

РОЛЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Рубаненко О. А.^{1,2}, Фатенков О. В.¹, Хохлунов С. М.^{1,2}, Лимарева Л. В.¹

Цель. Оценить уровень супероксиддисмутазы (СОД) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), и определить ее значимость в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

Материал и методы. Обследовано 96 пациентов с ИБС, поступивших для проведения КШ. Больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (67 пациентов, 80,6% мужчин, средний возраст 57,9±7,3 лет), 2 группа — с впервые возникшей ФП в раннем периоде КШ (29 пациентов, 86% мужчин, средний возраст 64,0±8,4 лет).

Результаты. За период наблюдения ПОФП возникла в 30,2% случаев, в среднем на 4,9±3,8 сутки после операции. При сравнении с 1 группой уровень СОД оказался выше среди пациентов 2 группы (2589,8±1999,3 ед./г против 1572,8±1275,2 ед./г, $p=0,034$). При этом пациенты 2 группы были старше в среднем на 4 года (64,0±8,4 против 57,9±7,3 лет, $p=0,048$), имели большую длительность кардиоваскулярной патологии (86,9±76,1 мес. против 44,3±38,4 мес., $p=0,002$). У больных с ПОФП чаще встречался III функциональный класс (ФК) стенокардии (72,4% против 47,8%, $p=0,028$) и III ФК хронической сердечной недостаточности (38,0% против 7,5%, $p=0,006$), отмечался больший размер левого предсердия (ЛП) при сравнении с 1 группой (43,5±4,1 против 37,9±3,4 мм, $p<0,001$).

После выполнения многофакторного анализа предсказательная ценность сохранилась для следующих параметров: размера ЛП более 41 мм — 5,1 (95% ДИ, 2,1-9,8, $p=0,0005$), СОД более 2948 ед./г — 4,4 (95% ДИ, 1,1-8,9, $p=0,04$).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало, что операция КШ сопровождается активацией окислительного стресса, что приводит к снижению концентрации супероксиддисмутазы, вероятно, за счет ее потребления. Однако среди больных с ПОФП отмечается более выраженная активность фермента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, супероксиддисмутаза.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, Хохлунов С. М. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО, главный врач, Лимарева Л. В. — д.б.н., доцент, в.н.с. Института экспериментальной медицины и биотехнологий.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesya.rubanenko@gmail.com

иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОД — супероксиддисмутаза, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 06.09.2016
Рецензия получена 07.09.2016
Принята к публикации 14.09.2016

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 20–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-20-24>

A ROLE OF SUPEROXIDE DISMUTASE IN DEVELOPMENT OF POST-OPERATION ATRIAL FIBRILLATION IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS

Rubanenko O. A.^{1,2}, Fatenkov O. V.¹, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Limareva L. V.¹

Aim. To evaluate the level of superoxide dismutase (SOD) in coronary heart disease (CHD) patients underwent coronary bypass (CBG), and to estimate its importance in development of post-surgery atrial fibrillation (PSAF).

Material and methods. Totally, 96 patients studied, with CHD, admitted for CBG. Patients were selected to 2 groups: 1 group — non-PSAF (67 patients, 80,6% males, mean age 57,9±7,3 y.o.), 2 group — with first time AF in early period of CBG (29 patients, 86% males, mean age 64,0±8,4 y.o.).

Results. During study period PSAF developed in 30,2% cases, mean on 4,9±3,8 day after surgery. Comparing with group 1, level of SOD was higher in group 2 patients (2589,8±1999,3 U/g vs 1572,8±1275,2 U/g, $p=0,034$). Patients of group 2 were older 4 years in average (64,0±8,4 vs 57,9±7,3 y., $p=0,048$), had longer duration of cardiovascular pathology (86,9±76,1 months vs 44,3±38,4 m., $p=0,002$). Patients with PSAF had III functional class of angina (72,4% vs 47,8%, $p=0,028$) and III functional class of congestive heart failure (38,0% vs 7,5%, $p=0,006$), they had larger left atrium (43,5±4,1 mm vs 37,9±3,4 mm, $p<0,001$).

