



Livelli plasmatici di apelina in pazienti con fibrillazione atriale

Marialisa Bondesan¹, Angela D'Angelo², Sara Bozzini², Rossana Totaro¹,
Rossana Falcone², Roberto Rordorf³, Maurizio Eugenio Landolina³,
Maria Paola Buzzi¹, Colomba Falcone¹

¹U.O. di Cardiologia, Ospedale Universitario Istituto di Cura Città di Pavia, ²Centro Interdipartimentale di Medicina Molecolare (CIRMC), Università degli Studi di Pavia, e ³Clinica Cardiologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Livelli plasmatici di apelina in pazienti con fibrillazione atriale

Bassi livelli del peptide regolatorio apelina sono stati riportati in pazienti con fibrillazione atriale. Tuttavia, il possibile ruolo prognostico delle concentrazioni di apelina nei pazienti con fibrillazione atriale persistente non è stato studiato ancora. In questo studio, abbiamo cercato di determinare se i livelli plasmatici di apelina, dosati prima della cardioversione elettrica esterna, possano predire recidive di aritmia in pazienti trattati con farmaci antiaritmici. I livelli plasmatici di apelina, BNP e proteina C-reattiva sono stati misurati in 93 pazienti con fibrillazione atriale persistente prima di cardioversione elettrica esterna. Per identificare i predittori indipendenti di recidiva di aritmia è stata utilizzata l'analisi multivariata e la sopravvivenza libera da malattia è stata tracciata con il metodo Kaplan-Meier. Bassi livelli di apelina predicono indipendentemente la recidiva di aritmia in pazienti con fibrillazione atriale trattati con farmaci antiaritmici. Inoltre, pazienti con bassi livelli di apelina ed elevati livelli di BNP avevano una prognosi peggiore rispetto a quelli con livelli bassi di apelina o elevati di BNP singolarmente. In conclusione, la presenza di bassi livelli plasmatici di apelina prima di cardioversione elettrica esterna sono un fattore prognostico indipendente per la recidiva di aritmia nei pazienti con fibrillazione atriale trattati con farmaci antiaritmici. Sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo potenziale dell'apelina come biomarker prognostico di risposta alla terapia antiaritmica nei pazienti con fibrillazione atriale.

Low plasma apelin levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation

Low levels of the regulatory peptide apelin have been reported in patients with lone atrial fibrillation. However, the possible prognostic role of apelin concentrations in patients with persistent atrial fibrillation has not been studied yet. In this report, we sought to determine whether plasma apelin levels measured before external electrical cardioversion may predict recurrence of arrhythmia in patients treated with antiarrhythmic drugs. Plasma levels of apelin, BNP and C-reactive protein were measured in 93 patients with persistent atrial fibrillation before external electrical cardioversion. Patients were followed-up for 6 months. Multivariable analysis was used to identify the independent predictors of arrhythmia recurrence. Disease-free survival was plotted with the Kaplan-Meier method. Low levels of apelin independently predicted arrhythmia recurrence in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs. Patients with both low apelin and elevated BNP had a worse prognosis compared with those with either low apelin or elevated BNP alone. We conclude that low plasma apelin levels

before external electrical cardioversion are an independent prognostic factor for arrhythmia recurrence in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs. Further studies are needed to clarify the potential role of apelin as a prognostic biomarker of response to antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation.

Introduzione

L'apelina, peptide costituito da 13 aminoacidi, è attivamente sintetizzato da miociti cardiaci, cellule dell'endotelio vascolare e cellule muscolari lisce [1-3]. L'apelina si lega ad uno specifico recettore accoppiato a proteine G chiamato (APJ) che si esprime in diversi tessuti ed organi, inclusi endotelio, cardiomiociti e sistema nervoso centrale [4]. Sembra che l'apelina giochi un ruolo critico nella omeostasi cardiovascolare e sembra che agisca da potente sostanza inotropica, aumentando la contrattilità del ventricolo sinistro, come emerso da studi effettuati su cuori di cavie perfusi [5-8].

