strukturnih, kontraktilnih ili elektrofizioloških promjena koje utječu

na atrijske s posljedično relevantnim kliničkim manifestacijama (42). Promjene u svojstvima ionskih kanala koji utječu na aktivaciju i provođenje miokarda atrijske nazivaju se električnim promjenama, uključujući trajanje AP, unutarstaničnu homeostazu Ca^{2+} te povezanost između miocita (43). Promjene u strukturi tkiva, od mikroskopske fibroze do makroskopske dilatacije, nazivaju se strukturnim remodeliranjem atrijske. Fibroza dovodi do poremećene električne provodljivosti i sklonosti prema reentry fenomenu (44). Brojni upalni markeri i citokini uključujući interleukine (engl. *interleukin*, IL), C-reaktivni protein, tumor nekrotizirajući faktor (engl. *tumor necrosis factor*, TNF) te razne mijeloperoksidaze (engl. *myeloperoxidase*, MPO) također sudjeluju u strukturnom remodeliranju lijeve atrijske u bolesnika s FA (45). Patofiziološki mehanizmi koji uzrokuju remodeliranje lijeve atrijske i nastanak FA prikazani su na slici 2.



Slika 2. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do remodeliranja lijevog atrija i fibrilacije atrija.

Izvor: djelo autora. Kratice: RAAS: renin-angiotenzin-aldosteron sustav

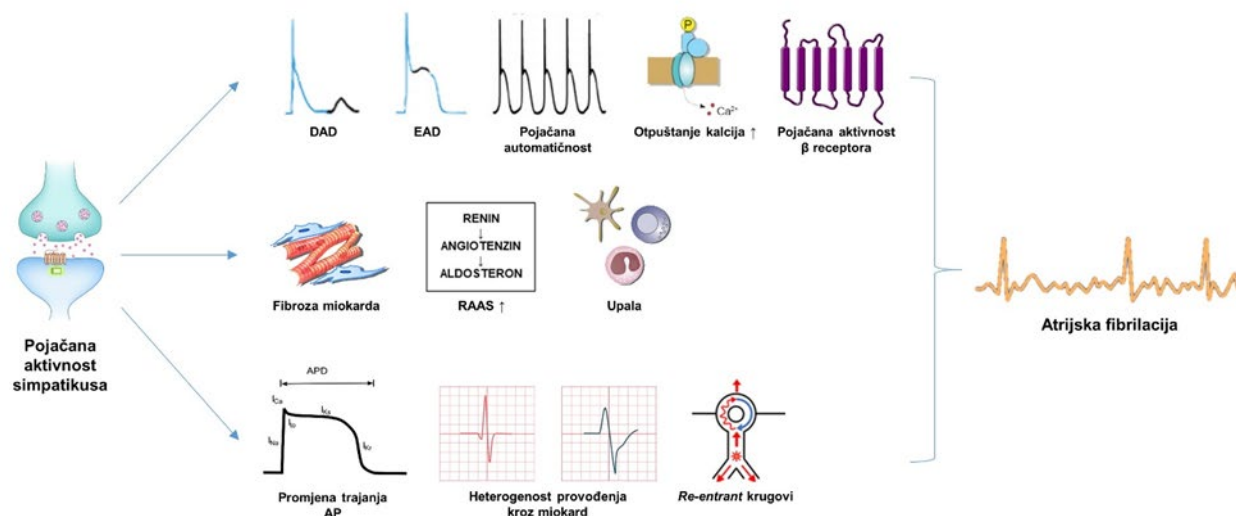
1.4. Značaj simpatičkog živčanog sustava u razvoju i održavanju fibrilacije atrija

Prema Coumelovu trokutu tri su ključna elementa aritmogeneze odgovorna za nastanak FA: aritmogeni supstrat, okidači aritmije i aritmogeni modulatori. Jedan od najvažnijih modulatora jest autonomni živčani sustav (AŽS) (46). AŽS je dio živčanog sustava koji regulira većinu visceralnih funkcija i dijeli se na simpatički i parasimpatički odjeljak. Regulacija simpatičke aktivnosti kardiovaskularnog sustava započinje u rostralnoj ventrolateralnoj produljenoj moždini (engl. *rostral ventrolateral medulla*, RVLM), odakle katekolaminergične projekcije dopiru do

simpatičkih preganglijskih neurona kralježnične moždine (47). Preganglijski neuroni kralježnične moždine oslobađaju acetilkolin, čime aktiviraju postganglijske neurone i kromafinske stanice srži nadbubrežne žlijezde; potomje sintetiziraju i izlučuju katekolamine, noradrenalin i adrenalin (48). Srce je gusto inervirano simpatičkim i parasimpatičkim granama AŽS-a, pri čemu se neuralna regulacija odvija na nekoliko razina, od kojih svaka može samostalno djelovati (49). Ganglijske stanice AŽS-a mogu biti intrinzične (unutar srca) ili ekstrinzične (izvan srca) te imaju važnu ulogu u srčanoj funkciji i aritmogenosti (50). Ekstrinzična simpatička inervacija prenosi se putem cervikalnih, stelnih (cervikotorakalnih) i torakalnih ganglija, a parasimpatička se ekstrinzična inervacija prenosi putem vagalnog živca (49). Atriji su ponajprije parasimpatički, a ventrikuli pretežno simpatički inervirani (49). Intrinzični živčani sustav srca sastoji se od ganglijskih pleksusa (GP) koji su obično dobro inervirani simpatičkim i parasimpatičkim živčanim završecima i smješteni su u masnim jastučićima koji se nalaze uglavnom oko ušća PV i sinusatrijskog čvora (51). Unutar srca živčanim interkonekcijama stvara se mreža sastavljena od povezanih eferentnih i aferentnih simpatičkih, parasimpatičkih i mješovitih živčanih vlakana s najznačajnije inerviranim stražnjim zidom LA-a i oko ušća lijevih PV-a (51). Simpatički dio AŽS-a regulira kardiovaskularne procese putem alfa- (α) i beta- (β) adrenergičkih receptora (47). Dosad su identificirane dvije klase adrenergičkih receptora s ukupno devet podtipova: tri $\alpha 1$, tri $\alpha 2$ te tri β receptora ($\beta 1$, $\beta 2$ i $\beta 3$) (47). U zdravom miokardu prevladavaju $\beta 1$ receptori (75 – 80 %) koji posreduju pozitivne kronotropne i inotropne učinke kateholamina, dok se iz literature iščitava da aktivacija $\beta 2$ receptora (oko 20 – 25 % svih β receptora) te $\beta 3$ receptora (≤ 5 %) ublažava pozitivne učinke kateholamina (47). Transmembranska domena receptora mjesto je vezanja agonista i antagonista, dok je citoplazmatska domena u interakciji s G-proteinima. G proteini vežu guanozin-trifosfat (engl. *guanosine-5'-triphosphate*, GTP) i druge guanin nukleotide. Kombinacija beta

receptora, G protein kompleksa i adenilat ciklaze (engl. *adenylate cyclase*, AC) je srž β adrenergičkog signaliziranja (47). Dok su $\beta 1$ receptori povezani sa stimulacijskim G-proteinom (Gs), $\beta 2$ receptori vežu i Gs i inhibicijski Gi-protein. Dok je Gi odgovoran za inhibiciju AC, Gs je odgovoran za aktivaciju iste (52). Nadalje, glavna uloga AC je kataliziranje nastanka cikličkog adenozin 3',5' (engl. *cyclic adenosine monophosphat*, cAMP), čija je dostupnost ovisna o ravnoteži aktivnosti AC i s druge strane fosfodiesteraza (engl. *phosphodiesterase*, PDE) koji pak razlažu fosfodiestarsku vezu cAMP-a. U srcu se izražava sedam izoformi PDE-a, neke od kojih razgrađuju i cAMP i ciklički gvanozin-monofosfat (engl. *cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) dok je PDE4 specifičan za cAMP, a PDE5 za cGMP (52). Ključni učinci cAMP-a proizlaze iz aktivacije protein kinaze A (engl. *protein kinase A*, PKA) i fosforilacije nizvodnih ključnih proteina, uključujući proteine koji upravljaju unutrastaničnim aktivnostima Ca^{2+} . Najvažniji među njima su membranski kanali koji reguliraju utok Ca^{2+} na razini sarkoleme i to IcaL i oni na razini sarkoplazmatskog retikuluma koji otpuštaju i skladište Ca^{2+} kao što je ryanodinski receptor tipa 2 (engl. *ryanodine receptors 2*, RYR2), sarkoplazmatska/endoplazmatska kalcijaska ATP-aza 2 (engl. *sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase 2a*, SERC2a), fosfolamban (engl. *phospholamban*, PLB), visokoosjetljivi srčani troponin I (engl. *high-sensitivity cardiac troponin I*, hs-cTnI) i miozin vezujući protein C (engl. *myosin binding protein C*, MYBP-C) na miofilamentima. Sukladno tome, β adrenergička stimulacija poboljšava gotovo sve procese koji kontroliraju ulazak, skladištenje i oslobađanje Ca^{2+} u srcu (48). Postoji snažan i brz mehanizam negativne povratne sprege koji ograničava stimulaciju β -adrenergičkih receptora. Fiziološki gledano, ovaj mehanizam desenzibilizacije β adrenergičkog receptora događa se unutar nekoliko minuta. Aktivirani receptor privlači kinazu vezanu uz G protein (engl. *G protein-coupled receptor kinase*, GRK2) kao i β adrenergički receptor-specifičnu kinazu 1 (engl. *β -adrenergic receptor*

kinase 1, β ARK1), čijom se aktivacijom povećava afinitet β receptora za arrestine, koji odvaja receptor od liganda te smanjuje aktivaciju AC (47). Osim složenih anatomskih i fizioloških interakcija između različitih živčanih završetaka, srčana autonomna inervacija neprestano se remodelira, osobito tijekom patoloških stanja. Pojačana simpatička inervacija atrijskog tkiva u životinjskim je modelima povezana s većom učestalošću i duljim trajanjem FA (53,54). U skladu s time utvrđeno je da je gustoća simpatičkih završetaka u atriju veća u bolesnika s dugotrajnom perzistentnom FA (55). Električna stimulacija autonomnih neurona oko PV izazvala je FA u 5 % bolesnika bez prethodne anamneze i u 84 % bolesnika s paroksizmalnom FA (56,57). U bolesnika s perzistentnom FA vidljivo je povećanje adrenergičke inervacije atrijskog tkiva te porast razine katekolamina uz prostornu heterogenost pogodujući mehanizmima održavanja FA (56). Nedavna istraživanja pokazala su da aktivacija β_2 receptora inhibira apoptozu kardiomiocita te regulira aktivaciju makrofaga kao i da su uključeni u održavanje homeostaze vanstaničnog matriksa, modulirajući izlučivanje kolagena i autofagiju fibroblasta. Navedena fiziološka svojstva β_2 receptora bi mogla doprinijeti sprečavanju fibroze miokarda kao i smanjenju oštećenja mitohondrija uz antiapoptotičnu ulogu (58). Pokazano je da se unutarstanični prijenos signala β_2 receptora obavlja pomoću Gi proteina. U studijama na transgeničkim miševima selektivna stimulacija i prekomjerna ekspresija β_2 receptora pokazale su zaštitni učinak signaliziranja u miokardu, uključujući poboljšanje srčane funkcije i smanjujući apoptozu, koja je pak povećana aktivirajući β_1 receptore (59). Značaj simpatičkog živčanog sustava u patofiziologiji FA prikazan je na slici 3.



Slika 3. Značaj simpatičkog živčanog sustava u patofiziologiji fibrilacije atrijske. Izvor: djelo autora.

Kratice: AP: akcijski potencijal; DAD: kasne naknadne depolarizacije (engl. *delayed afterdepolarization*); EAD: rane naknadne depolarizacije (engl. *early afterdepolarizations*); RAAS: renin-angiotenzin-aldosteron sustav; β : beta.

1.5. Simptomatologija i kvaliteta života bolesnika s fibrilacijom atrijske

FA može biti simptomatska ili asimptomatska te utjecati na funkcionalno stanje i kvalitetu života bolesnika. Modificirana EHRA klasifikacija (mEHRA) koristi se za procjenu težine simptoma povezanih s FA i njihov utjecaj na svakodnevni život bolesnika. Ta ljestvica olakšava donošenje kliničkih odluka o potrebi kontrole simptoma, osobito u okviru terapije usmjerene na kontrolu ritma. Prema njoj EHRA skor 1 znači da je bolesnik s FA potpuno bez simptoma, a skor 4 ukazuje da simptomi ozbiljno narušavaju svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života (Tablica 1) (1). Rezultati opservacijske, multicentrične i prospektivne studije ORBIT-AF (engl. *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*, ORBITA AF) su pokazali na 10135 bolesnika da je FA bila simptomatska u 61,8 % ispitivane populacije, a značajan dio bolesnika (16,6 %) imao je ozbiljne ili onesposobljavajuće simptome (EHRA 3-4) (60). Iako je ljestvica

praktična, ne razlikuje vrste simptoma koje bolesnik doživljava, poput palpitacija, umora, nedostatka daha ili bolova u prsima. Veza simptoma s FA ponekad se može uočiti tek retrospektivno, nakon uspješne kontrole srčanog ritma (1). Etiopatogeneza simptoma u bolesnika s FA-om je raznolika, a najvažniji uzročnik je brzi ventrikularski odgovor, dužina trajanja simptoma, prisutnost strukturne bolesti srca kao i percepcija bolesnika.

Tablica 1. Modificirana EHRA klasifikacija simptoma (mEHRA)

Bodovi	Simptomi	Opis simptoma
I	Bez simptoma	
IIa	Blagi	Simptomi su prisutni, ali ne ometaju svakodnevne aktivnosti
IIb	Umjereni	Simptomi blago utječu na kvalitetu života, ali bolesnik još uvijek obavlja većinu aktivnosti.
III	Teški	Simptomi značajno ograničavaju svakodnevne aktivnosti
IV	Onesposobljavajući	Simptomi ozbiljno narušavaju svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života

(Preuzeto i prilagođeno prema: Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, i sur. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45:3314-3414.)

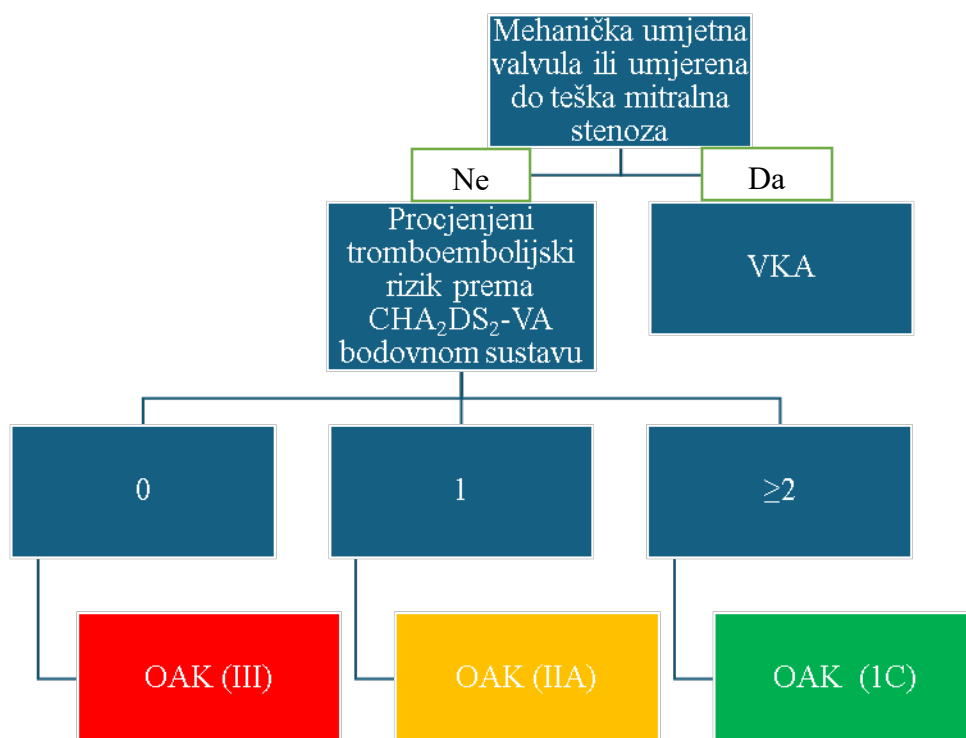
1.6. Liječenje bolesnika s fibrilacijom atrijske

U cilju optimizacije liječenja i dugoročne skrbi, u najnovijim smjernicama iz 2024. godine predstavljen je pristup AF-CARE, strukturirani model integrirane skrbi koji objedinjuje ključne aspekte upravljanja FA kroz četiri glavne domene: komorbiditeti i čimbenici rizika, prevencija tromboembolijskih komplikacija, kontrola simptoma te kontinuirana evaluacija i praćenje (1).

Optimalno liječenje FA zahtijeva sustavno prepoznavanje i aktivno liječenje pridruženih bolesti koje pridonose njezinu nastanku i progresiji. Najčešće se radi o AH, ŠBT2 pretilosti, sindromu opstruktivne apneje u snu, KBZ i štetnim životnim navikama. Kontrola ovih stanja smanjuje rizik od recidiva FA i poboljšava ukupne ishode liječenja (1).

Prevencija moždanog udara ima ključan značaj u terapiji bolesnika s FA jer ova srčana aritmija nosi čak pet puta veći rizik od moždanog udara, čineći 15 % svih slučajeva ishemijskih moždanih udara i 33 % slučajeva moždanih udara u starijih osoba (61). Prevencija moždanog udara u bolesnika s FA temelji se na tri ključna koraka: identificiranje bolesnika s niskim rizikom od moždanog udara koji ne zahtijevaju oralnu antikoagulacijsku terapiju, odabir odgovarajućeg oralnog antikoagulansa (OAK) na temelju kliničkog profila bolesnika s povišenim tromboembolijskim rizikom i precizno praćenje antikoagulacijske terapije, posebno ako se koriste antagonisti vitamina K, uz naglasak na dugoročno pridržavanje terapije. Razvijeno je više različitih bodovnih sustava za procjenu tromboembolijskog rizika, a kako bi se odredila potreba za antikoagulacijskom terapijom nove smjernice preporučuje uporabu pojednostavljene ljestvice CHA₂DS₂-VA (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes, Previous stroke/transient ischemic attack, Vascular disease and Age 65–74 years*, CHA₂DS₂-VA) (1). Antikoagulacijska terapija preporučuje se bolesnicima s ≥ 2 boda prema CHA₂DS₂-VA ljestvici, a

bolesnici bez identificiranih rizičnih faktora (0 bodova) nisu kandidati za ovakvu terapiju (Slika 4.) (1).



Slika 4. Procjena i prevencija tromboembolijskog događaja kod pacijenata s fibrilacijom atrijske (Preuzeto i prilagođeno prema: Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, i sur. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45:3314-3414). Kratice: OAK: oralna antikoagulacija; VKA: antagonisti vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*); CHA₂DS₂-VA: kongestivno zatajenje srca ili disfunkcija lijevog ventrikula, arterijska hipertenzija, dob ≥ 75 godina, šećerne bolest, preboljeni cerebrovaskularni incident ili tranzitorna ishemijska ataka, žilna bolest, dob od 65-74 godine (engl. *Congestive heart*

failure, Hypertension, Age $\geq$ 75 years, Diabetes, Previous stroke/transient ischemic attack, Vascular disease, Age 65–74 years).

Prije uvođenja antikoagulacijske terapije potrebno je procijeniti rizik krvarenja, ne s ciljem uskraćivanja terapije, već s namjerom korekcije modificirajućih čimbenika krvarenja i identificiranja bolesnika koje je potrebno češće kontrolirati. Za ovu se svrhu upotrebljava HAS-BLED ljestvica (engl. *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile inr, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly*, HAS-BLED) kao mjerilo rizika za krvarenje, što se smatra jednostavnijim i preciznijim u odnosu na prethodne ljestvice te ga preporučuje EHRA (1).