After multifactorial analysis, predictive value remained for the following: left atrium larger than 41 mm — 5,1 (95% CI, 2,1-9,8, $p=0,0005$), SOD more than 2948 U/g — 4,4 (95% CI, 1,1-8,9, $p=0,04$).

Conclusion. The study showed that CBG operation is followed by activation of oxidation stress which is followed by the decrease of SOD concentration, probably due to its consumption. However, among patients with PSAF there is higher activity of this enzyme.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 20-24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-20-24>

Key words: atrial fibrillation, coronary bypass, superoxide dismutase.

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara; ²Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным осложнением при проведении операции коронарного шунтирования (КШ), встречаясь у 18-40% пациентов [1]. Послеоперационная ФП (ПОФП) приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивает смертность больных [1]. Предрасполагающие факторы, ответственные за развитие ПОФП, активно изучаются. В частности, известны такие клинические предикторы, как пожилой возраст, анемия, ФП в анамнезе, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия [1-3]. В настоящее время большое внимание уделяется роли окислительного стресса. Ишемия и реперфузия во время пережатия аорты при КШ обуславливают повреждение миокарда, что приводит к возникновению оксидативного статуса [2]. Значимые структурные изменения сердца, сопровождающиеся повышением окислительного стресса, могут быть объяснены увеличением внутриклеточного содержания кальция, повышением уровня митохондриальных каспаз, ухудшением межклеточных щелевых контактов и сокращением рефрактерного периода кардиомиоцитов [4, 5]. Повышение в послеоперационном периоде таких показателей, как ксантинооксидаза, транскрипционный фактор NF-κB и никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат оксидаза, по данным ряда авторов, также обуславливает развитие ПОФП [6, 7]. В то же время, несмотря на большую роль супероксиддисмутазы (СОД) в развитии окислительного стресса, значение данного биомаркера в развитии ПОФП окончательно не установлено и требует дальнейшего изучения.

Цель — оценить уровень супероксиддисмутазы у больных ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию, и определить ее значимость в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

Материал и методы

В период с января по июнь 2015г проспективно обследовано 96 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), последовательно поступавших в ГБУЗ СОККД для проведения операции КШ.

Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 75 лет.

Исследование утверждено на заседании Локального Этического Комитета при ГБУЗ СОККД.

Всем пациентам выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования.

Эхокардиография осуществлялась на аппаратах Logiq — 5 и 7 (США) в М-, В-, D- режимах. Коронарное шунтирование проводилось стандартным доступом срединной стернотомии на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения.

В зависимости от возникновения ПОФП больные были распределены на 2 группы: I группа — без ПОФП (67 пациентов, 80,6% мужчин, средний возраст $57,9 \pm 7,3$ лет), II группа — с впервые возникшей ФП после КШ в течение периода госпитализации (29 пациентов, 86% мужчин, средний возраст $64,0 \pm 8,4$ лет). Регистрация эпизодов ПОФП проводилась в отделении реанимации и интенсивной терапии при мониторинге наблюдении, а также с помощью записи ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Содержание СОД оценивали при поступлении и после операции в среднем на $3,8 \pm 1,4$ сутки. Определение уровня этого биомаркера проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью тест-систем ИФА-СОД (ООО “Цитокин”, Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий Манна-Уитни. Для расчета отношения шансов проведена бинарная логистическая регрессия. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде ФП возникла у 29 из 96 пациентов (30,2%), в среднем на $4,9 \pm 3,8$ сутки после КШ. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Как видно, пациенты II группы при сравнении с I группой были старше в среднем на 4 года ($64,0 \pm 8,4$ против $57,9 \pm 7,3$ лет, $p=0,048$), имели большую длительность сердечно-сосудистой патологии ($86,9 \pm 76,1$ мес. против $44,3 \pm 38,4$ мес., $p=0,002$). У больных с ПОФП в отличие от категории без аритмии чаще встречался III функциональный класс (ФК) стенокардии (72,4% против 47,8%, $p=0,028$) и III ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) (38,0% против 7,5%, $p=0,006$). Из эхокардиографических показателей у больных II группы отмечался больший передне-задний размер левого предсердия (ЛП) при сравнении с I группой ($43,5 \pm 4,1$ против $37,9 \pm 3,4$ мм, $p < 0,001$). По остальным параметрам достоверные различия не выявлены.