Il recettore APJ e l'apelina sembrerebbero anche implicati nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco e della fibrillazione atriale (FA) [10-12]. È stato suggerito che l'espressione dell'apelina sia mantenuta e probabilmente aumentata in pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve, ma che diminuisca con l'avanzare della malattia [13]; infatti ridotte concentrazioni plasmatiche di apelina sono state segnalate in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in classe avanzata (NYHA classe III e IV) e la terapia di risincronizzazione cardiaca parrebbe essere in grado di ripristinarne i livelli plasmatici nel lungo periodo [14]. Inoltre, in un modello sperimentale di insufficienza cardiaca, l'espressione a livello miocardico del gene APJ e le concentrazioni dell'apelina nel muscolo cardiaco erano notevolmente aumentate a seguito dell'impianto del dispositivo di assistenza ventricolare sinistra, che ne diminuiva il sovraccarico [15]. È stato suggerito che i fattori che contribuiscono al declino dell'espressione apelinergica nei casi di grave insufficienza cardiaca includano anche l'aumentata attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone e lo stiramento del miocardio; tali cambiamenti possono regredire dopo riduzione meccanica del sovraccarico ventricolare sinistro [16]. Vi sono anche prove a sostegno del fatto che l'apelina possa avere un effetto diretto sulla elettrofisiologia cardiaca, influenzando la propagazione del potenziale d'azione nei cardiomiociti [8]. Uno studio osservazionale di Ellinor et al. mostrato ridotti livelli plasmatici di apelina nei pazienti con fibrillazione atriale senza malattia cardiaca strutturale sottostante [12]. Tuttavia, il possibile ruolo prognostico delle concentrazioni di apelina nei pazienti con fibrillazione atriale persistente non è stato ancora valutato.

Scopo del lavoro

In questo studio abbiamo determinato i livelli plasmatici di apelina in una popolazione con fibrillazione atriale e valutato se i livelli plasmatici di apelina, misurati prima della cardioversione elettrica esterna (CVE), fossero predittivi di eventuale recidiva dell'aritmia nei pazienti trattati con farmaci antiaritmici. Insieme ai livelli di apelina, abbiamo anche valutato il ruolo prognostico dei marcatori di infiammazione e di attivazione neuro-ormonale, come il peptide natriuretico cerebrale (BNP) e la proteina C-reattiva (CRP), anche essi precedentemente associati a recidiva di aritmia nei pazienti con fibrillazione atriale persistente [17-23].