U usporedbi s placebom ili kontrolnom skupinom, antagonisti vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA) smanjuju rizik moždanog udara za 64 % i smrtnosti od svih uzroka (62). Održavanje terapijskog raspona više od 70 % vremena u bolesnika na terapiji VKA je ključno kako bi se postigla optimalna tromboembolijska zaštita (63). Prema važećim europskim smjernicama za liječenje FA, preporučuje se primjena VKA kao antikoagulacijske terapije koja je dokazano sigurna u bolesnika koji imaju reumatsku bolest mitralne valvule i/ili mehanički srčani zalistak (1).

Uvođenje novih oralnih antikoagulanata (NOAK), poput inhibitora faktora II dabigatrana, inhibitora faktora X (rivaroksabana, apiksabana i edoksabana), promijenilo je pristup prevenciji moždanog udara u bolesnika s FA diljem svijeta. Oni nude bolji profil učinkovitosti i sigurnosti te praktičnost primjene u usporedbi s tradicionalnim VKA (64–71). Zahvaljujući brojnim prednostima nad VKA, uključujući i poboljšani sigurnosni profil, u smjernicama ESC-a NOAK se preporučuju kao terapija izbora za bolesnike s nevalvularnom FA (1).

Dokazi o perkutanom zatvaranju aurikule lijevog atrija (engl. *left atrial appendage occlusion*, LAAO), mjesta gdje se najčešće stvaraju krvni ugrušci kod FA, postaju sve važniji u prevenciji moždanog udara, nudeći alternativu antikoagulacijskoj terapiji za bolesnike u kojih je antikoagulacija kontraindicirana. LAAO ima preporuku IIb razine u smjernicama ESC-a iz 2024. godine radi prevencije moždanog udara u bolesnika s kontraindikacijom za uzimanje OAK (1).

Odabir strategije kontrole frekvencije ili ritma ovisi o simptomima, trajanju FA i kliničkom profilu bolesnika. Kontrola srčane frekvencije važan je dio terapije bolesnika s FA te može značajno poboljšati simptome te predstavlja početak obje strategije liječenja. Ventrikulski odgovor u FA ovisi o različitim čimbenicima, uključujući svojstva atrioventrikulskog čvora (engl. *atrioventricular node*, AVN). Beta-blokatori su prvi izbor liječenja za kontrolu srčane frekvencije, zatim kalcijски antagonisti iz skupine dihidropiridina (1). Zbog prognostičkog benefita, beta blokatori se smatraju korisnima u bolesnika sa zatajivanjem srca s reduciranom istisnom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), dok su kalcijски antagonisti bolji u poboljšanju simptoma povezanih s FA u odnosu na beta blokatore, ali su kontraindicirani u bolesnika s HFrEF (1). Digoksin, koji ne djeluje značajno na srčanu frekvenciju tijekom tjelesnog napora radi pojačanog simpatičkog učinka, može se kombinirati s drugim lijekovima u manjoj dozi radi mogućih neželjenih učinaka digoksina.

Za razliku od toga, kontrola ritma obuhvaća nastojanje vraćanja i održavanja sinusnog ritma s poboljšanjem simptoma, kvalitete života, smanjenja smrtnosti, rizika tromboembolijskog događaja, progresije same aritmije i razvoja kardiomiopatije inducirane aritmijom (72). Kontrola ritma je poželjna u mlađih bolesnika, u onih s kraćim anamnestičkim trajanjem FA, tahikardijom induciranim HF, te u onih koji nemaju strukturne bolesti srca, vodeći pri tome i brigu o izboru samog bolesnika (1). Dostupna terapija za održavanje sinus ritma u bolesnika s FA su električna

ili farmakološka konverzija te ablacijsko liječenje. Antiaritmici klase IC (propafenon i flekainid) prema Vaughan–Williamsovoj klasifikaciji se preporučuju kao lijekovi prvog izbora za liječenje bolesnika s FA bez strukturne bolesti srca. Amiodaron se preporuča u bolesnika s HFrEF, odnosno u bolesnika sa strukturnom bolešću srca, dok se dronedaron preporučuje za dugoročnu kontrolu ritma u bolesnika s FA, uključujući one sa očuvanom ili blago reduciranom istisnom frakcijom lijevog ventrikula, ishemijskom ili valvularnom bolešću srca (1). Nadalje, sotalol se može razmotriti u bolesnika s normalnom ejeckijskom frakcijom ili koronarnom bolešću, uz potrebu za redovitim praćenjem QT intervala, kalija i bubrežne funkcije (1). Tijekom posljednja tri desetljeća liječenje aritmija kateterskom ablacijom razvilo se u visoko učinkovitu terapijsku strategiju. Identifikacijom fokalnih izvora iz PV-a koji izazivaju FA uvedena je u strategiju liječenja izolacija plućnih vena (engl. *pulmonary vein isolation*, PVI) korištenjem termalne ablacije radiofrekvencijskom ili kriotehnikom (73). Zbog nastojanja izbjegavanja neželjenih pojava termalne ablacije, kao što su ozljede jednjaka, ozljede freničkog živca i stenoza PV, započeta su temeljna i klinička istraživanja alternativnih izvora energije, usmjerena na pronalaženje sigurnijih i učinkovitijih ablacijskih metoda liječenja FA. Kao nova tehnika ablacijskog liječenja sve se više u praksi primjenjuje ablacija pulsirajućim električnim poljem (engl. *pulsed field ablation*, PFA). Dosadašnja istraživanja pokazala su da je akutna i kronična izolacija PV-a PFA visoko učinkovita s visokom razinom sigurnosti (74–76).

I kontrola ritma i kontrola frekvencije pokazale su pozitivan učinak na kvalitetu života (77,78) Ipak, najnovije randomizirane kliničke studije (engl. *randomized controlled trial*, RCT), opservacijske studije te registri pokazali su da je stopa ukupne smrtnosti i nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda smanjena primjenom rane kontrole srčanog ritma u usporedbi s kontrolom srčane frekvencije (79–84).

1.7. Katestatin

Katestatin je peptid s višestrukim biološkim djelovanjem, snažan inhibitor lučenja kateholamina, te s važnom ulogom u kardiovaskularnom sustavu. Iz istraživanja Banksa i sur. vidljivo je da je uz izlučivanje kateholamina iz kromafinskih granula srži nadbubrežne žlijezde povezano i oslobađanje solubilnih proteina. Godine 1967. Blaschko i sur. označili su kromogranin A (engl. *Chromogranin A*, ChgA) kao najveću komponentu tih proteina (85,86). Najčešća klinička primjena ChgA je u dijagnostici neuroendokrinih tumora. Osim toga, u situacijama kada je miokard izložen intenzivnom stresu, ChgA se otpušta zajedno s natriuretskim peptidima (NP) te bi mogao imati važnu ulogu, u neuroendokrinoj regulaciji srčane funkcije (87–90). Nadalje, daljnjim se istraživanjem doznalo da se proteolitičkom hidrolizom ChgA iz kromafinske stanice nadbubrežne žlijezde goveda dobije peptidni produkt koji je sposoban inhibirati oslobađanja kateholamina (91). Točan identitet ovog funkcionalnog peptida ostao je nedokučiv do 1997. godine kada su Mahata i sur. sintetizirali ukupno 15 peptida od ukupno ~80 % cijele molekule CgA i pokazali da samo jedan goveđi CgA344–364 [RSMRLSFARGYGFRGPGLQL], inhibira lučenje kateholamina izazvano nikotinom. Nazvali su ga katestatin (92). Humani katestatin sastoji se od 21 aminokiseline (ChgA352-372), proizvodi se iz ChgA proteina kroz proces intragranularne proteolize i izvanstaničnog cijepanja na 50 mjesta (93). Njegovo glavno fiziološko djelovanje jest negativna regulacija otpuštanja kateholamina u krvotok selektivnim mehanizmom nekompetitivnog i reverzibilnog antagonizma nikotinskih kolinergičkih receptora (engl. *neuronal nicotinic acetylcholine receptor*, nAChR) (92). Ovaj fiziološki učinak katestatina postiže se već na prvom koraku u nikotinsko-kationskoj signalnoj transdukciji, odnosno blokiranjem signalnog puta koji posreduje protok kationske struje (93).

Mnoštvo studija sugerira kako je katestatin uključen u regulaciju kardiovaskularnog sustava centralnim i perifernim mehanizmima. U SŽS katestatin pokazuje prokolinergijski ili ekscitacijski učinak na simpatički sustav. Ti nalazi ukazuju da katestatin u središnjem živčanom sustavu djeluje kao ekscitacijski peptid za razliku od njegove inhibicijske uloge na periferiji te se sugerira njegova važna uloga u centralnoj kardiorespiracijskoj kontroli (94,95). Nadalje, pokazalo se da katestatin igra ulogu u kardiovaskularnom sustavu obnavljajući osjetljivost baroreceptora i poboljšavajući varijabilnost otkucaja srca (engl. *heart rate variability*, HRV), pouzdanog pokazatelja interakcije između simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava (96). Budući da katestatin ima snažan inhibicijski učinak na lučenje kateholamina, provedena su brojna istraživanja njegova učinka na druge receptore koji doprinose njegovoj pleiotropnosti. Kada se je katestatin parenteralno primijenio u životinjskim modelima, smanjivala bi se hipertenzivna reakcija te je učinak katestatina ostao prisutan čak i nakon blokade adrenergičkih receptora. Vazodepresorni učinak katestatina pokušao se objasniti mehanizamom neovisnim o AŽS. Na temelju rezultata zaključilo se je kako postoji mogućnost da katestatin stimulira višestruko oslobađanje histamina mehanizmom djelovanja koji je već predložen za druge kationske peptide koji aktiviraju mastocyte mehanizmom preko G-protein ili pak mehanizmom neovisnim o receptoru (97,98). Nadalje, provedeno je istraživanje utvrdilo da lokalna infuzija egzogenog katestatina in vivo dovodi do vazodilatacije u zdravih ispitanika, posebno žena, što se nije primijetilo tijekom infuzije kontrolnog ChgA peptida pankreastatina (99).

Poznato je da se AH odlikuje složenom patofiziologijom i nejasnom genskom predispozicijom, a adrenergički sustav je uključen u ranim fazama bolesti (100). Prepoznat kao snažan inhibitor sekrecije kateholamina, postojale su početne pretpostavke da bi katestatin mogao biti uključen u patofiziologiju kateholaminom posredovane AH. Prvi dokazi koji podržavaju tu

ideju proizašli su iz eksperimenata na miševima ChgA-KO (engl. *ChgA knockout*, ChgA-KO). Ti su miševi razvijali AH i pokazivali povišen adrenergički fenotip, što se normaliziralo kada im je primijenjen egzogeni katestatin (101). Budući da se prekomjerna simpatička aktivnost dovodi u vezu s razvojem AH, a promjene u simpatičkom odgovoru javljaju se i u bliskih srodnika oboljelih, očekuju se promijenjene razine katestatina u onih s AH, ali i u pojedinaca s rizikom razvoja bolesti. U skladu s ovom hipotezom, O'Conner i sur. su mjerenjem razine katestatina u ispitanika s AH-om i u normotenzivnih ispitanika s obiteljskom predispozicijom razvoja bolesti otkrili da je koncentracija katestatina u plazmi smanjena ne samo u dijagnosticiranih slučajeva esencijalne AH, već i u normotenzivne djece ispitanika s AH-om. Autori navode da bi rani manjak katestatina mogao imati ulogu u kasnijem razvoju AH (102). Također se utvrdilo da katestatin doprinosi regulaciji endogenog vaskularnog tonusa te da sudjeluje u predispoziciji AH (99). Kumrić i sur. su istraživali povezanost serumske koncentracije katestatina, ambulantnog krvnog tlaka i arterijske krutosti u bolesnika s primarnom AH i zdrave populacije. U skladu s drugim istraživanjima rezultati ove studije su pokazali da je koncentracija katestatina u serumu bolesnika znatno viša u usporedbi s zdravom kontrolnom skupinom te da postoji povezanost s ambulantnim krvnim tlakom nakon prilagodbe modela za dob, spol i ITM (103). Osim toga, ista grupa autora u drugom istraživanju pokazala je da smanjenje serumske koncentracije katestatina snažno korelira sa smanjenjem vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka, što ide u prilog dinamičkoj ulozi katestatina kod AH (104).

Do sada je objavljeno nekoliko istraživanja koja su analizirala utjecaj katestatina na fiziologiju miokarda. Dobro je poznat kardiotoksični učinak prekomjerne razine endogenih kateholamina koji izazivaju o dozi ovisno oštećenje srčanog mišića. Nadalje, ISO kao sintetski simpatomimetik, strukturom sličan adrenalinu, djeluje isključivo na β receptore te se često koristi

u istraživanju utjecaja adrenergičnog sustava na srce. U svom istraživanju su Mazza i sur. pokazali inhibicijski učinak katestatina na ISO, a povećanje doze ISO nije uspjelo nadvladati taj učinak katesatatina, što je jasni pokazatelj nekompetitivnog mehanizma inhibicije, koji je već pokazan antagonizirajući nikotinsku sekreciju kateholamina. U zaključku se navodi kako specifično mjesto inhibicije ISO-a nije određeno (na razini β receptora ili unutarstaničnih puteva), s napomenom polimorfizma djelovanja različitih varijanti katestatina na ISO (105). Koristeći se modelom perfundiranog štakorskog Langendorff srca, dokazan je autokrini i parakrini učinak katestatina na srce i to putem izravnog modulatornog učinka na razini adrenergičkih i α i β receptora, uz značajniju aktivnost na β_2 i β_3 u odnosu na β_1 receptore (105,106). Koristeći unutarstanični kaskadni put Gi/endotelnu dušik-oxid sintazu (engl. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS)/dušikov oksid (engl. *nitric oxide*, NO)/cGMP, kao i povećanu aktivaciju PDE2 katestatin postiže negativan inotropni i luzitropni učinak (105–107). Još jedan mehanizam inotropije i lusitropije djelovanjem na PLB, koji inhibira aktivnost SERCA2a i tako smanjuje oslobađanje Ca^{2+} (107). Osim na djelovanje proteina za kontrolu unutarstanične koncentracije Ca^{2+} , katestatin je u studijama pokazao pozitivan učinak na mehanizam desenzibilizacije β adrenergičkog receptora pojačavanjem mehanizma S-nitrozilacije β arestina kao i smanjenje fosforilacije ekstracelularnim signalima aktivirane kinaze $\frac{1}{2}$ (engl. *extracellular regulated kinase $\frac{1}{2}$* , ERK1/2), poznata kao marker kontraktiliteta i hipertrofije (105,107). Nadalje, u žabljem srcu katestatin je inhibirao pozitivne inotropne učinke endotelina (engl. *endothelin*, ET) putem aktivacije β receptora kao još jedna korisna karakteristika ovog peptida (105). Konačno, osim negativnog inotropnog i luziotropnog učinka, pokazano je da dio vazodilatacijskog učinka katestatina može biti posljedica blokiranja receptora ET-1, s obzirom na to da je katestatin u štakora izazvao vazodilataciju koronarnih žila koje su bile sužene posredovanjem ET-1 (106). U studiji Alama i

sur. pokazano je da katestatin samostalno regulira prohipertrofične učinke noradrenalina na izražaj nekoliko fetalnih gena, kao i na veličinu stanica miocita i razinu troponina T u sarkomeri, a u slučaju oksidativnog stresa pokazao se kao pozitivan regulator štetnog utjecaja norepinefrina (108). Nedavne studije su pokazale usporedivu kardioprotekciju katestatina i postkondicioniranja na smanjenje veličine infarkta te veće preživljenje kardiomiocita (109,110).

U fiziološkim uvjetima metabolizam srčanih miocita uglavnom ovisi o oksidaciji masnih kiselina, a srce prelazi na metabolizam glukoze kao odgovor na ishemiju kako bi poboljšalo kontraktilnu učinkovitost. Jedan od mehanizama kardioprotektivnog učinka katestatina je modulacija metabolizma glukoze u srcu, posebno poboljšanje unosa glukoze u ranim fazama reperfuzije nakon akutne ishemije miokarda (111).

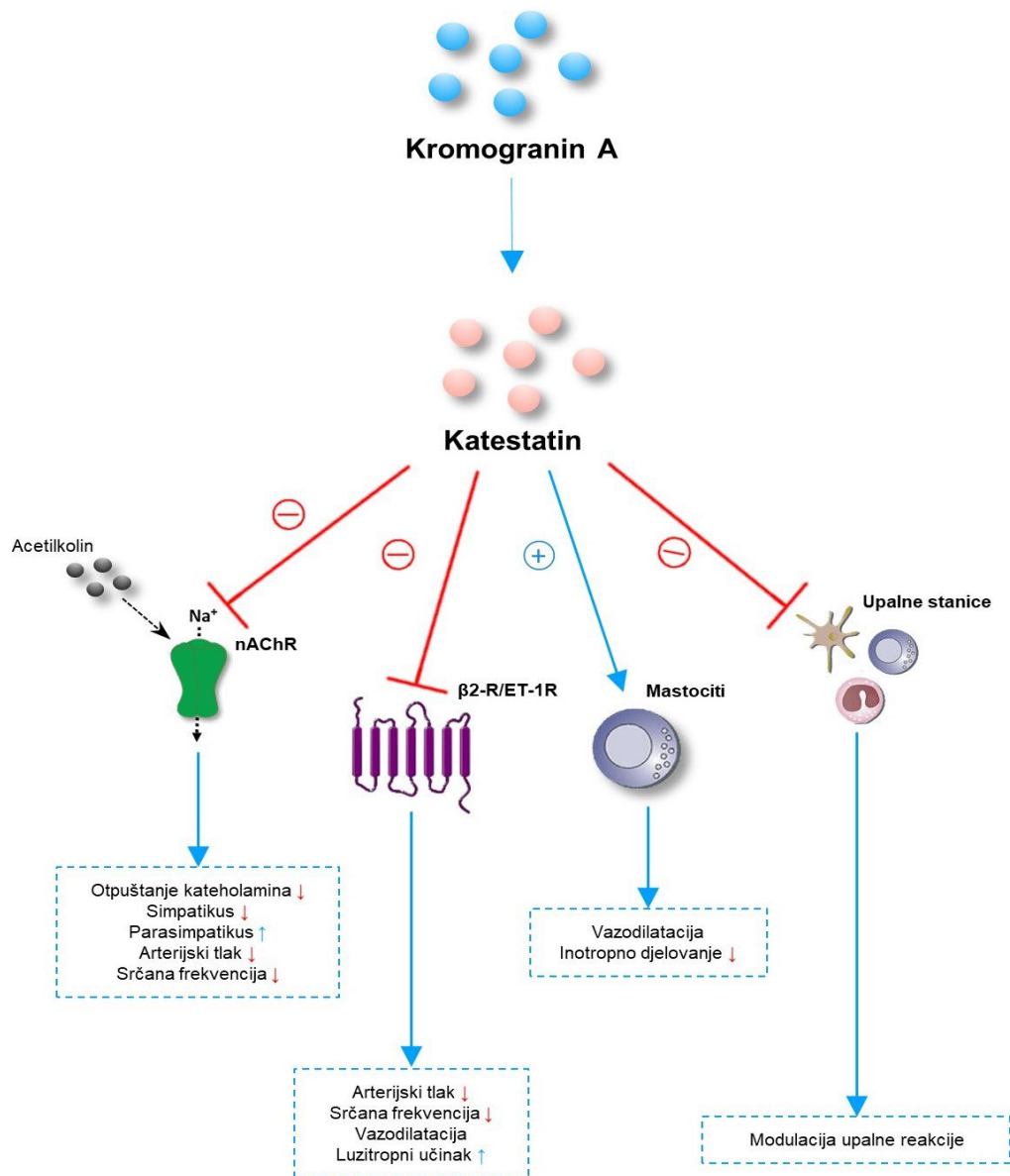
Poznato je da je HF kontinuirana interakcija između disfunkcije miokarda, prisutnosti rizičnih čimbenika i aktivacije brojnih neurohumoralnih sustava, uključujući simpatički živčani sustav, čija kronična prekomjerna stimulacija uzrokuje daljnje kardiovaskularno oštećenje i disfunkciju (112). Nedavne kliničke studije ukazuju na visoke razine plazmatskog katestatina kod akutnog HF-a, a bolesnici iz studije CATSTAT-HF (engl. *Serum Catestatin Expression and Cardiometabolic Parameters in Patients with Congestive Heart Failure*, CATSTAT-HF) koji su preminuli tijekom hospitalizacije imali su značajno više cirkulirajuće razine katestatina tijekom boravka u bolnici u usporedbi s bolesnicima koji su otpušteni iz bolnice. Slični rezultati su potvrđeni i u kroničnom HF i time ga se svrstava u negativne prediktore kardiovaskularne smrtnosti (113). Nadalje, studije pokazuju da su razine katestatina značajno povišene u bolesnika s ishemijskom etiologijom HF-a u odnosu na ispitanike s neishemijskom bolešću srca, pojašnjavajući ovaj podatak pojačanom aktivnosti simpatičkog sustava u ishemijskoj kardiomiopatiji (114,115). Istraživanje Qiu i sur. opisuje pozitivan odgovor primjene katestatina

u HF-u s održanom istisnom frakcijom lijevog ventrikula (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) na dijastoličko oštećenje kod animalnog modela s HFpEF. Primjena rekombinantnog katestatina poboljšala je dijastoličku disfunkciju i krutost lijevog ventrikula te je primijećeno smanjenje hipertrofije i fibroze miokarda. U istom istraživanju pokazao je pozitivan učinak na mitohondrijski respiratorni lanac, smanjujući curenje protona i elektronu mitohondriju te smanjenje kisikovih radikala iz čega se može zaključiti da katestatin djeluje kao modulator lanaca transporta elektrona u mitohondrijima (116). Opisani kardiovaskularni učinci katestatina sažeti su na Slici 5.