Сравнительный анализ изменения активности СОД в крови до операции не выявил статистически значимых различий между группами, но в обеих группах ее концентрация оказалась достоверно выше норм. В послеоперационном периоде среди пациентов с впервые возникшей ФП уровень СОД ока-

Таблица 1

Характеристика пациентов (M±m)

	I группа (n=67)	II группа (n=29)	p	
Мужчины, n (%)	54 (80,6%)	25 (86,0%)	0,664	
Возраст, лет	57,9±7,3	64,0±8,4	0,048	
Курение, n (%)	24 (35,8%)	5 (17,2%)	0,225	
ИМТ >30, n (%)	27 (40,3%)	15 (51,7%)	0,611	
Функциональный класс стенокардии	I	-	-	
	II	27 (40,3%)	7 (24,0%)	0,17
	III	32 (47,8%)	21 (72,4%)	0,028
	IV	1 (1,5%)	-	0,8
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	42 (62,7%)	18 (62,0%)	0,6	
Давность ИБС, мес.	44,3±38,4	86,9±76,1	0,002	
Артериальная гипертензия, n (%)	65 (97,0%)	29 (100,0%)	0,5	
Функциональный класс ХСН	I	-	-	
	II	62 (92,5%)	18 (62,0%)	0,006
	III	5 (7,5%)	11 (38,0%)	0,006
	IV	-	-	-
Сахарный диабет, n (%)	10 (15,0%)	7 (24%)	0,38	
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	7 (10,4%)	3 (24%)	0,67	
Атеросклероз артерий н/к, n (%)	51 (76,0%)	22 (75,8%)	0,59	
Патология дыхательной системы*, n (%)	7 (10,4%)	3 (10,3%)	0,61	
Заболевания почек, n (%)	20 (29,9%)	13 (44,9%)	0,17	
Медикаментозная терапия до операции:				
бета-адреноблокаторы, n (%)	54 (80,6%)	23 (79,3%)	0,27	
иАПФ/АРА, n (%)	48 (71,6%)	21 (72,4%)	0,54	
антагонисты кальция, n (%)	17 (25,4%)	8 (27,6%)	0,33	
нитраты, n (%)	21 (31,3%)	15 (51,7%)	0,15	
диуретики, n (%)	3 (4,5%)	3 (10,3%)	0,09	
статины, n (%)	50 (74,6%)	19 (65,5%)	0,07	
ацетилсалициловая кислота, n (%)	58 (86,6%)	22 (75,8%)	0,28	
клопидогрел, n (%)	32 (47,8%)	12 (41,4%)	0,31	
Размер ЛП, мм	37,9±3,4	43,5±4,1	<0,001	
КСР ЛЖ, (мм)	35,6±7,2	37,3±7,5	0,322	
КДР ЛЖ, (мм)	52,7±6,2	54,6±7,5	0,483	
КСО ЛЖ, (мл)	58,2±26,3	54,1±10,4	0,946	
КДО ЛЖ, (мл)	127,6±33,0	128,0±18,9	0,654	
ФВ ЛЖ, %	58,3±10,0	55,9±9,9	0,348	
ЗС ЛЖ, (мм)	10,8±1,6	10,4±2,3	0,862	
МЖП, (мм)	10,9±1,8	11,9±2,3	0,063	
ПЖ, (мм)	27,1±3,0	29,4±3,1	0,07	
Гемоглобин после операции, г/л	109,4±3,3	104,5±4,4	0,21	
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕРІ)	72,6±16,3	76,4±18,2	0,209	
Риск EuroScore	1,78±1,4	1,75±1,5	0,384	
Ствол ЛКА ≥50%, n (%)	6 (9,0%)	5 (17,2%)	0,12	
Количество шунтов	2,5±0,9	2,8±0,7	0,08	
Работающее сердце, n (%)	11 (16,4%)	1 (3,4%)	0,09	

Примечание: * — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Сокращения: иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ЛКА — левая коронарная артерия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

зался выше по сравнению с группой без нарушения ритма (2589,8±1999,3 ед./г против 1572,8±1275,2 ед./г; p=0,034) (табл. 2).