Materiali e metodi

Soggetti dello studio

Abbiamo reclutato un totale di 102 pazienti con fibrillazione atriale, afferenti presso la Clinica Cardiologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e l'Ospedale Universitario Città di Pavia di Pavia per effettuare una cardioversione elettrica esterna elettiva. La durata dell'aritmia è stata determinata considerando come giorno di inizio quello della prima documentazione Elettrocardiografica. Tutti i pazienti erano in terapia anticoagulante con Warfarin o Acenocumarolo, mirata a mantenere un INR tra 2 e 3 per un minimo di tre settimane prima della procedura. I criteri di esclusione erano: presenza insufficienza cardiaca in classe NYHA III-IV, sindromi coronariche acute, gravi valvulopatie, tumori maligni, gravidanza, malattia infiammatoria cronica, insufficienza renale cronica e disfunzione epatica. A tutti i pazienti è stato posizionato un accesso venoso periferico e sono stati sottoposti ad ecocardiografia transtoracica e transesofagea. Sono stati misurati i seguenti parametri: volume telediastolico del ventricolo sinistro (VS), frazione di eiezione ventricolare sinistra, spessore ventricolare sinistro, area atriale destra e sinistra. Due pazienti presentavano un trombo atriale sinistro e pertanto non sono stati inclusi nello studio. Ulteriori 4 pazienti sono stati esclusi per la presenza di insufficienza cardiaca avanzata (n=2) e valvulopatia grave (n=2). L'assunzione dell'abituale terapia antiaritmica non è stata interrotta durante la procedura. La pressione arteriosa, l'elettrocardiogramma e la saturazione dell'ossigeno sono stati continuamente monitorati durante tutta la procedura e per almeno 3 ore dopo la cardioversione. Il posizionamento standard antero-posteriore delle piastre autoadesive utilizzate per la cardioversione è stato realizzato seguendo le istruzioni del produttore (anteriore destra parasternale, sottoscapolare posteriore sinistra). La procedura è stata eseguita con il paziente in sedazione profonda con propofol (fino a 200 mg ev). La cardioversione elettrica sincronizzata sull'onda R è stata eseguita con un defibrillatore esterno (Bi: Zoll serie M bifasico, Zoll Medical Corp., Burlington, MA, USA). Abbiamo utilizzato lo shock bifasico con compensazione d'impedenza. Sono state erogate un massimo di tre scariche con un primo shock di 150 J, seguito (se necessario) da un secondo shock di 300 J e un terzo di 360 J. Il successo della cardioversione è stato definito come il mantenimento del ritmo sinusale per almeno tre ore dopo la procedura. Tre pazienti in fibrillazione atriale recidivante nella prima ora dalla procedura sono stati esclusi dallo studio. Tutti i pazienti in cui la cardioversione è risultata efficace nelle modalità sopra descritte, hanno ricevuto farmaci antiaritmici per il mantenimento del ritmo sinusale e continuato la terapia anti-coagulante per almeno 4 settimane. I pazienti sono stati dimessi il giorno stesso della procedura e sono stati invitati ad effettuare un monitoraggio ECG delle 24 ore e a recarsi in ambulatorio per effettuare due visite di controllo (a 1 e 6 mesi dopo la cardioversione) o qualora avessero avvertito sintomi suggestivi di FA. Il presente studio è conforme alla Dichiarazione di Helsinki e il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Pavia. Dopo una spiegazione completa degli obiettivi e dettagli dello studio, è stata ottenuta la sottoscrizione del consenso informato da parte dei pazienti.

Analisi biochimica

Prima della cardioversione tutti i pazienti, a digiuno dalla mezzanotte della sera precedente, sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso. Le concentrazioni seriche di hs-CRP sono state misurate mediante immunonefelometria utilizzando un test validato (Dade Behring Holding GmbH, Liederbach, Germania). Il coefficiente di variazione di questo test nel nostro laboratorio varia dal 3% al 5%. Le concentrazioni plasmatiche di BNP sono state determinate mediante immunofluorescenza (AxSYM, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). L'apalina è stata quantificata con l'ELISA apelin-12 test (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA) secondo le istruzioni del produttore. Il test utilizza un anticorpo specifici-

co purificato, proveniente da coniglio, dotato di immunoaffinità per l'apelina¹². L'anticorpo ha il 100% di cross-reattività per l'apelina 12, 13, e 36, senza reattività crociata con grelina o bradichinina. I valori sono stati normalizzati su una curva standard a 4 punti. I coefficienti intra- ed inter-saggio di variazioni per apelina-12 sono rispettivamente 12 e 8%. Le misurazioni sono state eseguite in cieco.