Povišene razine kateholamina u cirkulaciji uzrokuju promjene u brzini provođenja kroz ventrikule, a produljenje QT interval je povezano s povećanim rizikom nastanka polimorfne ventrikulske tahikardije (engl. *torsade de pointes*, TdP) i nižim pragom za fibrilaciju ventrikula i pojavu iznenadne srčane smrti (117). U modelu AH uzrokovane povećanom adrenergičkom aktivnošću u štakora s deficijencijom gena ChgA, primijećeno je produljenje QT intervala i QRS-a, uz povećanje frekvencije osnovnog srčanog ritma i varijabilnosti QT intervala, što ukazuje na razvoj ventrikularnog aritmogenog poremećaja zbog niskih razina cirkulirajućeg katestatina te njegovu ulogu u repolarizacijskom dijelu AP (118). Nedavna studija koju su proveli Zhang i suradnici postavila je hipotezu da katestatin smanjuje ventrikulske aritmije putem modulacije K^+ i Ca^{2+} kanala u životinjskom modelu akutnog infarkta miokarda, kao i u izoliranom modelu srca. Rezultati pokazuju da primjena katestatina značajno smanjuje učestalost ventrikulskih aritmija, uključujući ventrikulsku tahikardiju i fibrilaciju tijekom ishemije i reperfuzije. Također je zabilježeno smanjenje izazivanja ventrikulskih aritmija tijekom programirane ventrikulske stimulacije. Rezultati iste studije pokazuju značajno skraćanje trajanja AP primjenom katestatina.

Autori zaključuju da katestatin svoje elektrofiziološke učinke ostvaruje putem aktivacije kalijevih kanala te inhibicija kalcijevih kanala (119).

. Saznanja o ulozi katestatina u mehanizmu FA zasad su ograničena. Nedavno je istraživanje analiziralo utjecaj katestatina na pojavnost FA nakon akutnog infarkt miokarda u štakora. Zaključak je studije da kronični tretman katestatinom smanjuje pojavnost FA poboljšavajući unutarstaničnu homeostazu Ca^{2+} (120).



Slika 5. Kardiovaskularni učinci katestatina.

(Preuzeto i prilagođeno prema Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Urlic H, Martinovic D, Vilovic M, i sur. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. Biomedicines. 2021;9:1757)

Kratice: nAChR - nikotinski kolinergički receptor (engl. *neuronal nicotinic acetylcholine receptor*); Na – natrij; β2 – beta 2 receptor; ET-1R- endotelin 1 receptor

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja:

1. Usporediti serumsku koncentraciju katestatina između ispitanika s FA i zdravih ispitanika kontrolne skupine usklađenih prema spolu, dobi i indeksu tjelesne težine.

Sporedni su ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi razliku serumske koncentracije katestatina između triju podskupina ispitanika s FA stratificiranih prema fenotipu aritmije po najnovijoj klasifikaciji ESC (paroksizmalna, perzistentna, dugotrajna perzistentna).

2. Ispitati odnos između serumske koncentracije katestatina u podskupini ispitanika s FA prema EHRA klasifikaciji, tromboembolijskim rizikom prema bodovnom sustavu CHA₂DS₂-VASc, spolu, dužini trajanja FA, konzumaciji alkohola, diuretskoj terapiji, medikamentoznoj terapiji beta-blokatorom te metildigoksinom.

3. Ispitati povezanost serumske koncentracije katestatina i laboratorijskog biljega koji mjeri distenziju klijetki, NTproBNP.

Glavne su hipoteze ovog istraživanja sljedeće:

1. Serumska koncentracija katestatina bit će značajno veća u ispitanika s FA u odnosu na ispitanike kontrolne skupine bez aritmije istih dobno-spolnih karakteristika i indeksa tjelesne mase.
2. Serumska koncentracija katestatina bit će značajno veća u ispitanika s težom simptomatologijom u odnosu na ispitanike s FA blažih simptoma.
3. Serumska koncentracija katestatina bit će značajno veća u ispitanika s FA većeg tromboembolijskog rizika u odnosu na ispitanike s nižim tromboembolijskim rizikom.
4. Serumska koncentracija katestatina će značajno i negativno korelirati s dužinom trajanja FA.
5. Serumska koncentracija katestatina će značajno i negativno korelirati s muškim spolom u ispitanika s FA.
6. Serumska koncentracija katestatina bit će značajno veća u ispitanika s povišenom razinom NTproBNP-a u odnosu na ispitanike s nižim razinama NTproBNP-a.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Istraživanje je u potpunosti planirana i realizirana u Klinici za bolesti srca i krvnih žila te u Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split. Odobrenje za provedbu istraživanja izdalo je 11. lipnja 2021. Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/21-01/99; Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-21-02). Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i njezinim naknadnim izmjenama, uz pridržavanje načela dobre kliničke prakse. Svi sudionici su prije uključivanja u studiju potpisali informirani pristanak te su usmeno upoznati s ciljevima i svrhom istraživanja. Studija je bila ustrojena kao presječno istraživanje

U istraživanje su uključena 73 bolesnika starija od 18 godina s dijagnosticiranom FA i 72 zdrava ispitanika kontrolne skupine. Kontrolni ispitanici usklađeni su prema dobi, spolu i kliničkim karakteristikama, a pri njihovoj selekciji korišteni su jednaki isključni kriteriji kao i za ispitivanu skupinu. Kriteriji uključenja bili su:

1. ispitanici stariji od 18 godina
2. muški ili ženski spol
2. paroksizmalna, perzistentna i dugotrajno perzistentna FA

Isključni kriteriji za studiju su:

1. permanentna FA
2. uznapredovala strukturna bolest srca (umjerena do teška valvularna bolest, hipertrofična ili dilatacijska kardiomiopatija i prirođena srčana bolest) uz ehokardiografski nalaz značajno reducirane istisne frakcije lijevog ventrikula ispod 40 %
3. nekontrolirana bolest štitnjače ili paratireoidnih žlijezda
4. uznapredovala kronična bolest jetre

5. uznapredovali stadij kroničnog bubrežnog zatajenja i pluća, sustavna ili lokalna upala, akutna infektivna bolest, kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju, trudnoća ili aktivna maligna bolest.

3.2. Definicije

U ovoj su studiji bolesnici razvrstani u skupine prema važećim smjernicama ESC te klasifikaciji FA koju je definirala EHRA, uzimajući u obzir način prezentacije aritmije, njezino trajanje i način prekida epizode. U skupinu paroksizmalne FA uključeni su bolesnici kod kojih epizode FA spontano prestaju ili se prekidaju farmakološkom ili električnom kardioverzijom unutar sedam dana od njihova početka. U skupinu perzistentne FA svrstani su bolesnici s aritmijom koja traje dulje od sedam dana, ali kraće od dvanaest mjeseci, pri čemu su poduzeti pokušaji povrata sinusnoga ritma. Skupinu dugotrajno perzistentne FA čine bolesnici s neprekinutom FA koja traje više od dvanaest mjeseci, s ciljem pokušaja liječenja usmjerenima na uspostavu i održavanje sinusnoga ritma. U ovoj su studiji bolesnici s permanentnom FA definirani kao oni u kojih je prisutna trajna aritmija, odnosno ona u kojih senakon zajedničke odluke bolesnika i liječnika odustalo od daljnjih pokušaja obnove i održavanja sinusnoga ritma te je prihvaćena strategija kontrole frekvencije (4).

Arterijska hipertenzija definirana je u skladu sa smjernicama ESC-a i ESH-a kao prisutnost sistoličkoga krvnog tlaka višega od 140 mmHg i/ili dijastoličkoga tlaka višega od 90 mmHg, izmjenjenog u mirovanju. Osim toga, u ovu su skupinu uključeni i bolesnici koji su uzimali antihipertenzivnu terapiju, neovisno o trenutnim vrijednostima krvnog tlaka. (121).

U ovoj su studiji bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 definirani prema dijagnostičkim kriterijima Američkoga udruženja za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA). Dijagnoza je postavljena ako je bila zadovoljena najmanje jedna od sljedećih stavki: vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u plazmi $\geq 6,5$ %, koncentracija glukoze natašte $\geq 7,0$

mmol/L, ili ako je bolesnik bio na terapiji oralnim hipoglikemicima i/ili inzulinskim pripravcima, neovisno o trenutnim laboratorijskim vrijednostima (122).

Koronarnu bolest smo definirali kao prisutnost značajnih aterosklerotskih promjena jedne ili više koronarnih arterija, ili ranije dokumentiranim akutnim koronarnim sindromom, perkutano ili kirurški liječenom bolešću, odnosno kao ranije postavljena klinička dijagnoza stabilne angine pectoris (123).

Pušenje je definirano kao aktivno konzumiranje duhanskih proizvoda u trenutku uključenja u studiju.

U ovoj je studiji konzumacija alkohola smatrana značajnom ako je ispitanik svakodnevno unosio više od jedne jedinice alkohola. Jedna jedinica definirana je kao količina koja sadrži 10 grama čistog alkohola, neovisno o vrsti alkoholnog pića. Podatak o konzumaciji prikupljen je anamnestički, temeljem samoprijavljenih informacija.

Pod antiaritmijском terapijom smatrani su lijekovi koji pripadaju I. i III. skupini prema Vaughan Williamsovoj klasifikaciji, a koji su primjenjivani u svrhu kontrole ritma kod ispitanika s FA. To uključuje lijekove skupine IC te iz skupina III. Beta-blokatori (skupina II) nisu uključeni u ovu definiciju antiaritmika, budući da su u analizi razmatrani zasebno kao skupina lijekova (124).

Uzimanje određene skupine i doze lijekova definirano je u skladu s važećim smjernicama za liječenje pojedinih bolesti te prema aktualnom popisu propisane terapije koji je validiran od strane izabranog liječnika obiteljske medicine, kao i uvidom u medicinsku dokumentaciju te prilikom strukturiranog intervjua s ispitanikom. Pri doziranju propisanih lijekove uzimane su u obzir i aktualne vrijednosti arterijskoga tlaka, srčane frekvencije te opće kliničko stanje ispitanika. Cilj prilagodbe bio je postizanje optimalne terapijske učinkovitosti uz minimalan rizik od nuspojava.

3.3. Postupci

3.3.1. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja

Kod svih uključenih ispitanika prikupljena je detaljna anamneza, zabilježeni su osnovni demografski podaci te je provedena sveobuhvatna anamnestička obrada uz uvid u medicinsku dokumentaciju i klinički pregled. Tjelesna masa (kg) i visina (cm) određene su pomoću kalibrirane vage i visinomjera (Seca, Hamburg, Njemačka), dok je indeks tjelesne mase (ITM) izračunat kao omjer tjelesne mase (kg) i kvadrata tjelesne visine (m^2). Svakom ispitaniku s FA procijenjen je tromboembolijski rizik korištenjem CHA₂DS₂-VASc-a, a rizik krvarenja korištenjem bodovnog skora HAS-BLED i simptomatologija prema EHRA klasifikaciji simptoma (4).

3.3.2. Ultrazvučni pregled srca

Kod ispitanika s fibrilacijom atrijski standardni transtorakalni ehokardiografski pregled obavljen je istoga dana kada je provedeno i uzorkovanje venske krvi. Pregled je izveden pomoću ultrazvučnog sustava Vivid 9 za transtorakalnu ehokardiografiju (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, SAD). Sva mjerenja provedena su u ležećem i/ili lijevom lateralnom dekubitalnom položaju, u skladu s važećim smjernicama Europskog udruženja za kardiovaskularne slikovne metode (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*, EACVI) (125).

3.3.3. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize

Svim uključenim ispitanicima uzorak venske krvi uzet je unutar 24 sata od prijema u bolnicu, primjenom polietilenskog katetera postavljenog iz podlaktične vene. Analize su provedene u referentnom bolničkom laboratoriju, i to od strane istog specijalista medicinske biokemije, uz pridržavanje načela dobre laboratorijske prakse. Dio uzoraka analiziran je istoga dana, dok je preostali dio centrifugiran (20 minuta pri 2000 okretaja u minuti na temperaturi od 4 °C), nakon čega je odvojen za daljnju analizu i pohranjen na –80 °C. Tijekom laboratorijske obrade istraživači nisu imali informacije o pripadnosti ispitanika pojedinoj skupini. Plazmatske koncentracije NT-proBNP-a određivane su imunokemijskom metodom elektrokemiluminiscencije (engl. *electrochemiluminescence immunoassay*, ECLIA) na sustavu Eclesys Cobas 601 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka), primjenom komercijalnog reagensa Eclesys proBNP II istog proizvođača. Vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) mjerene su imunoturbidimetrijskom metodom na platformi Architect c16200. Lipidni profil analiziran je standardnim biokemijskim postupcima na sustavu Abbott Architect c16200 (Abbott, Chicago, SAD), dok su hematološki parametri (leukociti, limfociti, eritrociti, trombociti i neutrofili) određivani na analizatoru ADVIA 2120i (Siemens AG, Erlangen, Njemačka).

3.3.4. Određivanje serumskih koncentracija katestatina

Serumske razine katestatina (EK-053-27CE, EIA kit, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, CA, SAD) određivane su metodom dvostrukog enzimskog imunoeseja (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) u skladu s uputama proizvođača. Prema tehničkim karakteristikama testa, osjetljivost za katestatin iznosila je 0,05 ng/mL, s linearnim rasponom detekcije od 0,05 do 0,92 ng/mL te ukupnim mjernim rasponom od 0 do 100 ng/mL. Koeficijent

varijacije unutar testa bio je manji od 10 %, dok je ukupna varijabilnost unutar testa iznosila manje od 15 %

3.4. Statistička analiza

Veličina uzorka određena je pomoću statističkog programa MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgija, verzija 20.113), na temelju rezultata pilot-istraživanja koje je uključivalo 10 bolesnika s FA i 10 zdravih kontrola. Kao primarni ishod za izračun uzorka uzeta je serumska koncentracija katestatina. Uzimajući u obzir razliku u srednjim vrijednostima katestatina, razinu pogreške tipa I od 0,05 te snagu studije od 80 %, procijenjeno je da je potrebno uključiti najmanje 63 ispitanika u svaku skupinu. Statistička obrada podataka provedena je programima MedCalc (verzija 20.113, MedCalc Software BV, Ostend, Belgija) i Prism 8 za Windows® (verzija 8.01, GraphPad, La Jolla, CA, SAD). Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutne vrijednosti (N) i postoci (%), dok su kontinuirane varijable izražene kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija (engl. *standard deviation*, SD) ili kao medijan s interkvartilnim rasponom (engl. *interquartile range*, IQR), ovisno o distribuciji. Normalnost raspodjele procijenjena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Za usporedbu kategorijskih varijabli primijenjen je hi-kvadrat (χ^2) test. Razlike u osnovnim obilježjima između ispitanika s fibrilacijom atriya i zdravih kontrola analizirane su Studentovim t-testom ili Mann-Whitneyjevim U testom, ovisno o normalnosti distribucije podataka. Unutar skupine bolesnika s FA provedene su dodatne podjele prema različitim kriterijima: CHA₂DS₂-VASc bodovnom sustavu, EHRA klasifikaciji simptoma te razini NT-proBNP-a. Za usporedbu koncentracija katestatina između triju ili više skupina korišten je Kruskal-Wallisov test, dok je za analizu razlika u kontinuiranim varijablama među trima ili više skupina primijenjena jednosmjerna analiza varijance (ANOVA). Povezanost katestatina s ostalim parametrima procijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Statistička značajnost

definirana je vrijednošću $p < 0,05$ za sve analize. Homogenost varijanci među skupinama provjerena je Leveneovim testom.