Для определения вклада СОД в развитие ФП в послеоперационном периоде КШ проведена бинарная логистическая регрессия. При однофакторном

Таблица 2

Динамика СОД (M±m)

	Норма	I группа (n=67)	II группа (n=29)	p
СОД до операции, ед./г	1092-1817	2847,4±2233,5	3495,8±2288,9	0,218
СОД после операции, ед./г	1092-1817	1572,8±1275,2	2589,8±1999,3	0,034

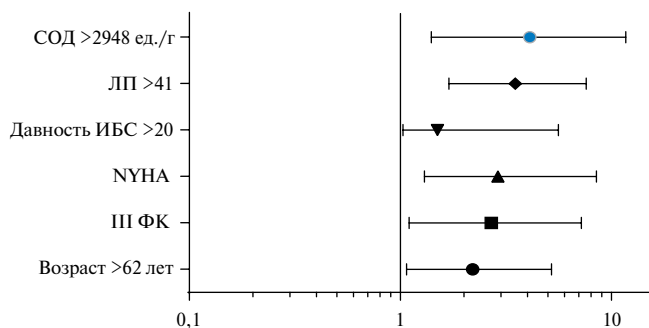


Рис. 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (однофакторный анализ).

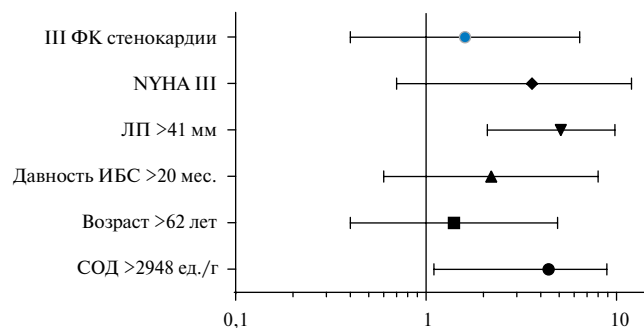


Рис. 2. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ).

анализе (рис. 1) отношение шансов возникновения аритмии для возраста более 62 лет составило 2,2 (95% ДИ, 1,07-5,2, $p=0,04$), для III ФК стенокардии — 2,7 (95% ДИ, 1,1-7,2, $p=0,003$), III ФК ХСН — 2,9 (95% ДИ, 1,3-8,5, $p=0,004$), для давности ИБС более 20 мес. — 1,5 (95% ДИ, 1,03-5,6, $p=0,006$), размера ЛП более 41 мм — 3,5 (95% ДИ, 1,7-7,6, $p<0,0001$), для СОД более 2948 ед./г — 1,8 (95% ДИ, 1,1-4,2, $p=0,008$).

После выполнения многофакторного анализа (рис. 2) предсказательная ценность сохранилась для следующих параметров: размера ЛП более 41 мм — 5,1 (95% ДИ, 2,1-9,8, $p=0,0005$), СОД более 2948 ед./г — 4,4 (95% ДИ, 1,1-8,9, $p=0,04$). Для остальных показателей значение p стало статистически незначимым.

Обсуждение

ПОФП является одной из проблем клинической медицины. Наши данные показали, что распространенность аритмии при КШ составляет 30,2% случаев, что сопоставимо с другими работами [1]. При этом ФП встречалась на $4,9\pm 3,8$ сутки после операции в отличие от работы El-Chami MF (2012), где пик возникновения отмечен между вторым и третьим днем [3].

В ходе исследования отмечены следующие клинические характеристики, ассоциированные при однофакторном анализе с ПОФП: возраст, длительность кардиоваскулярных заболеваний, функциональный класс стенокардии и ХСН, что не противоречит другим исследованиям [3]. Однако их предсказательная ценность при многофакторном анализе не выявлена.

Из эхокардиографических параметров на возникновение ПОФП оказал влияние размер ЛП, что соответствует данным Parsaee M (2014) [8] и отличается

от результатов Jakubova M (2012), в которых не выявлено значимых различий между группами по данному показателю [9]. При этом размер ЛП по нашим данным сохранил прогностическую значимость развития ПОФП при многофакторном анализе.