Analisi dei dati

Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per verificare la normalità della distribuzione delle variabili continue. I dati sono presentati come valori medi (SD), mediane (range interquartile), o come numero e percentuali, a seconda dei casi. Le variabili con una distribuzione non-gaussiana sono state trasformate logaritmicamente per ulteriori analisi. I plot di sopravvivenza cumulativa a seconda dei livelli di hs-CRP, BNP e apelina stati valutati dalla curva di Kaplan-Meier (log-rank test). Poiché con il metodo Kaplan-Meier non è possibile analizzare le interazioni tra fattori e gli effetti dei singoli fattori, sono stati utilizzati modelli proporzionali univariati e multivariati di Cox per identificare i predittori indipendenti di recidiva di fibrillazione atriale al follow-up. Il modello multivariato di Cox includeva tutte le caratteristiche demografiche, cliniche e biochimiche dei soggetti di studio. L'appropriatezza delle ipotesi di rischio proporzionale è stata verificata utilizzando metodi grafici e testati secondo Grambsch e Therneau. L'ipotesi di linearità per i modelli di Cox è stata esaminata mediante ispezione visiva e non è stata riscontrata alcuna violazione. Hazard ratio (HR) e l'intervallo di confidenza del 95% sono stati calcolati con i coefficienti di regressione e gli errori standard stimati nei modelli di Cox. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando Statistica 7.0 (Statsoft Software, Tulsa, OK, USA). Un valore di $P < 0.05$ in un test a due code è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Sono stati arruolati nello studio 93 pazienti (27 donne e 66 uomini) con fibrillazione atriale persistente in terapia antiaritmica. Durante i 6 mesi di follow-up dopo cardioversione elettrica esterna, 26 pazienti hanno mostrato recidiva FA (27.9%). Le caratteristiche generali dei soggetti con e senza recidiva di fibrillazione atriale sono rappresentati nella tabella 1. Rispetto ai pazienti senza recidiva di FA, i pazienti che sono andati incontro a recidiva di fibrillazione atriale presentavano una maggiore durata della fibrillazione atriale, una più ampia dilatazione atriale sinistra, una minore concentrazione di colesterolo totale e più alti livelli plasmatici di BNP. Nei soggetti che hanno mostrato recidiva di FA, sono stati osservati più elevati livelli di CRP, dato che tuttavia non è riuscito a raggiungere la soglia di significatività statistica. In particolare, i soggetti con fibrillazione atriale hanno mostrato minori livelli plasmatici di apelina rispetto agli altri (590 ± 170 vs 730 ± 150 pg/ml, rispettivamente, $P < 0.01$). Non ci sono state differenze significative nelle caratteristiche basali cliniche e strumentali dei pazienti con fibrillazione atriale stratificati in base ai valori plasmatici di apelina al di sotto o al di sopra della mediana (dati non riportati). La figura 1 mostra i tassi di recidiva di fibrillazione atriale in base ai livelli di apelina e le concentrazioni di BNP e CRP dicotomizzate al 50 percentile superiore ed inferiore. La differenza tra i tassi di recidiva di FA a seconda della concentrazione di apelina è risultata significativa ($P < 0.001$). All'analisi univariata, la durata della fibrillazione atriale, la dilatazione atriale sinistra e bassi livelli di apelina sono stati associati con la recidiva FA. In un modello di regressione multivariata di Cox che ha considerato tutti i parametri che sono stati associati a fibrillazione atriale, la fibrillazione atriale, la dilatazione atriale sinistra e bassi livelli di apelina hanno conservato la loro importanza statistica come fattori predittivi indipendenti di recidiva di fibrillazione atriale.

All'analisi di Kaplan-Meier, considerando le concentrazioni di BNP e apelina, i soggetti che presentavano sia alti livelli di BNP che bassi valori di apelina avevano un minore intervallo di sopravvivenza libero da malattia rispetto a coloro che mostravano solamente alti livelli di BNP o bassi livelli di apelina.