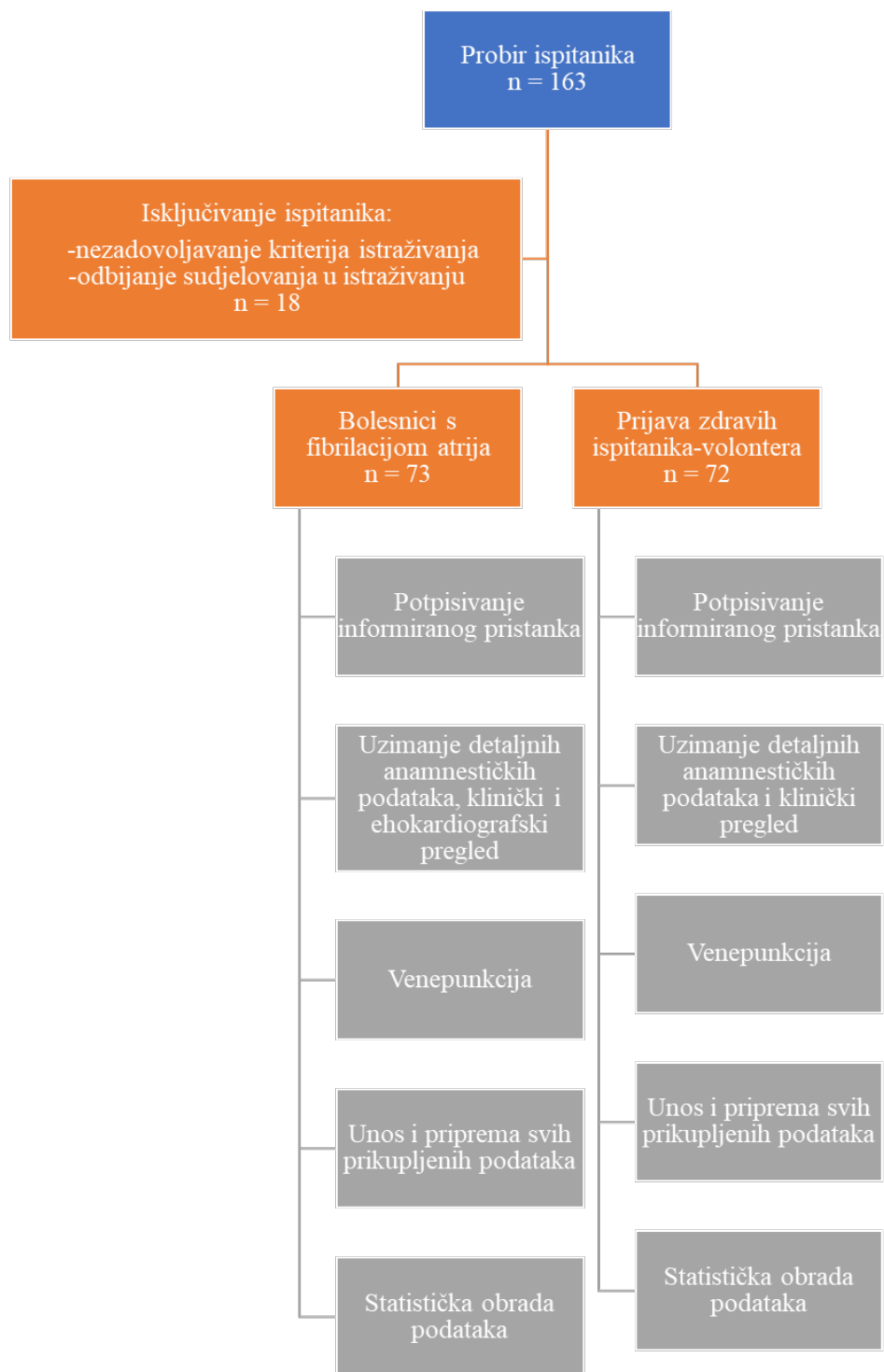
Izračun veličine uzorka

Izračun veličine uzorka proveden je primjenom statističkog programa MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgija, verzija 20.113), na temelju rezultata pilot-istraživanja koje je obuhvatilo 10 bolesnika s FA i 10 zdravih ispitanika kontrolne skupine. Kao primarni ishod za izračun uzorka uzeta je serumska koncentracija katestatina. Usporedbom srednjih vrijednosti katestatina, uz razinu pogreške tipa I od 0,05 i snagu studije od 80 %, utvrđeno je da je za istraživanje potrebno uključiti najmanje 63 sudionika u svaku skupinu.

4. REZULTATI

4.1. Osnovne kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika

Od 163 ispitanika koji su inicijalno prezentirani, ukupno 145 ispitanika, od čega 73 ispitanika s FA te 72 zdrava kontrolna ispitanika, uključeno je u konačnu analizu. Hodogram istraživanja je prikazan na Slici 6. U istraživanje je uključen nešto veći udio muškaraca ($n = 86$; 59 %), a prosječna dob ispitanika bila je 63 godine (interkvartilni raspon, IQR 57 – 70). Među svim analiziranim ispitanicima medijan vrijednosti indeksa tjelesne mase iznosio je 28 kg/m^2 (IQR 26 – 31). Više od polovine ispitanika obje skupine imalo je AH kao komorbiditet ($n = 82$; 57 %). Između promatranih skupina nije zabilježena statistički značajna razlika u dobi ($p = 0,060$), spolu ($p = 0,212$) te ITM ($p = 0,206$). Uspoređujući s kontrolnom skupinom, u skupini ispitanika s FA, serumska koncentracija kolesterola ($p = 0,027$) i LDL-a ($p = 0,014$) bila je značajno niža, dok su razine triglicerida bile značajno više ($p = 0,026$). Preostale karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 2.



Slika 6. Hodogram istraživanja serumska koncentracija katestatina u bolesnika s fibrilacijom atrijske.

Tablica 2. Osnovne karakteristike ispitanika uključenih u istraživanje

Varijabla	Ukupan uzorak (n = 145)	Skupina s fibrilacijom atrijske (n = 73)	Kontrolna skupina (n = 72)	p- vrijednosti*
Dob, godine	63 (57 – 70)	64 (59 – 72)	63 (55 – 69)	0,060
Muški spol	86 (59)	47 (64)	39 (54)	0,212
Indeks tjelesne mase, kg/m ²	28 (26 – 31)	28 (26 – 31)	28 (26 – 30)	0,206
Arterijska hipertenzija	82 (57)	44 (60)	38 (55)	0,075
C- reaktivni protein	2 (1 – 3)	2 (1 – 4)	1 (0,5 – 3)	0,005
Hemoglobin, g/L	149 ± 15	150 ± 15	147 ± 15	0,253
Ukupan kolesterol, mmol/L	5 (4 – 6)	5 (4 – 6)	6 (5 – 6)	0,027
LDL kolesterol, mmol/L	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	3 (4 – 4)	0,014
HDL kolesterol, mmol/L	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,086
Trigliceridi, mmol/L	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,026

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija), medijan (interkvartilni raspon, IQR) ili cijeli broj (%).

* Usporedba između grupa je provedena t-testom za neovisne uzorke, Mann-Whitneyevim testom ili hi-kvadrat testom ovisno o pravilnosti distribucije varijable.

Kratice: LDL –lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*); HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*).

4.1.1. Osnovne kliničke, laboratorijske, ehokardiografske i aritmološke karakteristike ispitanika s fibrilacijom atrijske

U ispitivanoj skupini s FA većina je ispitanika imala perzistentnu FA ($n = 34$; 46 %). Paroksizmalni oblik aritmije imalo je 36 % ispitanika ($n = 26$), dok je 18 % ($n = 13$) njih imalo dugotrajnu perzistentnu FA. Nije bilo značajne razlike u komorbiditetima i rizičnim faktorima među ispitanicima s FA. Izmjerena LVEF skupine s FA iznosila je 60 % (IQR 55 – 65), a prosječna je dimenzija LA tih ispitanika bila 45 ± 6 mm. Pronađena je statistički značajna razlika između podskupine ispitanika s paroksizmalnom FA u odnosu na ispitanike s perzistentnom i dugotrajnom perzistentnom FA u veličini LA (41 ± 6 vs. 47 ± 6 ; 41 ± 6 vs. 47 ± 3 , $p = < 0,001$). Medijan vrijednosti NTproBNP-a iznosio je 543 pg/mL (IQR 208 – 894 pg/mL). Ostale karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 3.

Prosječno trajanje FA bilo je 60 mjeseci (IQR 24 – 120). Očekivano, gledano u mjesecima vremenska opterećenost aritmijom u podskupini s paroksizmalnom FA bila je kraća u odnosu na ispitanike s perzistentnom i dugotrajnom perzistentnom FA (66; IQR 6 – 122 vs. 30; IQR 6 – 72 vs. 120; IQR 72 - 168, $p = < 0,001$). Konačno, utvrđeno je da je 62 % ($n = 45$) ispitanika koristilo antiaritmijску terapiju. Kod 44 ispitanika bila je uključena terapija selektivnim beta-1 blokatorima, od toga je 75 % ispitanika koristilo bisoprolol, 22 % nebivolol, dok je ostatak ispitanika koristio metoprolol. Ispitanici s perzistentnom FA češće su primjenjivali antiaritmijскую terapiju (I. i III. skupina) u odnosu na ispitanike s paroksizmalnom i dugotrajnom perzistentnom FA (19 vs. 50 vs. 46 %, $p = 0,042$), a bez značajne razlike u ostaloj farmakoterapiji. Među analiziranim ispitanicima s FA, gotovo polovina ispitanika ($n = 35$; 48 %) je imala simptome koji odgovaraju EHRA klasi 4, dok je 28 ispitanika (38 %) bilo s EHRA 3 skorom simptoma, a svega 11 % ispitanika ($n = 8$) opisivalo je simptome koji odgovaraju EHRA 2 skor, a 2 bolesnika (3 %) imalo je težinu

simptoma u skupini EHRA 1. Više od polovine ispitanika ($n = 40$; 55 %) imalo je CHA₂DS₂-VASc bodovni skor dva i manje. U HAS-BLED bodovnom sustavu više od 95 % ispitanika ima 0 ili 1 bod ($n = 70$; 96 %). Preostale karakteristike ispitanika detaljno su prikazane u Tablica 4.

Tablica 3. Osnovne kliničke karakteristike i laboratorijski parametri među ispitanicima s obzirom na vrstu fibrilacije atrijske.

Varijabla	Paroksizmalna FA (n = 26)	Perzistentna FA (n = 34)	Dugotrajna perzistentna FA (n = 13)	p-vrijednost*
Dob, godine	64 (59 – 71)	67 (58 – 73)	66 (60 – 69)	0,655
Muški spol	13 (28)	25 (53)	9 (19)	0,156
Arterijska hipertenzija	16 (62)	20 (59)	8 (62)	0,972
Šećerna bolest tipa 2	3 (12)	6 (18)	2 (15)	0,806
Koronarna bolest	0 (0)	6 (18)	1 (8)	0,068
LVEF, %	62 (60 – 65)	62 (55 – 66)	60 (53 – 65)	0,694
LA, mm	41 ± 6	47 ± 6	47 ± 3	< 0,001
CRP, mg/L	2 (1 – 3)	2 (1 – 5)	2 (1 – 5)	0,599
eGFR, mL/min/1.73 m²	74 ± 18	79 ± 21	65 ± 22	0,742
NTproBNP, pg/mL	204 (110 – 360)	666 (427 – 1041)	611 (293 – 870)	< 0,001
hs-cTnI, ng/L	8 (5 – 17)	8 (6 – 18)	10 (7 – 12)	0,878
Ukupni kolesterol, mmol/L	5 ± 2	5 ± 1	5 ± 1	0,702
LDL, mmol/L	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	0,703

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ SD (standardna devijacija), medijan (interkvartilni raspon, IQR) ili cijeli broj (%).

*Usporedba numeričkih varijabli između grupa provedena je ANOVA-om ili Kruskal-Wallis testom, ovisno o pravilnosti distribucije varijable. Kategorijske varijable uspoređivane su hi-kvadrat testom.

Kratice: **LVEF** –istisna frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*); **LA** – lijevi atrij; **LDL** –lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*); **FA** – fibrilacija atrija; **eGFR** –procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*) -; **NTproBNP** – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) -; **hs-cTnI** –visoko-osjetljivi srčani troponin I (engl. *high-sensitivity cardiac troponin I*).

Tablica 4. Osnovne kliničke karakteristike ispitanika s fibrilacijom atrijske.

Varijabla	Paroksizmalna FA (n = 26)	Perzistentna FA (n = 34)	Dugotrajna perzistentna FA (n = 13)	p-vrijednost*
Trajanje FA, mjeseci	66 (36 – 122)	30 (6 – 72)	120 (72 – 168)	<0,001
Beta blokatori	13 (54)	21 (62)	9 (69)	0,632
Antiaritmici	5 (19)	17 (50)	6 (46)	0,042
Metildigoksin	0 (0)	1 (2,9)	2 (15,4)	0,067
NOAK	22 (84,6)	30 (88)	13 (100)	0,469
EHRA skala	4 (3 – 4)	3 (3 – 4)	3 (2,8 – 4)	0,260
CHA₂DS₂-VASc skor	2 (1 – 3)	2,5 (0 – 4)	2,0 (2 – 3)	0,599
HAS-BLED skor	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,380

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon, IQR) ili cijeli broj (%).

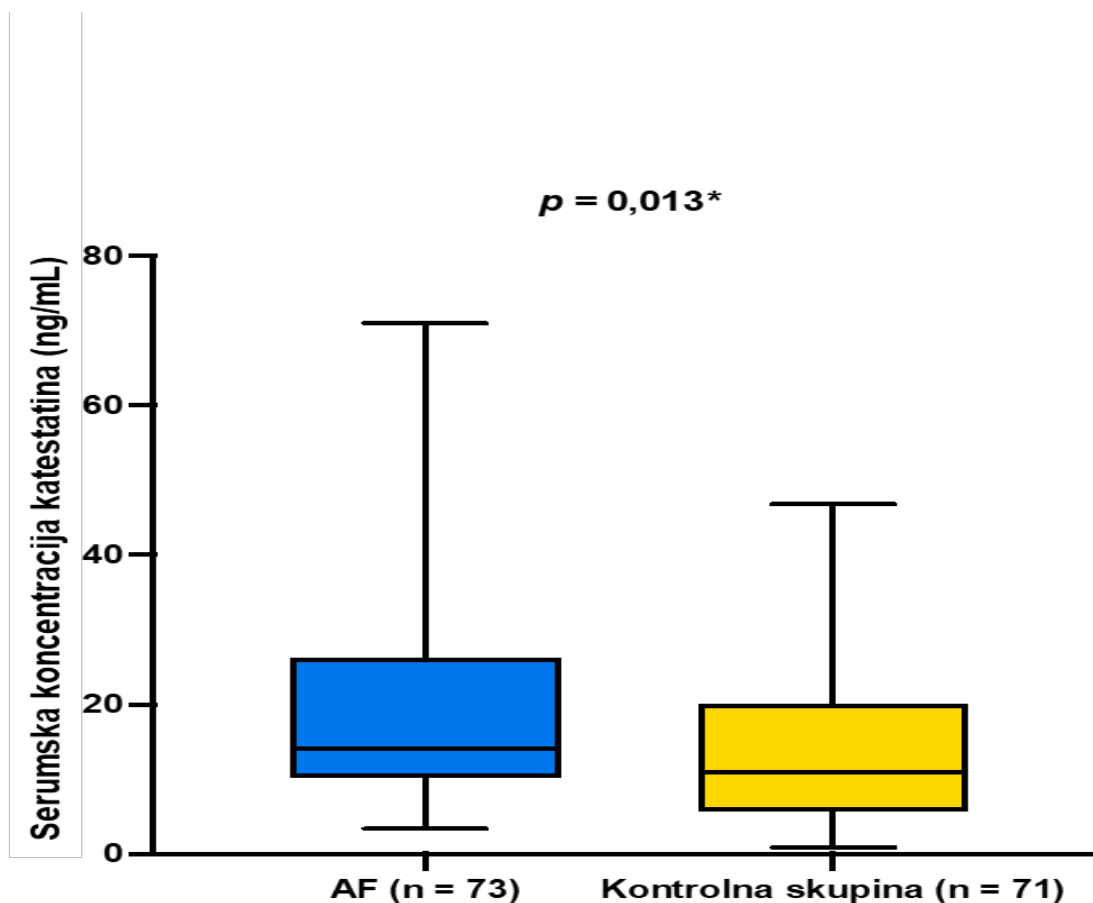
*Usporedba numeričkih varijabli između grupa provedena je ANOVA-om ili Kruskal-Wallisovim testom, ovisno o pravilnosti distribucije varijable. Kategorijske varijable uspoređivane su hi-kvadrat testom.

Kratice: FA – fibrilacija atrijske; NOAK – novi oralni antikoagulansi; CHA₂DS₂-VASc – kongestivno srčano zatajivanje ili disfunkcija lijevog ventrikla, arterijska hipertenzija, dob ≥75 godina, šećerna bolest tipa 2, moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka ili drugi tromboembolizam, vaskularne bolesti, dob 65-75 godina, ženski spol (engl. *Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age≥75 years, Diabetes, Stroke/TIA*,

Vascular disease, Age 65–74 years, Female); **EHRA** – engl. *European Heart Rhythm Association*; **HAS-BLED** – nekontrolirana arterijska hipertenzija, reducirana bubrežna/jetrena funkcija, moždani udar, krvarenje, labilni INR, Dob >65 godina, etilizam, lijekovi koji predisponiraju krvarenju (engl. *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly >65 years, Drugs/ alcohol concomitantly*).

4.2. Katestatin

Serumska koncentracija katestatina bila je značajno viša u ispitanika s FA u odnosu na kontrolnu skupinu (14,11 [IQR 10,21 – 26,02] vs. 10,93 [IQR 5,70 – 20,01] ng/mL; $p = 0,013$) (Slika 6).



Slika 6. Vrijednosti serumske koncentracije katestatina između bolesnika s fibrilacijom atrijske i kontrolnih ispitanika.

Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

*Usporedba između grupa provedena je Mann-Whitneyjevim testom.

Kratice: FA – fibrilacija atrijske

4.2.1. Povezanost serumske koncentracije katestatina s varijablama od interesa u svih uključenih ispitanika

Podskupine ispitanika s obzirom na dob ($p = 0,051$), pušenje ($p = 0,267$) te konzumaciju alkohola ($p = 0,427$) nisu se statistički značajno razlikovale u serumskoj koncentraciji katestatina (Tablica 5).

Tablica 5. Usporedba serumskih koncentracija katestatina i varijabli od interesa.

Varijabla	Skupina	Koncentracija katestatina	p-vrijednosti*
Dob, godine	Muški	11 (5 – 20)	0,051
	Ženski	13 (8 – 27)	
Pušenje	Da	15 (7 – 28)	0,267
	Ne	10 (6 – 19)	
Konzumacija alkohola	Da	13 (6 – 26)	0,427
	Ne	11 (7 – 20)	

Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

*Usporedba između grupa provedena je Mann-Whitneyjevim testom.

4.2.2. Povezanost serumske koncentracija katestatina s ciljanim prediktorima kod svih ispitanika

Multipla linearna regresijska analiza je utvrdila statistički značajnu neovisnu pozitivnu povezanost serumske koncentracije katestatina s dobi ispitanika ($\beta = 0,746$, $p < 0,001$), te fibrilacije atrijske ($\beta = 11,757$, $p = 0,031$) (Tablica 6). Ostali ciljani iz prediktori u Tablici 6 nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa serumskom koncentracijom katestatina.