Наряду с традиционными факторами риска в литературе широко обсуждается роль метаболических предикторов развития ИБС. Одним из таких параметров является сниженная антиоксидантная защита пациентов [10]. Оценка активности основных ферментов-антиоксидантов у больных ИБС в настоящее время недостаточно используется в клинической практике, в частности при проведении операции КШ.

Поскольку процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются иницирующим этапом атерогенеза [10], изучение активности таких ферментов как СОД у больных ИБС является актуальной задачей. СОД как антиоксидантный фермент вместе с каталазой и другими биомаркерами защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов. В нашей работе показано предоперационное повышение СОД, что свидетельствует об интенсивности ПОЛ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Данные нашего исследования соответствуют результатам Montaigne D (2013) [11]. Автор выявил, что повышение концентрации активных форм кислорода до операции может способствовать возникновению ПОФП.

По данным литературы ишемия при проведении КШ сопровождается увеличением концентрации свободных радикалов кислорода. Окисление полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран, может способствовать повре-

ждению мембран, митохондриальной дисфункции и накоплению внутриклеточного кальция [11]. Результаты работы Ramlawi B (2006) показывают, что возникновение ПОФП связано со значительным повышением окислительного стресса, определяемого как системно (при измерении уровня общих пероксидов крови), так и в миокарде (при измерении в правом предсердии). Эти данные имеют значение по двум причинам. Во-первых, это исследование подтверждает взаимосвязь между развитием ПОФП после КШ и окислительным стрессом. Во-вторых, у пациентов с ПОФП ответная реакция выявляется не только в миокарде, но и на системном уровне. Автор подчеркивает, что окисление клеток миокарда напрямую связано с повышением уровня пероксидов сыворотки крови [12].

Снижение концентрации СОД в нашей работе отражает высокий уровень окислительного стресса в ходе операции и свидетельствует об усиленном потреблении фермента у больных ИБС. При этом

уровень биомаркера у пациентов с ПОФП остается достоверно выше нормы при сравнении с группой без аритмии. Таким образом, среди больных с ПОФП наблюдается менее значимое снижение концентрации СОД, что, возможно, связано с его выраженной активностью, которая возникает при интенсивном вовлечении в процесс окисления. Наши данные совпадают с работой Montaigne D (2013). Автор указал, что СОД лучше отражает систему антиоксидантной защиты, чем каталаза, концентрация которой не различалась между группами с и без ПОФП [11].

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что операция коронарного шунтирования сопровождается активацией окислительного стресса, что приводит к снижению концентрации СОД за счет её потребления. Однако среди больных с ПОФП отмечается более выраженная активность фермента, что отражает степень антиоксидантной защиты.

Литература

1. Thorén E, Hellgren L, Jidéus L, et al. Prediction of postoperative atrial fibrillation in a large coronary artery bypass grafting cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(5): 588-93.
2. Oktay V, Baydar O, Sinan UY. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Turk Soc Cardiol* 2014; 42(5): 419-25.
3. El-Chami MF, Kilgo PD, Elfstrom KM et al. Prediction of new onset atrial fibrillation after cardiac revascularization surgery. *Am J Cardiol.* 2012; 110(5): 649-54.
4. Elahi MM, Flatman S, Matata BM. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 735-41.
5. Oral H. Post-operative atrial fibrillation and oxidative stress: a novel causal mechanism or another biochemical epiphenomenon? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 75-6.
6. Youn JY, Zhang J, Zhang Y, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 62: 72-9.
7. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 68-74.
8. Parsaee M, Moradi B, Esmaeilzadeh M, et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med.* 2014; 17(7): 501-6.
9. Jakubova M, Mitro P, Stancak B, et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1007-12.
10. Escola-Gil JC, Calpe-Berdiel L, Palomer X, et al. Antiatherogenic role of high-density lipoproteins: insights from genetically engineered-mice. *Front Biosci.* 2006; 11: 1328-48.
11. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16): 1466-73.
12. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1166-73.