Discussione

Una accurata identificazione dei pazienti a più alto rischio di sviluppare recidiva di fibrillazione atriale è di rilevanza clinica in quanto permetterebbe al medico curante di iniziare una terapia profilattica aggressiva prima della cardioversione. Ciò farebbe diminuire l'incidenza della malattia nel gruppo ad alto rischio riducendo i costi sanitari complessivi e la morbilità associata a fibrillazione atriale. Il risultato principale del presente studio è che i livelli plasmatici di apelina pre-procedurali si sono mostrati un predittore significativo ed indipendente di recidiva di aritmia nei pazienti con fibrillazione atriale persistente. In particolare, i livelli di apelina hanno fornito ulteriori informazioni prognostiche sulla recidiva di fibrillazione atriale rispetto a un consolidato fattore predittivo di recidiva biochimica come le concentrazioni di BNP circolante. Complessivamente, questi dati suggeriscono che apelina e BNP siano in grado di fornire informazioni complementari e aggiuntive sulla recidiva aritmica in questo gruppo di pazienti. I nostri risultati attuali si aggiungono ai precedenti che dimostrano che questo peptide potrebbe avere un ruolo nella patogenesi della fibrillazione atriale negli esseri umani. Ellinor et al. in primo luogo avevano segnalato la diminuzione dei livelli plasmatici di apelina nei pazienti con fibrillazione atriale isolata senza sottostante malattia cardiaca strutturale [12]. Tuttavia, l'esatto significato fisiopatologico di questi risultati rimane da stabilire. Nell'uomo, le possibili fonti endogene includono le cellule vascolari endoteliali che rivestono la cavità dell'atrio destro [5]. Inoltre essendo il recettore APJ dell'apelina ampiamente espresso nei cardiomiociti [24], è stato quindi suggerito che l'apelina possa agire sui cardiomiociti come agente paracrina/endocrino rilasciato dalle cellule endoteliali endocardiche [8]. Per altro, un recente studio ha dimostrato l'effetto diretto dell'apelina sul monostato di cardiomiociti di ratto in coltura, aumentando la velocità di conduzione e riducendo la durata del potenziale d'azione. Quale di questi due effetti sia il predominante nel cuore umano in vivo rimane da stabilire. Maggiori livelli di BNP, come anche dimostrato da studi precedenti [17-19], sono risultati associati ad un aumentato rischio di recidiva di fibrillazione atriale nel nostro gruppo di pazienti. La fibrillazione atriale è stata associata ad un aumento della produzione di BNP atriale, indipendentemente dalla disfunzione ventricolare. Inoltre, la presenza di anomalie emodinamiche latenti è stata ipotizzata nei pazienti con fibrillazione atriale. Vale la pena notare che, nonostante l'associazione positiva tra BNP e recidiva di fibrillazione atriale, la valutazione delle concentrazioni dell'apelina si aggiungono al valore predittivo del BNP nel determinare il rischio di recidiva di aritmia. I pazienti con basso BNP sono risultati a più alto rischio in presenza di ridotta apelina. Inoltre, la combinazione di aumento di BNP e bassi livelli di apelina era associata ad un maggior rischio di recidiva di fibrillazione atriale e ad un periodo libero da eventi più breve rispetto ai soggetti con elevati livelli di BNP isolati.

Sebbene i meccanismi fisiopatologici alla base delle ridotte concentrazioni plasmatiche di apelina non possano essere dedotti direttamente dal nostro studio, si potrebbe ipotizzare che siano multifattoriali e possano ragionevolmente riflettere l'elevata complessità del sistema apelina-APJ nella regolazione dell'omeostasi vascolare [4-5]. È importante notare, in ogni caso, che i livelli di apelina potrebbero non essere un parametro biochimico correlato al sovraccarico di volume, ma piuttosto riflettere l'attivazione neuro-ormonale che è stata frequentemente riportata nei pazienti con fibrillazione atriale. Una possibile prospettiva terapeutica nasce dalla nostra osservazione clinica. Prima di tutto, la manipolazione farmacologica del sistema apelina-APJ può produrre ulteriori progressi nel trattamento della fibril-

lazione atriale. In modelli animali sperimentali di insufficienza cardiaca, la somministrazione cronica di apelina ha dimostrato di migliorare le prestazioni cardiache che si sono verificate senza indurre ipertrofia ventricolare sinistra [27]. Tuttavia non esistono attualmente dati sugli effetti terapeutici della somministrazione di apelina in vivo nell'uomo ed ulteriori indagini cliniche sono necessarie al fine di valutare questi risultati sperimentali [28]. In secondo luogo, l'effetto contro-regolatore dell'attivazione di APJ nei confronti dell'angiotensina può suggerire che i pazienti con bassi livelli di apelina potrebbero avere maggiori probabilità di trarre beneficio da una terapia farmacologica non antiaritmica per la fibrillazione atriale, come gli ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I nostri dati suggeriscono che la terapia farmacologica non ha influenzato significativamente la ricorrenza di fibrillazione atriale. Tuttavia, il nostro studio è osservazionale e non sappiamo se i livelli di apelina potrebbero essere meccanicisticamente correlati alla patogenesi della fibrillazione atriale. Uno studio longitudinale è necessario per chiarire il rapporto causale tra livelli di apelina e aritmie nell'uomo [29].