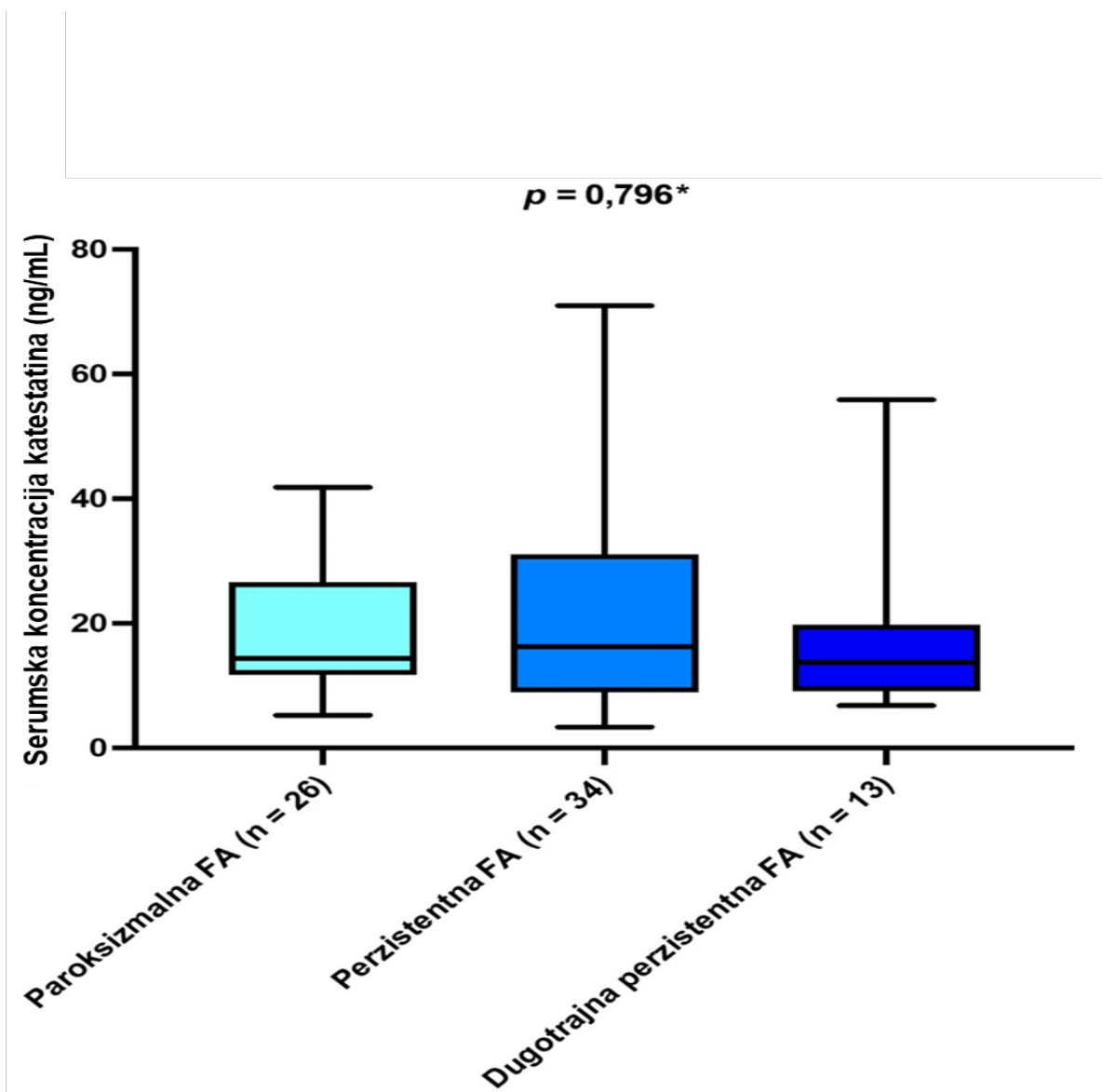
Tablica 6. Rezultati multiple linearne regresije povezanosti serumske koncentracije katestatina s ciljanim prediktorima u svih ispitanika

Neovisni prediktori	β -koeficijent	p-vrijednosti*
Dob, godine	0,746	<0,001
C-reaktivni protein	-0,427	0,515
Diuretska terapija	1,897	0,641
Fibrilacija atrijske	11,757	0,031

*Statistička značajnost multivarijantog regresijskog modela

4.2.3. Serumska koncentracija katestatina u ispitanika s obzirom na klinički tip fibrilacije atrijske

Skupine s različitim kliničkim tipovima FA međusobno se nisu statistički značajno razlikovale prema vrijednosti serumske koncentracije katestatina ($p = 0,796$). Ispitanici s perzistentnom FA imali su medijan koncentracije katestatina 16 ng/mL (IQR 9 – 29) dok je medijan u podskupini s paroksizmalnom FA bio 14 ng/mL (IQR 12 – 26), a u podskupini s dugotrajnom perzistentnom FA 14 ng/mL (IQR 9 – 19) (Slika 7).



Slika 7. Vrijednosti serumske koncentracije katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske.

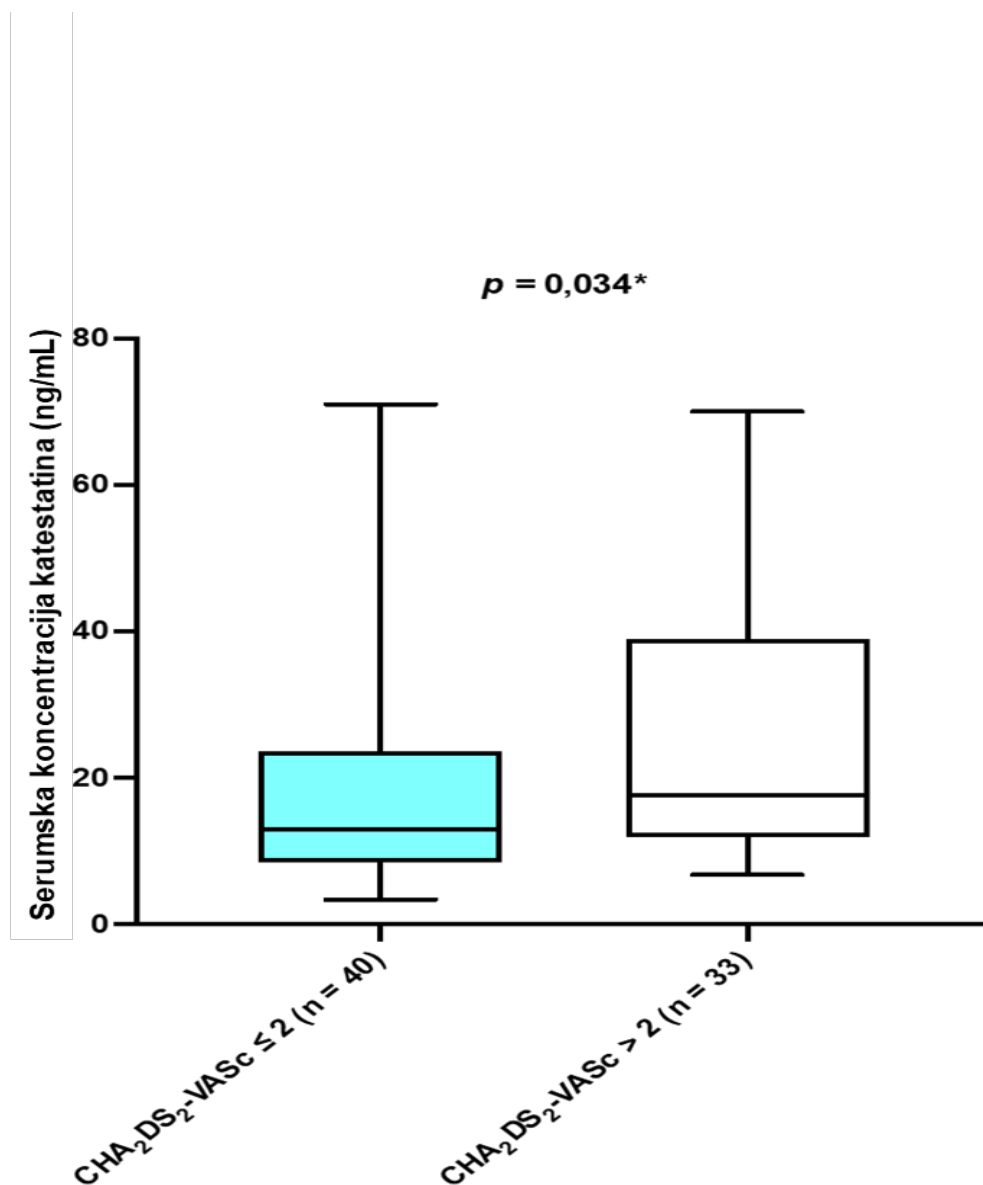
Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

*Usporedba između podskupina provedena je Kruskal-Wallisovim testom.

Kratice: FA – fibrilacija atrijske

4.2.4. Serumska koncentracija katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske fibrilacije s obzirom na tromboembolijski rizik

Ispitanici s FA su bili podijeljeni u dvije grupe prema bodovnom CHA₂DS₂-VASc skor, odnosno u skupinu ispitanika s CHA₂DS₂-VASc ≤ 2 (n = 40) te skupinu ispitanika s CHA₂DS₂-VASc > 2 (n = 33). Statistička je analiza pokazala da su vrijednosti serumskog katestatina bile više u skupini s bodovnim skorom CHA₂DS₂-VASc > 2 nego u skupini ispitanika s CHA₂DS₂-VASc ≤ 2 skorom (p = 0,034). Prema rezultatima skupina s CHA₂DS₂-VASc skorom ≤ 2 imala je medijan serumske vrijednosti katestatina 13 (IQR 8 – 23), a skupina s CHA₂DS₂-VASc > 2 imala je medijan serumske vrijednosti katestatina 18 (IQR 12 – 38) (Slika 8).



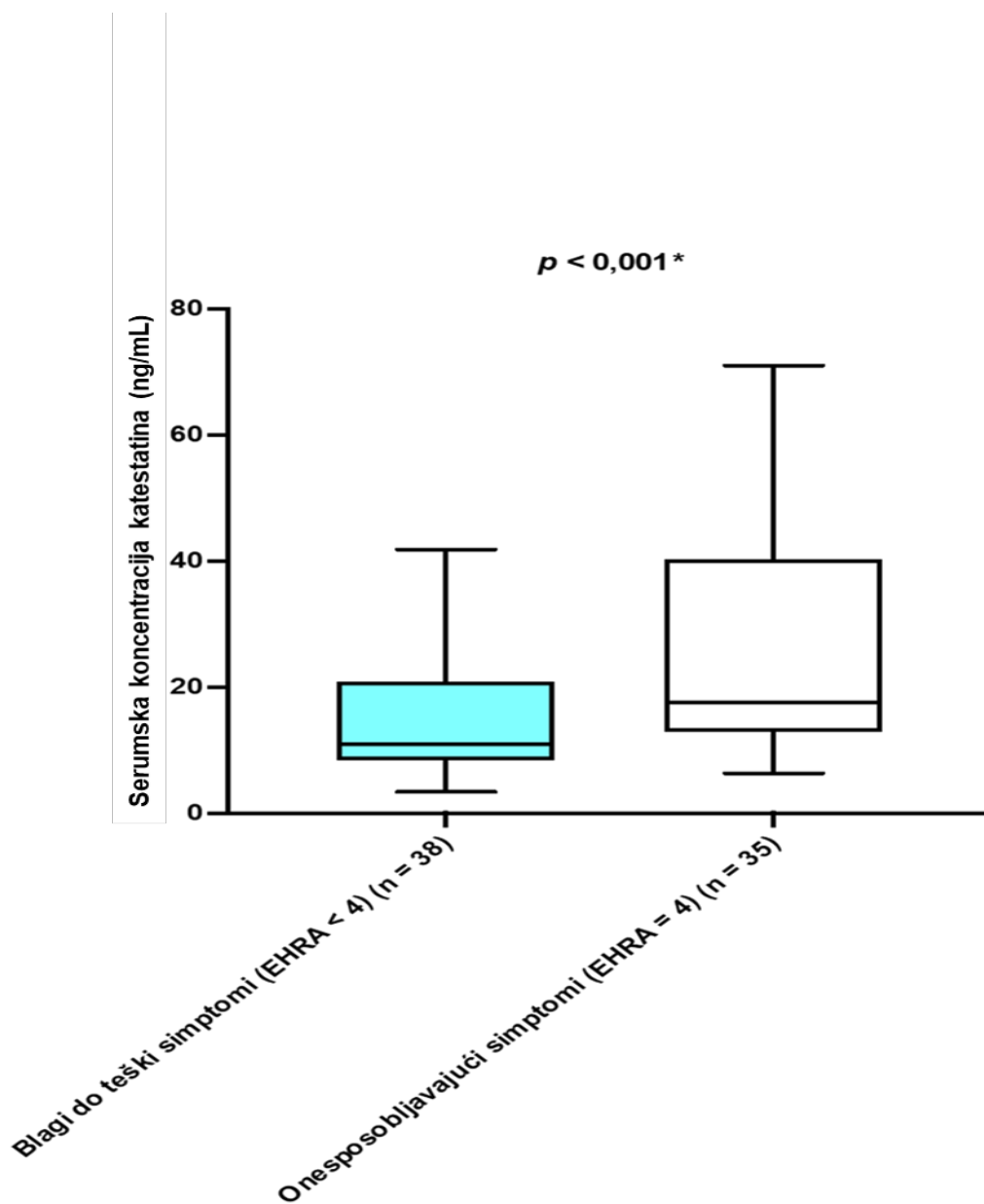
Slika 8. Vrijednosti serumske koncentracije katestatina s obzirom na bodovni sustav CHA₂DS₂-VASc

*Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon. Usporedba između grupa provedena je MannWhitneyjevim testom.

Kratice: **FA** – fibrilacija atrijska; **CHA₂DS₂-VASc** –kongestivno srčano zatajivanje ili disfunkcija lijevog ventrikla, arterijska hipertenzija, dob ≥ 75 godina, šećerna bolest tipa 2, moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka ili drugi tromboembolizam, vaskularne bolesti, dob 65-75 godina, ženski spol (engl. *Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes, Stroke/TIA, Vascular disease, Age 65–74 years, Female*).

4.2.5. Serumska koncentracija katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske s obzirom na simptomatologiju

Podskupine ispitanika s obzirom na simptomatologiju FA prema bodovnom sustavu EHRA statistički su se razlikovale u vrijednostima serumske koncentracije katestatina ($p < 0,001$). Tako je medijan koncentracije katestatina iznosio 18 ng/mL (IQR 13 – 40) u podskupini ispitanika s EHRA skorom 4 dok je medijan u podskupini s bodovnim skorom EHRA < 4 bio 11 ng/mL (IQR 8 – 21) (slika 9).



Slika 9. Vrijednosti serumske koncentracije katestatina s obzirom na težinu simptoma.

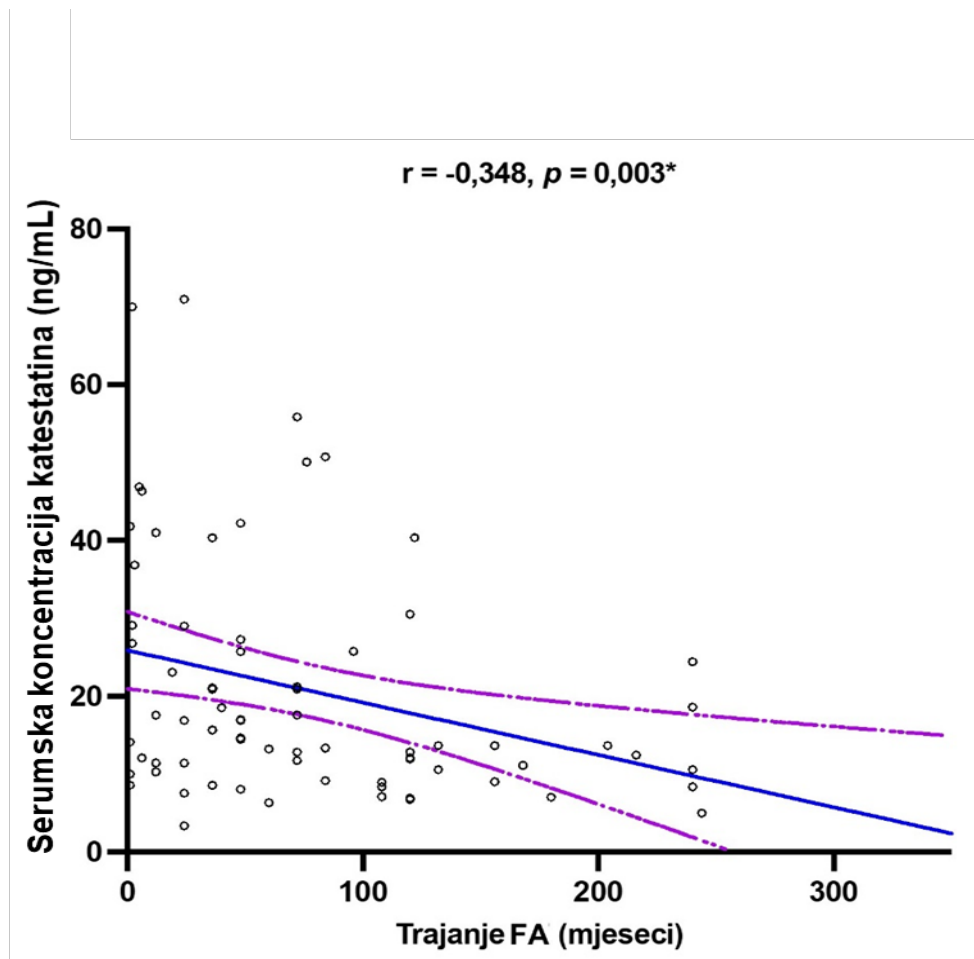
Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

*Usporedba između grupa provedena je MannWhitneyjevim testom.

Kratice: EHRA: *engl. European Heart Rhythm Association*

4.2.6. Povezanost vrijednosti serumske koncentracije katestatina s dužinom trajanja fibrilacije atrijske

Statistička je analiza pokazala da serumska razina katestatina statistički značajno negativno korelira s trajanjem FA ($r = -0,348$, $p = 0,003$) (slika 10).



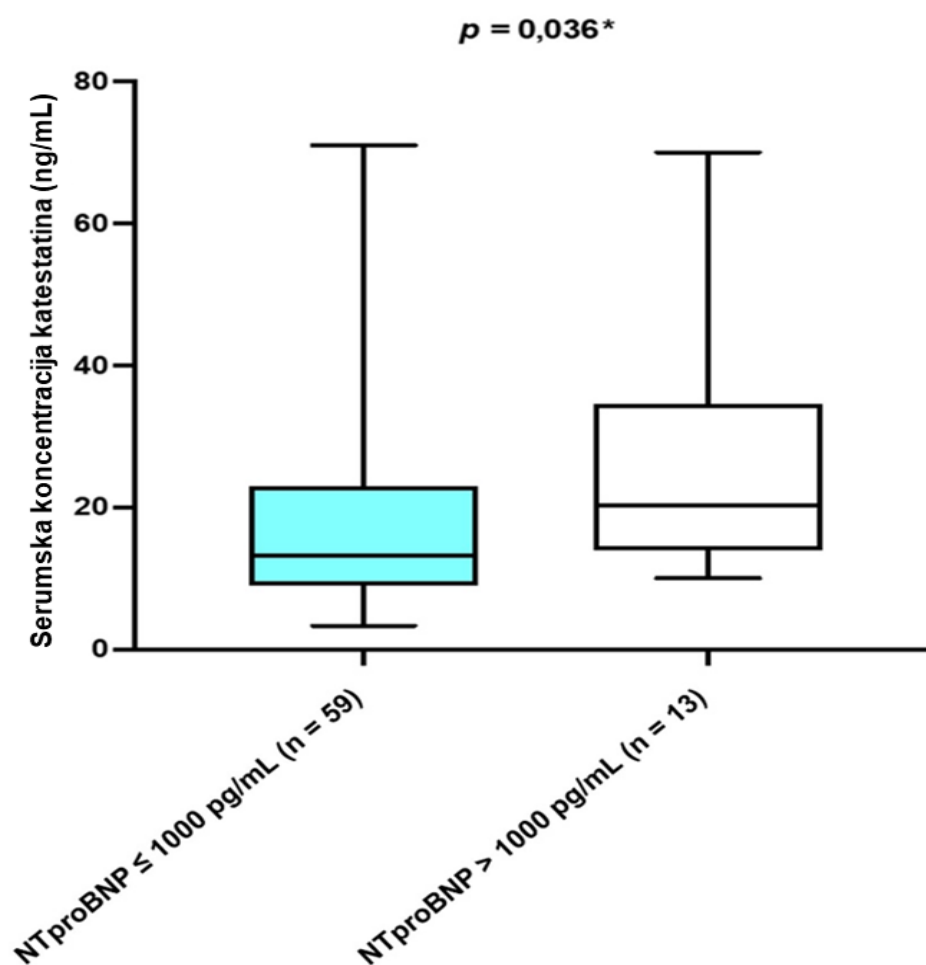
Slika 10. Analiza korelacija između serumske koncentracije katestatina i trajanja fibrilacije atrijske.

*Spearmanova korelacijska analiza

Kratice: FA: fibrilacija atrijske; r: koeficijent korelacije

4.2.7. Serumska koncentracija katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijsa prema vrijednosti NTproBNP

Ispitanici koji su imali FA bili su podijeljeni u dvije podskupine prema laboratorijskim vrijednostima NTproBNP-a, podskupina ispitanika s laboratorijskim vrijednostima NTproBNP < 1000 pg/mL (n = 59), a druga podskupina ispitanika koji su imali laboratorijske vrijednosti NTproBNP-a $\geq$ 1000 pg/ml (n = 13). Analiza je pokazala da je vrijednost serumskog katestatina bila viša u grupi ispitanika s NTproBNP-om $\geq$ 1000 pg/mL u odnosu na grupu ispitanika s NTproBNP-om < 1000 pg/mL (p = 0,036). Točnije, ispitanici u podskupini s NTproBNP-om < 1000 pg/mL imali su serumsku vrijednost katestatina od 13 ng/mL (IQR 9 – 23), dok su ispitanici u grupi s NTproBNP-om $\geq$ 1000 pg/mL imali serumsku koncentraciju katestatina od 18 (IQR 12 – 38) (slika 11).



Slika 11. Vrijednosti serumske koncentracije katestatina s obzirom na laboratorijsku vrijednosti NTproBNP-a.

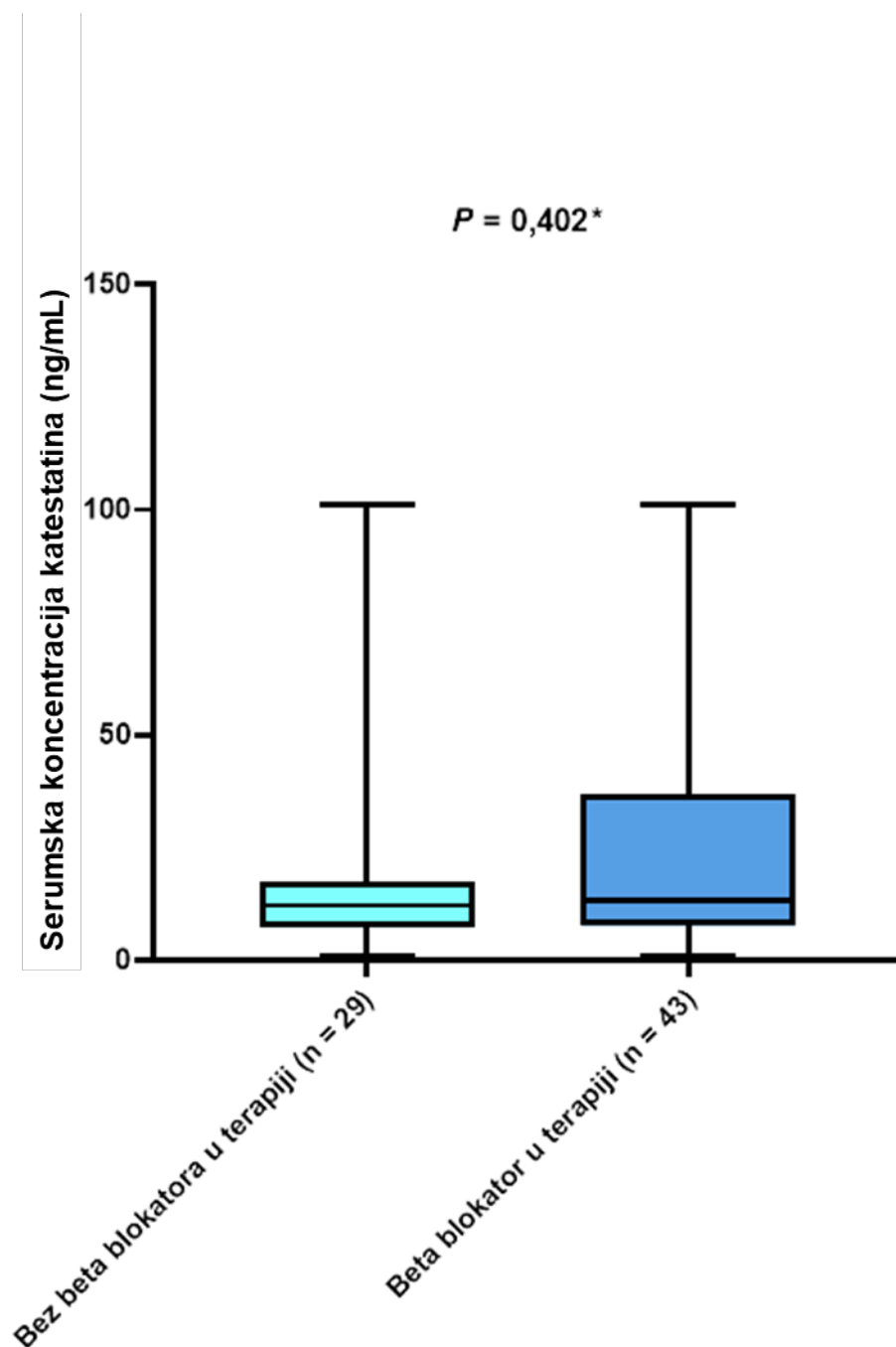
Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

* Usporedba između grupa provedena je MannWhitneyjevim testom.

Kratice: NTproBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*).

4.2.8. Serumske koncentracije katestatina u podskupinama ispitanika s fibrilacijom atrijske fibrilacije s obzirom na medikamentoznu terapiju beta-blokatorom

U podskupini ispitanika s FA koji su uzimali medikamentoznu terapiju beta-blokatorom (n = 43) nije pronađena je statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji katestatina u odnosu na podskupinu ispitanika koji nisu uzimali terapiju beta-blokatorom. Serumske vrijednosti katestatina u podskupini koja je uzimala beta-blokator iznosile su 13 (IQR 8 – 37) ng/mL, a u drugoj je podskupini koncentracija katestatina bila 12 ng/mL (IQR 7 – 17) (slika 12).



Slika 12. Vrijednosti serumske razine katestatina s obzirom na medikamentoznu terapiju beta blokatorom.

Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

*Usporedba između grupa provedena je Mann-Whitneyjevim testom.

4.2.9. Serumske koncentracije katestatina s varijablama od interesa u ispitanika s fibrilacijom atrijske

Univarijatna regresijska analiza pokazala je da su serumske razine katestatina bile statistički značajno i neovisno u pozitivnoj korelaciji s dobi ($\beta = 0,367$ $p = < 0,001$) u ispitanika s FA. Nadalje, ista je analiza pokazala da je serumska koncentracija katestatina bila statistički značajno i neovisno pozitivno povezana s bodovnim skorom CHA₂DS₂-VASc ($\beta = 0,255$, $p = 0,030$), s vrijednostima NTproBNP-a ($\beta = -0,237$, $p = 0,015$) u ispitanika s fibrilacijom atrijske. Detaljniji prikaz rezultata ove analize nalazi se u Tablici 7.

Tablica 7. Rezultati univarijantne analize koji pokazuju odnos serumskih koncentracija katestatina i varijabli od interesa u ispitanika s fibrilacijom atrijske

Varijabla	Univarijatni β -koeficijent	p-vrijednost*
Dob	0,367	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,255	0,030
C reaktivni protein	-0,068	0,60
NTproBNP	0,247	0,038

*Statistička značajnost univarijatnog regresijskog modela.

Kratice: CHA₂DS₂-VASc – kongestivno srčano zatajivanje ili disfunkcija lijevog ventrikla, arterijska hipertenzija, dob ≥ 75 godina, šećerna bolest tipa 2, moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka ili drugi tromboembolizam, vaskularne bolesti, dob 65-75 godina, ženski spol (engl. *Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes,*

Stroke/TIA, Vascular disease, Age 65–74 years, Female); **NTproBNP** – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*).

Dodatnom analizom utvrđena je statistički granično značajna interakcija spola ($p = 0,053$), dok nije utvrđena statistička značajnost pušenja ($p = 0,828$) i konzumacije alkohola ($p = 0,176$) sa serumskim vrijednostima katestatina u ispitanika s FA. Nadalje, sa serumskom koncentracijom katestatina u ispitanika s FA utvrđene su statistički značajne interakcije između uzimanja diuretika ($p = 0,034$), ali ne i metildigoksina ($p = 0,117$) (Tablica 8).

Tablica 8. Interakcija varijabli od interesa sa serumskom koncentracijom katestatina u ispitanika s fibrilacijom atrijske

Varijabla	Skupina	Koncentracija katestatina	p-vrijednosti*
Spol	Muški	11 (6 - 20)	0,053
	Ženski	14 (9 - 40)	
Pušenje	Da	17 (8 - 34)	0,290
	Ne	11 (7 - 22)	
Konzumacija alkohola	Da	13 (6 - 39)	0,667
	Ne	12 (8 - 21)	
Diuretska terapija	Da	15 (9 - 73)	0,034
	Ne	11 (8 - 14)	
Medikamentozna terapija metildigoksinom	Da	100	0,117
	Ne	12 (7 - 22)	

Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

*Usporedba između grupa provedena je Mann-Whitneyjevim testom.

Model multiple linearne regresije potvrdio je statistički značajnu i negativnu neovisnu povezanost serumske koncentracije katestatina s trajanjem FA ($\beta = -1,371$, $p = 0,016$) i sa muškim spolom ($\beta = -17,409$, $p = 0,044$). Nadalje, istom analizom nije utvrđena značajna i neovisna povezanost serumskih koncentracija katestatina s bodovnim sustavom EHRA i CHA₂DS₂-VASc, kao i s vrijednostima NTproBNP-a te medikamentoznom terapijom u ispitanika s FA (Tablica 9).

Tablica 9. Rezultati multiple linearne regresije koji pokazuju odnos serumskih koncentracija katestatina i varijabli od interesa u ispitanika s fibrilacijom atrijske

Prediktor	β -koeficijent	p-vrijednost*
Trajanje fibrilacije atrijske	-1,371	0,016
EHRA skala	0,011	0,259
Dob	0,702	0,143
Spol, muški	-17,409	0,044
Konzumacija alkohola	15,332	0,055
Bodovni sustav CHA ₂ DS ₂ -VASc	-3,419	0,303
LA, mm	0,024	0,967
C-reaktivni protein	-0,988	0,368
NTproBNP	0,004	0,415
Diuretska terapija	11,636	0,133
Medikamentozna terapija beta blokatorom	10,622	0,145
Medikamentozna terapija digoksinom	42,470	0,054

*Statistička značajnost multivarijatnog regresijskog modela

Kratice: EHRA – engl. *European Heart Rhythm Association*; CHA₂DS₂-VASc – kongestivno srčano zatajivanje ili disfunkcija lijevog ventrikla, arterijska hipertenzija, dob ≥ 75 godina, šećerna bolest tipa 2, moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka ili drugi tromboembolizam, vaskularne

bolesti, dob 65-75 godina, ženski spol (engl. *Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age $\geq$ 75 years, Diabetes, Stroke/TIA, Vascular disease, Age 65–74 years, Female*); LA – lijevi atrija; **NTproBNP** – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*).

5. RASPRAVA

Katestatin, endogeni modulator simpatičkog živčanog sustava s izraženim kardioprotektivnim, antiadrenergičkim i protuupalnim djelovanjem, sve se više prepoznaje kao vrijedan biomarker u razumijevanju patofiziologije kardiovaskularnih bolesti. Rezultati istraživanja provedenog u sklopu ovog doktorskog rada pokazali su da je serumska razina katestatina značajno viša kod ispitanika s FA u usporedbi s ispitanicima koji su imali sinusni ritam, a bili su usklađeni prema dobi, spolu i ITM-e. Nadalje, u multivarijatnom modelu linearne regresije pokazano je da je prisutnost FA bila neovisni i statistički značajni prediktor koncentracije katestatina.

U aktualnim smjernicama za liječenje FA naglašava se da je autonomna disfunkcija, a osobito pojačana simpatička aktivnost ključna u patogenezi ove aritmije. Povišeni simpatički tonus potiče rane naknadne depolarizacije, povećano otpuštanje Ca^{2+} te dovodi do simpatičke hiperinervacije atrijske, doprinoseći nastanku i održavanju FA (1). Rezultati randomiziranog, dvostrukog slijepog istraživanja Giannopoulosa i suradnika, pokazali su da je centralna simpatička inhibicija učinkovita strategija u smanjenju recidiva FA nakon ablacijskog liječenja. Time je dodatno potvrđena patofiziološka važnost simpatičke hiperaktivnosti, a modulacija autonomnog živčanog sustava klinički korisnom strategijom u liječenju FA (126). U tom kontekstu, čini se da bi laboratorijski biomarkeri simpatičke aktivnosti mogli poslužiti kao surogat-markeri patofiziologije FA.

U ovom istraživanju prvi je put ispitana razina serumskog katestatina u populaciji bolesnika s FA, u cilju boljeg razumijevanja povezanosti autonomne disregulacije i elektrofiziološkog remodeliranja. Iako je katestatin u literaturi prepoznat kao važan endogeni modulator autonomne funkcije, njegova specifična uloga u bolesnika s FA do danas nije razjašnjena. Povišene koncentracije katestatina u bolesnika s FA mogu se tumačiti kao kompenzatorni odgovor

organizma na povišenu simpatičku aktivnost. Pretpostavlja se da katestatin pokušava uravnotežiti hiperadrenergično stanje, posebno naglašeno u pokretanju i održavanju FA (48). Osim djelovanja na sustavnu neurohumoralnu ravnotežu, katestatin može djelovati i lokalno, parakrino i autokrino, stabilizirajući unutarstanične homeostatske odnose kroz regulaciju ključnih signalnih puteva u kardiomiocitima. Sve je više dokaza da katestatin ima i izravno antiaritmijsko djelovanje, osobito putem utjecaja na homeostazu Ca^{2+} u kardiomiocitima, kao i moduliranjem više ionskih struja. (119, 120, 127). U tom kontekstu, rezultati ovog istraživanja, zajedno sa zaključcima navedenih eksperimentalnih studija, upućuju na mogući antiaritmijski potencijal katestatina te njegovu moguću ulogu u elektrofiziološkom remodeliranju atrijske kod FA, osobito kroz modulaciju ionskih kanala i stabilizaciju unutarstanične ravnoteže Ca^{2+} .

U rezultatima ove studije serumska koncentracija katestatina je značajno i neovisno negativno korelira s trajanjem FA. Prema rezultatima naše studije, serumske razine katestatina u ispitanika s FA bile su povišene u usporedbi s kontrolnom skupinom, ali je uočen pad njegove koncentracije trajanjem aritmije, koje je definirano vremenom proteklom od prve elektrokardiografski potvrđene dijagnoze aritmije. Ova dinamika sugerira da u ranim fazama bolesti, kada simpatički živčani sustav ima izraženiju ulogu u inicijaciji aritmije, dolazi do kompenzatornog porasta katestatina. Međutim, kako aritmija napreduje, bilo kroz učestale paroksizme ili prelazak u perzistentni oblik, dolazi do iscrpljivanja ili slabljena regulacije simpatičkog sustava što se može očitovati padom serumskih vrijednosti katestatina (56). U tom kontekstu su i rezultati naše studije. Osim toga, rezultati našeg ispitivanja su pokazali razlike u veličini LA, vrijednostima NT-proBNP-a i učestalosti primjene antiaritmijske terapije između ispitanika s perzistentnom u odnosu na paroksizmalnu FA. Dobiveni rezultati su u skladu s poznatim strukturnim i funkcionalnim promjenama atrijske, odnosno s napredovanjem atrijske

remodelacije u dugotrajnoj perzistentnoj FA (1). Premda u našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentracijama katestatina među različitim kliničkim fenotipovima FA, uočen je jasan trend smanjenja medijana koncentracije u ispitanika s dugotrajnom perzistentnom FA u odnosu na dva druga ispitivana klinička fenotipa. Ova opservacija podržava hipotezu o zaštitnoj ulozi katestatina u ranijim fazama bolesti, gdje viša razina može doprinijeti očuvanju autonomne ravnoteže i elektrofizioloških karakteristika atrijskog miokarda. Suprotno tome, pad koncentracije katestatina u kasnijim fazama FA moguće pridonosi daljnjem pogoršanju aritmijskog supstrata, progresivnom remodeliranju LA te povećanom neurohumoralnom opterećenju. Zanimljivo, rezultati studije Ottesena i suradnika pokazali su povećanu hiperglikolizaciju CgA kod uznapredovanog HF-a, što može imati izravne funkcionalne posljedice u smislu smanjenog stvaranja katestatina (128). Takva posttranslacijska modifikacija može smanjiti učinkovitost cijepanja CgA u biološki aktivne peptide, uključujući i katestatin. Autori također sugeriraju da, osim glikozilacije, može doći i do alternativnog cijepanja CgA na fragmente koji ne uključuju katestatin, ali i da postoje drugi čimbenici koji utječu na razgradnju, stabilnost ili bioraspoloživost katestatina (129). Negativna korelacija između razine katestatina i trajanja FA, uočena u našem istraživanju, može stoga biti posljedica ne samo funkcionalnog iscrpljenja simpatičke kompenzacije, već i posttranslacijske modifikacije CgA. Iako je patofiziologija FA različita od klasičnog razvoja HF, obje bolesti dijele slične elemente autonomne disregulacije, progresivnog elektrofiziološkog remodeliranja i neurohumoralne aktivacije (130). Istraživanja su pokazala da se koncentracija katestatina smanjuje s napredovanjem stadija HF, što dovodi do slabljenja regulatornih mehanizama samog peptida (130). Zaključno, trajanje FA vjerojatno ima značajan utjecaj na koncentraciju katestatina u cirkulaciji, kao i na njegovu kliničku vrijednost kao potencijalnog biomarkera simpatičke aktivacije i stupnja autonomne disregulacije povezane s

napredovanjem bolesti. Buduća istraživanja trebala bi dodatno razjasniti mehanizme smanjenja katestatina, njegov prognostički potencijal te mogućnosti terapijske modulacije simpatičke aktivnosti kod bolesnika s FA.

Nadalje, multivarijabilna analiza na ispitanicima s FA u našoj studiji je pokazala da je muški spol povezan s nižom serumskom koncentracijom katestatina. Razlike u razinama katestatina ovisno o spolu još nisu sustavno istražene. Dostupni podaci upućuju na to da razine katestatina imaju specifične obrasce u muškoj populaciji. U literaturi je zabilježeno da su kod njih bazalne razine katestatina općenito niže nego u žena (131). Taj nalaz se može objasniti činjenicom da muškarci imaju izraženiji simpatički tonus, što potencijalno dovodi do povećane potrošnje katestatina kao negativnog modulatora simpatičkog živčanog sustava. U kontekstu FA, to može dodatno pogodovati razvoju električne i strukturne remodelacije atrijske, stvarajući povoljne uvjete za održavanje i progresiju aritmije. Zanimljivo je da su neke geneske varijante katestatina (npr. Ser364) povezane s povišenim arterijskim tlakom i povećanom krutošću arterija, a takve varijante mogu imati različitu prevalenciju i učinak u muškaraca (132). Ova saznanja dodatno podupiru potrebu za spolno diferenciranim pristupom u istraživanju i primjeni biomarkera poput katestatina. Smanjene koncentracije katestatina u muškaraca s FA mogle bi stoga predstavljati indikator autonomne disfunkcije, progresije aritmije te potencijalno nepovoljnije kardiovaskularne prognoze u odnosu na žene. S druge strane, prema dosadašnjim istraživanjima, više razine katestatina u žena u odnosu na muškarce mogu se objasniti estrogenski posredovanom regulacijom simpatičke aktivnosti i ekspresije CgA (131). Više razine katestatina, zajedno s izraženijim antihipertenzivnim, protuupalnim i vazodilatacijskim učinkom, mogle bi barem djelomično objasniti nižu učestalost AH i kardiovaskularnih bolesti u žena u odnosu na muškarce (131,133). Dodatno, istraživanje provedeno na ispitanicima s neliječenom AH pokazalo je da su žene imale

značajno povišene razine katestatina (134). Zaključno, prema dostupnim rezultatima, katestatin pokazuje spolno specifične razlike u koncentraciji, što može imati klinički značaj u bolesnika s FA. Nužna su dodatna istraživanja radi boljeg razumijevanja osnovnih mehanizama i procjene kliničke vrijednosti katestatina kao spolno specifičnog biomarkera.