In conclusione, i nostri dati confermano l'ipotesi che l'apelina svolga un ruolo nella patofisiologia della fibrillazione atriale. Abbiamo dimostrato che livelli di apelina sono predittivi di recidiva di fibrillazione atriale nei pazienti sottoposti a cardioversione elettrica e tali livelli pre-procedurali si sono mostrati un predittore significativo ed indipendente di recidiva di aritmia nei pazienti con fibrillazione atriale persistente e pertanto potrebbero dunque essere utilizzati per stratificare meglio i pazienti. La precoce identificazione dei pazienti a più alto rischio di sviluppare recidive di fibrillazione atriale permetterebbe al medico curante di iniziare una terapia profilattica aggressiva prima della cardioversione. Infine, crediamo che studi prospettici di maggiori dimensioni siano necessari per confermare i nostri risultati.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche generali dei pazienti con e senza FA dopo sei mesi dalla CVE (Abbreviazioni: BMI= body mass index; TIA= attacco ischemico transitorio; ACE= Enzima convertente l'angiotensina; ARBs= Bloccanti dei recettori per l'angiotensina).

Variabili	Ritmo sinusale (n=67)	Recidiva di FA (n=26)	P
<i>Età, anni</i>	65/11	65/9	Ns
<i>Maschi/femmine</i>	46/21	20/6	Ns
<i>Ipertensione, n (%)</i>	52 (78%)	19 (73%)	Ns
<i>Diabete mellito, n (%)</i>	9 (13%)	3 (11%)	Ns
<i>Fumo di sigaretta, n (%)</i>	11 (16%)	3 (11%)	Ns
<i>BMI, kg/m²</i>	27±6	27±4	Ns
<i>Cardiopatía ischemica n (%)</i>	11 (16%)	2 (8%)	Ns
<i>Anamnesi di ictus/TIA, n (%)</i>	6 (9%)	1 (4%)	Ns
<i>Durata della fibrillazione atriale, giorni</i>	84±56	119±90	0.03
<i>Terapia farmacologica</i>			
<i>Amiodarone, n (%)</i>	50 (74%)	18 (69%)	Ns
<i>Farmaci antiaritmici di Classe I C, n (%)</i>	7 (10%)	3 (11%)	Ns
<i>Sotalolo, n (%)</i>	7 (10%)	5 (19%)	Ns
<i>Beta-bloccanti, n (%)</i>	23 (34%)	9 (35%)	Ns
<i>Statine, n (%)</i>	17 (25%)	2 (8%)	Ns
<i>ACE-Inibitori/ARBs, n (%)</i>	47 (70%)	20 (77%)	Ns
<i>Frequenza durante FA, bpm</i>	90±15	95±17	Ns
<i>Pressione arteriosa sistolica, mmHg</i>	138±25	128±35	Ns
<i>Pressione arteriosa diastolica, mmHg</i>	85±10	82±13	Ns
<i>Joules</i>	200±100	220±100	Ns
<i>Dati ecocardiografici</i>			
Volume ventricolare telediastolico, ml	143±54	156±56	Ns
FE del ventricolo sinistro, ml	49±9	46±10	Ns
Spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro, mm	10±1	9±1	Ns
Area atrio sinistro, mm ²	25±5	31±7	<0.01
Area atrio destro, mm ²	22±3	23±4	Ns
<i>Dati Biochimici</i>			
Livelli di Hb, g/dl	13.4±1.6	14.1±1.2	Ns
Fibrinogeno sierico, mg/dl	397±97	361±87	Ns
Creatinina sierico, mg/dl	1.2±0.2	1.2±0.3	Ns
Colesterolo totale, mg/dl	205±39	179±33	<0.01
HDL, mg/dl	47±11	41±9	Ns
Trigliceridi, mg/dl	132±82	123±81	Ns
Glicemia, mg/dl	101±16	98±15	Ns
TSH, mIU/L	2.3±1.6	1.8±1.3	Ns
PCR, mg/dl	0.30 (0.18-0.38)	0.40 (0.30-0.74)	Ns
BNP, pg/ml	91 (54-150)	188 (140-263)	<0.01
Apelina, pg/ml	730±150	590±170	<0.01