Analizirajući modelom multivarijatne analize u subpopulaciji ispitanika s FA nije utvrđena značajna povezanost razine katestatina s medikamentoznom terapijom metildigoksinom, beta-blokatorima kao ni diureticima. Nedostatak značajne korelacije između primjene ovih lijekova i razine katestatina u našoj studiji može se pripisati drugačijim mehanizmima njihova djelovanja. Naime, beta-blokatori djeluju kao antagonisti beta-adrenergičkih receptora na ciljanim organima, dok katestatin inhibira oslobađanje katekolamina na presinaptičkoj razini, modulirajući simpatičku aktivnost u ranijoj fazi neurohumoralne regulacije. Slično tome, metildigoksin, kao aktivni digitalisni glikozid, ima složene hemodinamske i neurohumoralne učinke koji su posebno važni u populaciji bolesnika sa HF i FA (135). Temeljno djelovanje uključuje povećanje kontraktilnosti miokarda inhibicijom Na^+/K^+ -ATPaze, što dovodi do porasta intracelularnog natrija i posljedičnog povećanja intracelularnog kalcija putem $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ izmjenjivača, čime se postiže pozitivni inotropni učinak (136). Povećana kontraktilnost poboljšava minutni volumen, smanjuje kongestiju i posljedično snižava simpatički tonus, koji je u HF kronično povišen (136). Uz inotropni učinak, metildigoksin pokazuje i značajne učinke na autonomni živčani sustav, što je osobito važno u FA. Dokazano je da digoksin povećava parasimpatički (vagalni) tonus i istovremeno inhibira periferni simpatički sustav, čime se djelomično korigira autonomna disfunkcija prisutna u HF i AF. U studijama je pokazano da digoksin povećava osjetljivost modificiranih karotidnih i kardiopulmonalnih baroreceptora, pojačava njihovu aferentnu signalizaciju i snižava simpatičku aktivnost, dok istovremeno povećava parasimpatičku modulaciju srčanog ritma (137,138).

Digoksin također posjeduje izravne bubrežne učinke, uključujući diuretski i natriuretski učinak te inhibiciju aktivacije renin–angiotenzin sustava, neovisno o hemodinamici, što dodatno pridonosi smanjenju kongestije i krvnog tlaka kod bolesnika sa HF-om (139). Kombinacija poboljšane kontraktilnosti, smanjenja simpatičkog tonusa, povećanja vagalne aktivnosti i bubrežnih učinaka daje jedinstven profil djelovanja metildigoksina, koji se može reflektirati i na biomarkerima poput katestatina. S obzirom na to da u našem istraživanju metildigoksin pokazuje granično značajnu povezanost s razinama katestatina, ovaj nalaz je fiziološki objašnjiv i u skladu s poznatim neurovegetativnim djelovanjem metildigoksina i s patofiziologijom poremećene autonomne ravnoteže u FA i HF. Što se tiče diuretske terapije, njezin je primarni učinak hemodinamski, djelujući volumnim rasterećenjem, a ne izravno neurohumoralnim, stoga odsustvo povezanosti s razinama katestatina nije neočekivano (140–142). Možemo reći da je pojedinačni učinak lijekova na razinu katestatina ograničen, klinički neprimjetan, a osobito u kontekstu studija s manjim brojem ispitanika. Uz to, važno je istaknuti da je naša studija bila presječnog dizajna, što dodatno smanjuje mogućnost otkrivanja odnosa između medikamentozne terapije i koncentracije katestatina. Pouzdanije i dublje uvide u ove odnose mogla bi pružiti longitudinalna istraživanja s većim brojem ispitanika.

U našem istraživanju uočena je granično značajna povezanost između konzumacije alkohola i serumske koncentracije katestatina, iako je broj ispitanika koji su redovito konzumirali alkohol bio malen. Budući da katestatin predstavlja endogeni inhibitor simpatičkog živčanog sustava i marker aktivnosti kateholaminskog puta, mogući mehanizam ove povezanosti može se tražiti u učincima alkohola na autonomnu regulaciju. Naime, recentni radovi pokazuju da akutna i kronična konzumacija alkohola dovodi do povećanja simpatičke aktivnosti, porasta plazmatskih katekolamina i povećane osjetljivosti adrenergičkih receptora (143). Ovakva stimulacija

simpatikusa teoretski može rezultirati povećanom potrošnjom i promijenjenom regulacijom CgA sustava, uključujući i njegove peptide poput katestatina, iako izravnih studija koje povezuju alkohol i razine katestatina trenutačno nema. Stoga se u našem radu nalaz o mogućem utjecaju alkohola treba tumačiti isključivo kao hipotetski, ograničen malim brojem ispitanika i odsutnošću referentnih podataka u literaturi. Ipak, u kontekstu poznate povezanosti alkohola i simpatičke aktivacije, rezultati našeg istraživanja otvaraju pitanje potencijalne interakcije alkohola i katestatina, što predstavlja područje za buduća, ciljano dizajnirana istraživanja.

Iako je univarijatna analiza pokazala povišene vrijednosti katestatina u ispitanika s višim razinama NT-proBNP-a, taj nalaz nije potvrđen multivarijantnom analizom. Naši rezultati podudaraju se s rezultatima istraživanja provedenih na bolesnicima sa HF u kojih također nije pronađena značajna korelacija između bazalnih vrijednosti NT-proBNP-a i katestatina (130). Odsustvo jasne povezanosti između katestatina i NT-proBNP-a može se objasniti činjenicom da se radi o različitim putevima patofizioloških zbivanja. Dok katestatin prvenstveno modulira autonomnu disfunkciju, NT-proBNP odražava hemodinamsko opterećenje, što upućuje na različite patomehanizme FA i HF koje ovi biomarkeri predstavljaju. Dodatno, serumske koncentracije katestatina ne pokazuju značajne razlike među podskupinama ispitanika s FA stratificiranim prema izraženosti subjektivnih simptoma prema EHRA skor. Ovo opažanje upućuje na to da katestatin nije pouzdan biomarker za objektivnu procjenu težine simptoma u bolesnika s FA. No jedno od mogućih objašnjenja nalazi se i u subjektivnoj procjeni simptoma FA, poput palpitacija, umora, dispneje i nespecifične nelagode. Ovi simptomi su visoko individualizirani i često ne koreliraju s objektivnim kliničkim parametrima. Iako je EHRA klasifikacija simptoma jednostavna za kliničku primjenu, ona se u velikoj mjeri oslanja na subjektivnu procjenu bolesnika, što može dovesti do varijabilnosti rezultata i ograničene objektivnosti (1). S obzirom na to da katestatin, kao

biokemijski pokazatelj, dominantno reflektira kompenzacijski odgovor na pojačanu simpatičku aktivnost, on ne mora biti u izravnoj vezi s bolesnikovom percepcijom simptoma ni s njihovim subjektivno doživljenim intenzitetom. U ovom istraživanju nije zabilježena statistički značajna razlika u serumskoj razini katestatina između podskupina ispitanika s FA, razvrstanim prema CHA₂DS₂-VASc skor. Važno je također istaknuti da katestatin nije izravno uključen u koagulacijske ni tromboembolijske procese. Odsustvo razlika u njegovim razinama među ispitanicima klasificiranim prema tromboembolijskom riziku dodatno podupire tu pretpostavku. Slijedom navedenog možemo reći da iako katestatin moguće ima određenu patofiziološku vrijednost u kontekstu autonomne disregulacije kod FA, njegova klinička primjenjivost kao biomarkera za procjenu volumnog opterećenja, izraženosti simptoma ili tromboembolijskog rizika trenutačno ostaje ograničena. Potrebna su daljnja, prospektivna i obuhvatnija istraživanja kako bi se razjasnila njegova moguća integracija u postojeće kliničke modele procjene rizika.

Rezultati ove studije su temeljeni na podacima dobivenima iz jednog kliničkog centra te bi uključivanje više centara zasigurno omogućilo bolju generalizaciju rezultata. Istraživanje je presječnog tipa, bez dugoročnog praćenja (engl. *follow-up*), zbog čega nemamo mogućnosti pružiti informacije o promjeni koncentracije katestatina tijekom vremena. Osim toga, zbog moguće prisutnosti čimbenika zbunjujućeg djelovanja (engl. *confounding factors*), nije moguće sa sigurnošću utvrditi uzročno-posljedične veze između izmjerenih parametara. Međutim, najveće ograničenje ove studije predstavlja nedostatak standardnih kardioloških laboratorijskih i slikovnih podataka za kontrolnu skupinu. Naime, kontrolna skupina korištena u ovom istraživanju preuzeta je iz prethodno provedenih studija istoga istraživačkog tima, pa nismo raspolagali vrijednostima NT-proBNP-a u perifernoj krvi niti rezultatima slikovne dijagnostike srca, posebice standardne transtorakalne ehokardiografije. Zbog toga nemamo potvrdu da su ispitanici iz kontrolne skupine

uistinu „zdraviji“ od onih s FA u smislu očuvanosti srčane funkcije, što ograničava mogućnost potpunije interpretacije uočenih razlika među skupinama te predstavlja važan metodološki nedostatak. Također, zbog dominantne primjene beta-blokatora iz jedne farmakološke skupine među ispitanicima, nije provedena dodatna podjela prema skupinama beta-blokatora, niti je, iz istog razloga, tijekom analize napravljena ekvivalentna prilagodba doza među različitim skupinama beta-blokatora. Na temelju rezultata ove studije nije moguće sa sigurnošću zaključiti o postojanju uzročno-posljedične povezanosti između serumske koncentracije katestatina i promatranih kliničkih varijabli.

Zaključno, rezultati našeg istraživanja upućuju na to da katestatin, kao polivalentni peptid, može reflektirati patofiziološke procese povezane s FA. S obzirom na sve veću kliničku važnost biomarkera, katestatin bi mogao poslužiti kao dodatni marker za procjenu progresivne atrijske kardiomiopatije. Buduća istraživanja trebala bi ispitati može li razina katestatina služiti kao neinvazivni pokazatelj rizika recidiva FA nakon ablacijskog liječenja. U tu svrhu bilo bi korisno mjeriti bazalne koncentracije katestatina te ih usporediti s ishodima kao što su ponovna pojava aritmije, promjene u varijabilnosti srčanog ritma i etablirani kliničko-laboratorijski pokazatelji autonomne aktivnosti. Za bolje razumijevanje patofiziologije FA, istraživanja bi se trebala usmjeriti na ulogu katestatina u modulaciji simpatičke aktivnosti i električnog remodeliranja atrijske. Cilj bi bio utvrditi način na koji katestatin utječe na razvoj i održavanje FA, osobito analizirajući njegov odnos s ekspresijom poznatih markera simpatičke aktivacije, upale i strukturnih promjena u aatriju. Dodatno, bilo bi korisno istražiti jesu li razine katestatina povezane s pojavom FA u populaciji s povišenim kardiovaskularnim rizikom, osobito u usporedbi sa skupinom niskog rizika. U takva istraživanja mogli bi se uključiti i drugi relevantni biomarkeri, poput NT-proBNP-a,

hsCRP-a i galektina-3, čime bi se omogućila šira analiza prediktivnih čimbenika i njihovih patofizioloških međusobnih odnosa.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizlaze iz glavnih i sporednih ciljeva istraživanja su slijedeći:

1. Serumska koncentracija katestatina bila je statistički značajno viša u ispitanika s FA u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Serumska koncentracija katestatina nije se statistički značajno razlikovala s obzirom na klinički podtip FA.
3. Serumska koncentracija katestatina značajno i negativno korelira s trajanjem FA.
4. Muški ispitanici s FA su imali statistički niže vrijednosti katestatina u odnosu na ženske ispitanice s FA.
5. U ispitanika s FA serumska koncentracija katestatina nije bila statistički značajno povezana s većim bodovnim skorom CHA₂DS-VASc, većim vrijednostima NTproBNP-a, težinom simptomatologije, a niti s medikamentoznom terapijom diureticima, beta-blokatorom uz graničnu statističku značajnost za medikamentoznu terapiju metildigoksinom te konzumaciju alkohola.

7. SAŽETAK

Uvod: Fibrilacija atrijsa (FA) je aritmija povezana s različitim simptomima, brojnim kardiovaskularnim komplikacijama te značajnim društvenim i ekonomskim opterećenjem. Iako je dosadašnjim istraživanjima postignut velik napredak u razumijevanju mehanizama FA, osobito strukturnog, elektrofiziološkog i staničnog remodeliranja atrijsa, još uvijek postoje brojna otvorena pitanja u patofiziologiji ove aritmije. Jedno od njih odnosi se na ulogu simpatičkog živčanog sustava te katestatina, peptida čije je značenje prethodno dokazano u patofiziologiji više kardiovaskularnih bolesti.

Glavni cilj ovog istraživanja je bilo usporediti serumsku koncentraciju katestatina između ispitanika s FA i zdravih ispitanika kontrolne skupine usklađenih prema spolu, dobi i indeksu tjelesne težine. Sporedni ciljevi ovog istraživanja bili su utvrditi postoji li razlika serumske koncentracije katestatina između triju podskupina ispitanika s fibrilacijom atrijsa (FA), stratificiranih prema fenotipu aritmije prema najnovijoj ESC klasifikaciji (paroksizmalna, perzistentna i dugotrajno perzistentna FA). Nadalje, cilj je bio ispitati povezanost serumske koncentracije katestatina u ispitanika s FA s težinom simptoma prema EHRA klasifikaciji, tromboembolijskim rizikom procijenjenim bodovnim sustavom CHA₂DS₂-VASc, spolom, dužinom trajanja FA te konzumacijom alkohola. Također su analizirani odnosi između serumske koncentracije katestatina i diuretske terapije, terapije beta-blokatorima kao i medikamentozne terapije metildigoksinom. Nadalje, sporedni cilj bio je ispitati povezanost serumske koncentracije katestatina s vrijednostima NT-proBNP-a.

Ispitanici i postupci: Nakon primjene unaprijed utvrđenih kriterija uključivanja i isključivanja, u studiju su uključena 73 bolesnika s dijagnosticiranom fibrilacijom atrijsa te 72 zdrava kontrolna ispitanika, usklađena prema dobi, spolu i indeksu tjelesne mase. Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split, Republika Hrvatska, u razdoblju od

listopada 2021. do kolovoza 2022. godine. Kod svih sudionika obavljen je detaljan fizikalni pregled, prikupljeni su anamnestički podaci, te je uzet uzorak periferne krvi, dok je kod ispitanika s fibrilacijom atriya dodatno učinjen standardni transtorakalni ehokardiografski pregled.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovao nešto veći udio muškaraca ($n = 86$; 59,3 %), a medijan dobi ispitanika iznosio je 63 godine (IQR 57 – 70). Unutar skupine s FA najzastupljeniji je bio perzistentni oblik FA ($n = 34$; 46 %). Serumske vrijednosti katestatina bile su značajno više u bolesnika s FA u usporedbi s kontrolnom skupinom (14,11 [IQR 10,21 – 26,02] vs 10,93 [IQR 5,70 – 20,01] ng/mL; $p = 0,013$). Nadalje, multipla linearna regresijska analiza utvrdila je statistički značajnu, neovisnu i pozitivnu povezanost između serumske koncentracije katestatina i prisutnosti FA ($\beta = 11,757$; $p = 0,031$). Istodobno, multivarijatna analiza pokazala je negativnu i neovisnu povezanost razine katestatina s dužinom trajanja FA ($\beta = -1,371$; $p = 0,016$) te s muškim spolom ($\beta = -17,409$; $p = 0,044$). Nadalje, u ispitanika s FA istom analizom nije utvrđena statistički značajna povezanost s većim bodovnim skorom CHA₂DS₂-VASc ($\beta = -3,419$; $p = 0,303$), višim vrijednostima NTproBNP-a ($\beta = 0,004$; $p = 0,415$), težinom simptomatologije ($\beta = 0,011$; $p = 0,259$), niti s medikamentoznom terapijom diureticima ($\beta = 11,636$; $p = 0,133$) ili beta-blokatorima ($\beta = 10,622$; $p = 0,145$). U istoj analizi u ispitanika s FA, zabilježena je granična statistička značajnost povezanosti koncentracije katestatina s terapijom metildigoksinom ($\beta = 42,470$; $p = 0,054$) te s konzumacijom alkohola ($\beta = 15,332$; $p = 0,055$).

Zaključak: Serumske razine katestatina bile su statistički značajno povišene u bolesnika s FA u usporedbi sa zdravim kontrolama. Nadalje, unutar skupine s FA zabilježene su niže vrijednosti katestatina u muškaraca u odnosu na žene, kao i u ispitanika s duljim trajanjem aritmije u usporedbi s onima kod kojih je aritmija kraće trajala.

8. LAIČKI SAŽETAK

Fibrilacija atriya je čest poremećaj srčanog ritma koji povećava rizik od ozbiljnih komplikacija poput moždanog udara. U ovom istraživanju ispitivala se uloga katestatina, tvari u krvi koja sudjeluje u regulaciji rada kardiovaskularnog sustava. Uspoređene su vrijednosti katestatina kod 73 bolesnika s fibrilacijom atriya i 72 zdrave osobe slične dobi, spola i tjelesne težine.

Rezultati su pokazali da osobe s fibrilacijom atriya imaju značajno višu razinu katestatina u krvi nego zdravi ispitanici. Također je utvrđeno da muškarci s fibrilacijom imaju niže vrijednosti od žena te da osobe koje dulje boluju od ove aritmije imaju niže razine katestatina. Nije pronađena jasna povezanost između katestatina i težine simptoma, rizika od moždanog udara ni većine terapija. Rezultati sugeriraju da katestatin može imati važnu ulogu u ovoj bolesti, ali su potrebna dodatna istraživanja.

9. SUMMARY

Serum catestatin concentrations in patients with atrial fibrillation

Introduction: Atrial fibrillation (AF) represents the most frequently encountered arrhythmia in everyday clinical practice and is linked to a wide spectrum of symptoms, numerous cardiovascular complications, as well as considerable social and economic impact. Despite significant advances in elucidating the mechanisms underlying AF, particularly those related to structural, electrophysiological, and cellular atrial remodelling, important aspects of its pathophysiology remain insufficiently clarified. Among these unresolved issues is the role of the sympathetic nervous system and catestatin, a peptide previously implicated in the pathogenesis of various cardiovascular disorders. The primary objective of this study was to compare serum catestatin levels between patients with AF and healthy control subjects matched for sex, age, and body mass index. Secondary objectives included assessing potential differences in serum catestatin concentrations among the three AF phenotypes defined by the most recent ESC classification (paroxysmal, persistent, and long-standing persistent AF). Additionally, the study examined associations between serum catestatin levels and symptom burden according to the EHRA classification, thromboembolic risk estimated by the CHA₂DS₂-VASc score, sex, duration of AF, and alcohol intake. Further analyses explored the relationship between serum catestatin concentrations and the use of diuretics, beta-blockers, and methyl digoxin therapy. Another secondary aim was to evaluate the association between serum catestatin and NT-proBNP levels

Subjects and Procedures: Following the application of predefined inclusion and exclusion criteria, a total of 73 patients with confirmed atrial fibrillation and 72 healthy controls matched by age, sex, and body mass index were included in the study. The research was carried out at the Department of Cardiology, University Hospital Centre Split, Republic of Croatia, from October 2021 to August 2022. All participants underwent a comprehensive physical examination, detailed

medical history evaluation, and peripheral venous blood sampling. In addition, patients with atrial fibrillation underwent a standard transthoracic echocardiographic examination.

Results: A slightly higher proportion of participants were male ($n = 86$; 59.3 %), and the median age of the study population was 63 years (interquartile range, IQR 57–70). Among patients with AF, most had persistent AF ($n = 34$; 46 %). Serum catestatin concentration was significantly higher in AF patients compared with controls (14.11 [IQR 10.21–26.02] vs. 10.93 [IQR 5.70–20.01] ng/mL; $p = 0.013$). Multiple linear regression analysis demonstrated a statistically significant, independent, and positive association between serum catestatin levels and the presence of AF ($\beta = 11.757$; $p = 0.031$). At the same time, multivariate analysis showed an independent negative association of serum catestatin levels with AF duration ($\beta = -1.371$; $p = 0.016$) and with male sex ($\beta = -17.409$; $p = 0.044$). In AF patients, the same analysis demonstrated no statistically significant association between serum catestatin levels and higher CHA₂DS₂-VASc scores ($\beta = -3.419$; $p = 0.303$), higher NT-proBNP values ($\beta = 0.004$; $p = 0.415$), symptom severity ($\beta = 0.011$; $p = 0.259$), diuretic therapy ($\beta = 11.636$; $p = 0.133$), or beta-blocker therapy ($\beta = 10.622$; $p = 0.145$). The analysis showed borderline significance for the association between catestatin concentration and methyl digoxin therapy ($\beta = 42.470$; $p = 0.054$) as well as alcohol consumption ($\beta = 15.332$; $p = 0.055$).

Conclusion: Serum catestatin concentrations were markedly elevated in patients with atrial fibrillation compared to healthy control subjects. Within the AF group, catestatin levels were significantly lower in male patients than in female patients, and reduced in individuals with a longer duration of AF compared to those with a shorter disease duration.

10. LAY SUMMERY

Atrial fibrillation is a common heart rhythm disorder that increases the risk of serious complications such as stroke. This study examined the role of catestatin, a substance in the blood involved in regulating the function of the cardiovascular system. Catestatin levels were compared between 73 patients with atrial fibrillation and 72 healthy individuals of similar age, sex, and body mass index.

The results showed that individuals with atrial fibrillation had significantly higher blood levels of catestatin than healthy participants. It was also found that men with atrial fibrillation had lower levels than women, and that patients who had been living with the arrhythmia for a longer time had lower catestatin levels. No clear association was found between catestatin levels and symptom severity, stroke risk, or most medical therapies. The findings suggest that catestatin may play an important role in this condition, but further research is needed.

11. POPIS LITERATURE

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, i sur. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45:3314–414.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, i sur. Heart disease and stroke statistics—2019 Update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2019;139:56-528.
3. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, i sur. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015;386:154–62.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
5. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, i sur. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96:2455–61.
6. Mou L, Norby FL, Chen LY, O’Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, i sur. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11.e006350
7. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, i sur. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*. 2001;103:2365–70.
8. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, i sur. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;h7013.

9. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani R V., O’Keefe J, DiNicolantonio JJ, i sur. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58:117–25.
10. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *New England Journal of Medicine.* 1997;337:1360–9.
11. Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial fibrillation and heart failure: update 2015. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58:126–35.
12. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:2–8.
13. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:676–83.
14. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Lip GY. Hypertension and atrial fibrillation: Balancing stroke and bleeding risks. *Am J Hypertens.* 2017;30:1063–5.
15. Manolis AJ, Kallistratos MS, Poulimenos LE. Recent clinical trials in atrial fibrillation in hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:350–9.
16. Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, Gavras I, Gavras H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:4–15.
17. Lau YF, Yiu KH, Siu CW, Tse HF. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *J Hum Hypertens.* 2012;26:563–9.
18. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, i sur. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014;114:1049–52.

19. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, i sur. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J.* 2019;40:809–19.
20. Lip GYH, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2007;28:752–9.
21. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, i sur. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol.* 2017;231:155–61.
22. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, Ramakrishnan R, i sur. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18:e1003599.
23. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: Doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circ Res.* 2018;122:352–68.
24. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Olesen JB, Hansen ML, Carlson N, Gislason GH. Management and prognosis of atrial fibrillation in the diabetic patient. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:643–51.
25. Movahed MR, Hashemzadeh M, Mazen Jamal M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2005;105:315–8.
26. Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Lee HJ, Lim WH, Kang SH, i sur. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol.* 2016;223:953–7.

27. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23:205–15.
28. Chao TF, Leu HB, Huang CC, Chen JW, Chan WL, Lin SJ, et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. *Int J Cardiol*. 2012;156:199–202.
29. Fatima K, Suri A, Rija A, Kalim S, Javaid S, Arif Z, i sur. The effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101582.
30. Kim YG, Han KD, Choi JI, Boo KY, Kim DY, Oh SK, i sur. The impact of body weight and diabetes on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:128.
31. Yatsuya H, Li Y, Hilawe EH, Ota A, Wang C, Chiang C, i sur. Global trend in overweight and obesity and its association with cardiovascular disease incidence. *Circulation Journal*. 2014;78:2807–18.
32. Wang TJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471.
33. Bhonsale A, Zhu J, Thoma F, Kancharla K, Voigt A, Estes NA, i sur. Impact of weight gain on cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2024;13. e032550.
34. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, i sur. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:20–8.
35. Takahashi Y, Nitta J, Kobori A, Sakamoto Y, Nagata Y, Tanimoto K, i sur. Alcohol consumption reduction and clinical outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14.e009770.

36. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loefer LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:2946–53.
37. Amos GJ, Wettwer E, Metzger F, Li Q, Himmel HM, Ravens U. Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes. *J Physiol*. 1996;491:31–50.
38. Li GR, Nattel S. Properties of human atrial I_{Ca} at physiological temperatures and relevance to action potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997;272:H227–35.
39. Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, Barana A, Amorós I, Dolz-Gaitón P, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2346–54.
40. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551:801–13.
41. Bizhanov KA, Abzaliev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34:153–65.
42. Chen YC, Voskoboinik A, Gerche A La, Marwick TH, McMullen JR. Prevention of pathological atrial remodeling and atrial fibrillation: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2846–64.
43. Landstrom AP, Dobrev D, Wehrens XHT. Calcium signaling and cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2017;120:1969–93.

44. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, i sur. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. 2016;18:1455–90.
45. Rudolph V, Andri  RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinke A, Hirsch-Hoffmann B, i sur. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med*. 2010;16:470–4.
46. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994;15:9–16.
47. Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther*. 2004;101:65–74.
48. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114:1500–15.
49. Kimura K, Ieda M, Fukuda K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res*. 2012;110:325–36.
50. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116:976–90.
51. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259:353–82.
52. Myagmar BE, Flynn JM, Cowley PM, Swigart PM, Montgomery MD, Thai K, i sur. Adrenergic receptors in individual ventricular myocytes: the beta-1 and alpha-1b are in all cells, the alpha-1a is in a subpopulation, and the beta-2 and beta-3 are mostly absent. *Circ Res*. 2017;120:1103–15.
53. Miyauchi Y, Zhou S, Okuyama Y, Miyauchi M, Hayashi H, Hamabe A, i sur. Altered atrial electrical restitution and heterogeneous sympathetic hyperinnervation in hearts with chronic left ventricular myocardial infarction: implications for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:360–6.

54. Arora R. Recent insights into the role of the autonomic nervous system in the creation of substrate for atrial fibrillation: implications for therapies targeting the atrial autonomic nervous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:850–9.
55. Malik V, Mishima R, D Elliott A, H Lau D, Sanders P. The "Road" to atrial fibrillation: The role of the cardiac autonomic nervous system. *J Atr Fibrillation.* 2020;13:2400.
56. Gould PA, Yui M, McLean C, Finch S, Marshall T, Lambert GW, Kaye DM, i sur. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2006;29:821–9.
57. Oral H, Crawford T, Frederick M, Gadeela N, Wimmer A, Dey S, i sur. , et al. Inducibility of paroxysmal atrial fibrillation by isoproterenol and its relation to the mode of onset of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:466–70.
58. Aránguiz-Urroz P, Canales J, Copaja M, Troncoso R, Vicencio JM, Carrillo C, i sur. Beta(2)-adrenergic receptor regulates cardiac fibroblast autophagy and collagen degradation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2011;1812:23–31.
59. Chesley A, Lundberg MS, Asai T, Xiao RP, Ohtani S, Lakatta EG, i sur. The beta(2)-adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. *Circ Res.* 2000;87:1172–9.
60. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, i sur. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF) investigators and patients. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: Two-year results from the ORBIT-AF registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1:282.
61. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991;22:983–8.

62. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;147:590.
63. Haas S, ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, i sur. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One.* 2016;11:e0164076.
64. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-world setting comparison of nonvitamin-k antagonist oral anticoagulants versus vitamin-k antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48:2494–503.
65. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, i sur. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *EP Europace.* 2021;23:1612–76.
66. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, i sur. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2018;15:107–15.
67. Wu S, Yang Y min, Zhu J, Wan H bin, Wang J, Zhang H, i sur. Meta-Analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin k antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117:926–34.
68. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2009;361:1139–51.
69. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, i sur. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2011;365:883–91.

70. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, i sur. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:2093–104.
71. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, i sur. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:981–92.
72. Camm AJ, Naccarelli G V., Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma CS, i sur. The increasing role of rhythm control in patients with atrial fibrillation: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1932–48.
73. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, i sur. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:659–66.
74. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, i sur. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-Year outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7:614–27.
75. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, Reichlin T, Neven K, Metzner A, i sur. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). *EP Europace*. 2022;24:1256–66.
76. Reddy VY, Anic A, Koruth J, Petru J, Funasako M, Minami K, i sur. Pulsed field ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1068–80.
77. Hagens VE, Ranchor A V., Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, i sur. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:241–7.

78. Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF) study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003;24:1430–6.
79. Kim D, Yang PS, You SC, Jang E, Yu HT, Kim TH, i sur. Comparative effectiveness of early rhythm control versus rate control for cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2021;1024:e023055.
80. Yang E, Tang O, Metkus T, Berger RD, Spragg DD, Calkins HG, i sur. The role of timing in treatment of atrial fibrillation: An AFFIRM substudy. *Heart Rhythm*. 2021;18:674–81.
81. Chao TF, Chan YH, Chiang CE, Tuan TC, Liao JN, Chen TJ, i sur. Early rhythm control and the risks of ischemic stroke, heart failure, mortality, and adverse events when performed early (<3 Months): A nationwide cohort study of newly diagnosed patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2022;122:1899–910.
82. Park J, Shim J, Lee JM, Park J, Heo J, Chang Y, i sur. Risks and benefits of early rhythm control in patients with acute strokes and atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized study (the RAFAS Trial). *J Am Heart Assoc*. 2022;11.e023391.
83. Kim D, Yang PS, You SC, Sung JH, Jang E, Yu HT, i sur. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2021;373:n991.
84. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, i sur. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1305–16.
85. Banks P, Helle K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochemical Journal*. 1965;97:40-1.

86. Park J, Shim J, Lee JM, Park JK, Heo J, Chang Y, et al. Risks and benefits of early rhythm control in patients with acute strokes and atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized study (the RAFAS Trial). *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e023391.
87. Ceconi C. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J.* 2002;23:967–74.
88. Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. *Am J Med.* 2003;114:25–30.
89. Gayen JR, Gu Y, O'Connor DT, Mahata SK. Global disturbances in autonomic function yield cardiovascular instability and hypertension in the chromogranin a null mouse. *Endocrinology.* 2009;150:5027–35.
90. Mazza R, Imbrogno S, Tota B. The interplay between chromogranin A-derived peptides and cardiac natriuretic peptides in cardioprotection against catecholamine-evoked stress. *Regul Pept.* 2010;165:86–94.
91. Pasqua T, Angelone T, Spena A, Cerra MC. Biological roles of the eclectic chromogranin-A-derived peptide catestatin. *Curr Med Chem.* 2017;24.
92. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *Journal of Clinical Investigation.* 1997;100:1623–33.
93. Mahata SK, Mahata M, Fung MM, O'Connor DT. Catestatin: a multifunctional peptide from chromogranin A. *Regul Pept.* 2010;162:33–43.

94. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;299:538–45.
95. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin, a chromogranin A-derived peptide, is sympathoinhibitory and attenuates sympathetic barosensitivity and the chemoreflex in rat CVLM. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012;302:365–72.
96. Dev NB, Gayen JR, O'Connor DT, Mahata SK. Chromogranin a and the autonomic system: decomposition of heart rate variability and rescue by its catestatin fragment. *Endocrinology*. 2010;151:2760–8.
97. Kennedy BP, Mahata SK, O'Connor DT, Ziegler MG. Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo. *Peptides (NY)*. 1998;19:1241–8.
98. Krüger PG, Mahata SK, Helle KB. Catestatin (CgA344-364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides. *Regul Pept*. 2003;114:29–35.
99. Fung MM, Salem RM, Mehtani P, Thomas B, Lu CF, Perez B, i sur. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:278–87.
100. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996.
101. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim APS, Mahata M, Ray S, i sur. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115:1942–52.

102. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:1335–45.
103. Kumric M, Vrdoljak J, Dujic G, Supe-Domic D, Ticinovic Kurir T, Dujic Z, i sur. serum catestatin levels correlate with ambulatory blood pressure and indices of arterial stiffness in patients with primary hypertension. *Biomolecules*. 2022;12:1204.
104. Kumric M, Dujic G, Vrdoljak J, Svagusa K, Kurir TT, Supe-Domic D, i sur. CBD supplementation reduces arterial blood pressure via modulation of the sympatho-chromaffin system: A substudy from the HYPER-H21-4 trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;160:114387.
105. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, Brar BK, Barbieri SF, Tota B, i sur. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;295:113–22.
106. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, Limchaiyawat PT, Tota B, Mahata SK, i sur. The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology*. 2008;149:4780–93.
107. Angelone T, Quintieri AM, Pasqua T, Gentile S, Tota B, Mahata SK, i sur. Phosphodiesterase type-2 and NO-dependent S-nitrosylation mediate the cardioinhibition of the antihypertensive catestatin. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;302:431–42.
108. Alam MdJ, Gupta R, Mahapatra NR, Goswami SK. Catestatin reverses the hypertrophic effects of norepinephrine in H9c2 cardiac myoblasts by modulating the adrenergic signaling. *Mol Cell Biochem*. 2020;464:205–19.

109. Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, Cerra MC, Angelone T, Tota B, i sur. Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury: involvement of PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial KATP channels and ROS signalling. *Pflugers Arch.* 2013;465:1031–40.
110. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, Gallina C, Femminò S, Levi R, i sur. Catestatin exerts direct protective effects on rat cardiomyocytes undergoing ischemia/reperfusion by stimulating PI3K-Akt-GSK3 β pathway and preserving mitochondrial membrane potential. *PLoS One.* 2015;10:e0119790.
111. Gallo MP, Femminò S, Antoniotti S, Querio G, Alloatti G, Levi R. Catestatin induces glucose uptake and glut4 trafficking in adult rat cardiomyocytes. *Biomed Res Int.* 2018;2018: 2086109.
112. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118:3272–87.
113. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supic Domic D, Stanisic L, D'Amario D, i sur. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2818–28.
114. Liu L, Ding W, Li R, Ye X, Zhao J, Jiang J, i sur. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides (NY).* 2013;46:20–5.
115. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supic Domic D, D'Amario D, Bozic J. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med.* 2019;8:1132.
116. Qiu Z, Fan Y, Wang Z, Huang F, Li Z, Sun Z, i sur. Catestatin protects against diastolic dysfunction by attenuating mitochondrial reactive oxygen species generation. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e029470.

117. Dominguez Rieg JA, Chirasani VR, Koepsell H, Senapati S, Mahata SK, Rieg T. Regulation of intestinal SGLT1 by catestatin in hyperleptinemic type 2 diabetic mice. *Laboratory Investigation*. 2016;96:98–111.
118. Dev NB, Mir SA, Gayen JR, Siddiqui JA, Mustapic M, Vaingankar SM. Cardiac electrical activity in a genomically "humanized" chromogranin a monogenic mouse model with hyperadrenergic hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7:483–93.
119. Zhang Y, Chen H, Ma Q, Jia H, Ma H, Du Z, i sur. Electrophysiological mechanism of catestatin antiarrhythmia: Enhancement of Ito, IK, and IK1 and inhibition of ICa-L in rat ventricular myocytes.. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e035415.
120. Yan M, Liu T, Zhong P, Xiong F, Cui B, Wu J, i sur. Chronic catestatin treatment reduces atrial fibrillation susceptibility via improving calcium handling in post-infarction heart failure rats. *Peptides (NY)*. 2023;159:170904.
121. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
122. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:8-16.
123. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, i sur. 024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45:3415–537.
124. Merino JL, Tamargo J, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Crijns HJGM, Dobrev D, i sur. Practical compendium of antiarrhythmic drugs: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace*. 2025;27:euaf076.
125. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, i sur. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification,

- diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1301–10.
126. Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Katsivas A, Panagopoulou V, Doudoumis K, i sur. Central sympathetic inhibition to reduce postablation atrial fibrillation recurrences in hypertensive patients: a randomized, controlled study. *Circulation*. 2014;130:1346–52.
 127. Kulpa J, Paduch J, Szczepanik M, Gorący-Rosik A, Rosik J, Tchórz M, i sur. Catestatin in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2025;26:2417.
 128. Ottesen AH, Carlson CR, Louch WE, Dahl MB, Sandbu RA, Johansen RF, i sur. Glycosylated chromogranin A in heart failure: Implications for processing and cardiomyocyte calcium homeostasis. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003675.
 129. Zhu D, Wang F, Yu H, Mi L, Gao W. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers*. 2011;16:691–7.
 130. Wołowiec Ł, Banach J, Budzyński J, Wołowiec A, Kozakiewicz M, Bieliński M, i sur. Prognostic value of plasma catestatin concentration in patients with heart failure with reduced ejection fraction in two-year follow-up. *J Clin Med*. 2023;12:4208.
 131. Zalewska E, Kmiec P, Sobolewski J, Koprowski A, Sworczak K. Low catestatin as a risk factor for cardiovascular disease - assessment in patients with adrenal incidentalomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1198911.
 132. Rao F, Wen G, Gayen JR, Das M, Vaingankar SM, Rana BK, i sur. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. *Circulation*. 2007;115:2271–81.

133. Fung MM, Salem RM, Mehtani P, Thomas B, Lu CF, Perez B, i sur. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:278–87.
134. Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, Kirbas A, Durakoglugil T, Erdogan T, i sur. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15:577–85.
135. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, Berliner D, Rieth A, Maier LS, i sur. Digitoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2025;393:1155–65.
136. Maury P, Rollin A, Galinier M, Juilliere Y. Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: a systematic review and a rethinking. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014;2014:93-101.
137. Krum H, Bigger T, Goldsmith RL, Packer M Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:289–94.
138. Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*. 1990;81:1959–66.
139. Stucky MA, Goldberger ZD. Digoxin: its role in contemporary medicine. *Postgrad Med J*. 2015;91:514–8.
140. van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Ahmed A, Gheorghiade M. Digoxin for patients with atrial fibrillation and heart failure: paradise lost or not? *Eur Heart J*. 2013;34:1468–70.

141. Raheja P, Price A, Wang Z, Arbique D, Adams-Huet B, Auchus RJ, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension*. 2012;60:319–25.
142. Menon D V., Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1361–6.
143. Bigalke JA, Greenlund IM, Solis-Montenegro TX, Durocher JJ, Joyner MJ, Carter JR. Binge alcohol consumption elevates sympathetic transduction to blood pressure: A randomized controlled trial. *Hypertension*. 2024;81:2140–51.

12. ŽIVOTOPIS

Tekst