Tabella 2. Analisi univariata dei fattori di rischio per recidiva di FA a sei mesi dalla CVE.

Variabile	Rischio relativo	95% CI	P
Durata della FA maggiore di un mese			<0.05
Area atriale sinistra, cm ³	1.2	1.1-1.3	<0.01
Apelina, inferiore rispetto a maggiore della mediana	3.1	1.3-7.1	<0.05
BNP, inferiore rispetto a maggiore della mediana	5.9	2.1-17.5	0.01
hsPCR, inferiore rispetto a maggiore della mediana	2.3	0.9-5.5	0.07

Tabella 3. Analisi multivariata dei fattori di rischio per recidiva di FA a sei mesi dalla CVE.

Variabile	Rischio relativo	95% CI	P
Durata della FA maggiore di un mese			
Area atriale sinistra, cm ³	1.1	1.1-1.2	<0.01
Apelina, inferiore rispetto a maggiore della mediana	2.9	1.2-7.1	<0.05
BNP, inferiore rispetto a maggiore della mediana	4.7	1.5-14.6	0.01
hsPCR, inferiore rispetto a maggiore della mediana	1.7	0.8-4.9	0.07

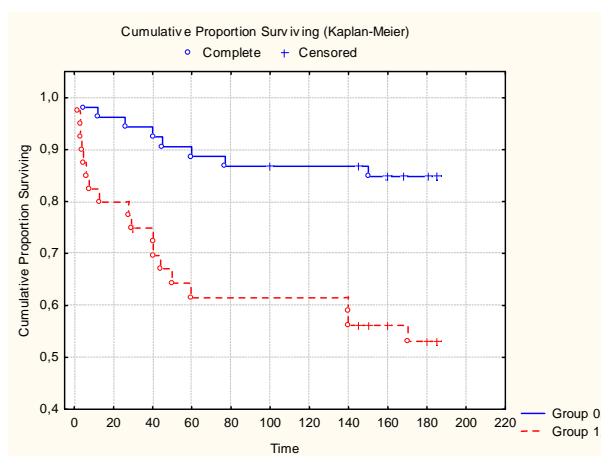


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera dalla malattia in base ai livelli plasmatici di apelina.

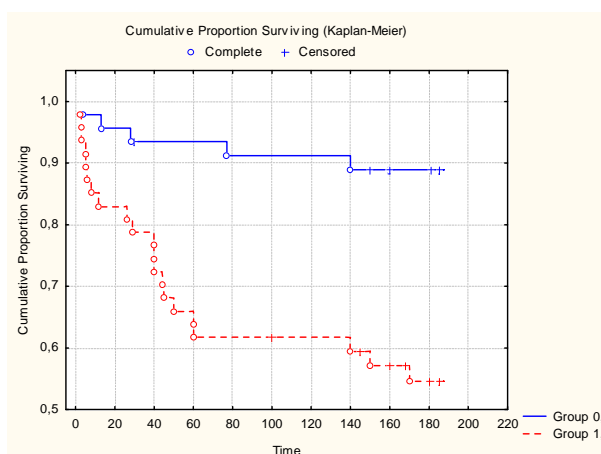


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera dalla malattia in base ai livelli plasmatici di BNP.

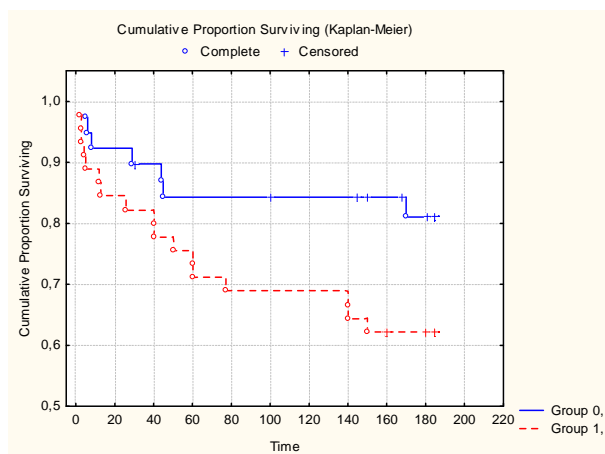


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera dalla malattia in base ai livelli plasmatici di hsCRP.

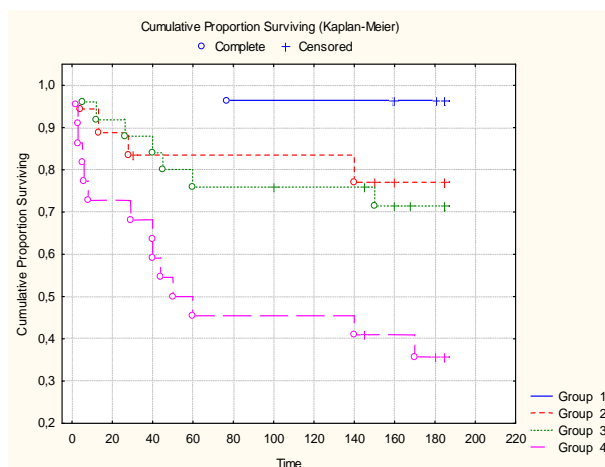


Figura 4. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera dalla malattia in accordo alla combinazione di bassi livelli di apelina ed alti livelli di BNP.

Bibliografia

1. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471-476.
2. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Signal* 2005;17:415-426.
3. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107:198-211.
4. Carpené C, Dray C, Attané C et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J Physiol Biochem* 2007;63:359-373.
5. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:725-732.
6. Szokodi I, Tavi P, Földes G et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002;91:434-440.
7. Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 2006;553:222-228.
8. Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppen SR et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:889-895.
9. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2008;118:3343-3354.

10. Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2008;75:1882-1892.
11. Földes G, Horkay F, Szokodi I et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:480-485.
12. Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:222-226.
13. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ et al. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:355-360.
14. Francia P, Salvati A, Balla C et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope apelin. *Eur J Heart Fail* 2007;9:306-309.
15. Chen MM, Ashley EA, Deng DX et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003;108:1432-1439.
16. Charles CJ. Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007;5:1-10.
17. Mabuchi N, Tsutomoto T, Maeda K et al. Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure. *Jpn Circ J* 2000;64:765-771.
18. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M et al. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004;20:1245-1248.
19. Lellouche N, Berthier R, Mekontso-Dessap A et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in predicting recurrence of atrial fibrillation one year after external cardioversion. *Am J Cardiol* 2005;95:1380-1382.
20. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1284-1287.
21. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91:1303-1305.
22. Liu T, Li G, Li L et al. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1642-1648.
23. Korantzopoulos P, Kalantzi K, Siogas K et al. Long-term prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1272-1276.
24. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005;126:233-240.
25. Inoue S, Murakami Y, Sano K et al. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000;6:92-96.
26. Horie H, Tsutomoto T, Minai K et al. Brain natriuretic peptide predicts chronic atrial fibrillation after ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Jpn Circ J* 2000;64:965-970.
27. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemiareperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2007;102:518-528.
28. Japp AG, Cruden NL, Amer DA et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:908-913.
29. Ehrlich J R, Hohnloser S H, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-518.