



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare e Clinica

Coordinatore: Prof. Antonino Tuttolomondo

**VALUTAZIONE DEI MARKERS INFIAMMATORI E DEGLI
INDICI DI DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN UNA
POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE
PERMANENTE CON E SENZA CARDIOPATIA ORGANICA**

Tesi di Dottorato del
Dr. Carlo Domenico Maida

Coordinatore:
Ch.mo Prof. Antonino Tuttolomondo

Tutor:
Ch.mo Prof. Antonino Tuttolomondo

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il Prof. Tuttolomondo mentore, maestro e guida che ha instillato in me sin dal primo anno di specializzazione la scintilla della ricerca e l'impulso continuo allo studio della medicina e per avermi fornito conoscenze e supporto morale, che custodirò dentro di me nel percorso della mia vita.

A Simona, Leonardo e tutta la mia famiglia senza la quale nulla sarebbe stato possibile.

INDICE

CAPITOLO I: LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

1.1 DEFINIZIONE	5
1.2 CLASSIFICAZIONE	7
1.2.1 PATTERNS DI FIBRILLAZIONE ATRIALE	7
1.2.2 LONE ATRIAL FIBRILLATION	8
1.2.3 FIBRILLAZIONE ATRIALE SUBCLINICA	9
1.3 ETIOPATOGENESI	9
1.4 EPIDEMIOLOGIA	13
1.5 FATTORI DI RISCHIO E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI CONCOMITANTI	16
1.5.1 SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO	17
1.5.2 CARDIOPATIA VALVOLARE	18
1.5.3 IPERTENSIONE ARTERIOSA	19
1.5.4 DIABETE MELLITO	21
1.5.5 OBESITÀ	22
1.5.6 CONSUMO DI ALCOL	24
1.5.7 APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO	24
1.5.8 MALATTIA RENALE CRONICA	25
1.6 MORTALITÀ E MORBILITÀ	26
1.7 PRESENTAZIONE CLINICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	28
1.8 ITER DIAGNOSTICO DEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE	30
1.8.1 ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO	30
1.8.2 INDAGINI LABORATORISTICHE E STRUMENTALI	31
1.8.3 INDAGINI STRUMENTALI ULTERIORI	32

CAPITOLO II: FIBRILLAZIONE ATRIALE ED INFIAMMAZIONE

2.1 MARKERS INFIAMMATORI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	37
2.1.1 Tumor necrosis factor- α	37
2.1.2 Proteina C reattiva.....	38
2.1.3 Interleuchina-6	40
2.1.4 Interleuchina-2	41
2.1.5 Interleuchina-8	42
2.1.6 Proteina chemiotattica dei monociti 1	43
2.2 RUOLO DEI MARKERS INFIAMMATORI NELLA VALUTAZIONE PROGNOSTICA DI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE	44
2.3 INFIAMMAZIONE: CAUSA O EFFETTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE?	47
2.4 INFIAMMAZIONE COME ESPRESSIONE DI UNA PATOLOGIA SOTTOSTANTE ALLA FIBRILLAZIONE ATRIALE O LEGATA ESCLUSIVAMENTE ALL'ARITMIA?.....	50
2.5 LEGAME TRA CITOCHINE INFIAMMATORIE E RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO	51
2.6 POSSIBILI IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE RISULTANTI DALLA COMPRENSIONE DELLA CORRELAZIONE TRA FLOGOSI E FIBRILLAZIONE ATRIALE	54

CAPITOLO III: LA DISFUNZIONE ENDOTELIALE NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

3.1 METODI DI VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE ENDOTELIALE	60
--	----

CAPITOLO IV: VALUTAZIONE DEI MARKERS INFIAMMATORI E DEGLI INDICI DI FUNZIONE ENDOTELIALE IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE PERMANENTE CON E SENZA CARDIOPATIA ORGANICA

4.1 INTRODUZIONE	62
4.2 OBIETTIVI DELLO STUDIO	64
4.3 MATERIALI E METODI	64
4.3.1 RACCOLTA DEI CAMPIONI DI SANGUE ED ANALISI DI LABORATORIO	66
4.3.2 FUNZIONE ENDOTELIALE DIGITALE	67
4.4 ANALISI STATISTICA	68
4.5 RISULTATI	69
4.6 DISCUSSIONE	72
4.7 TABELLE	79
 BIBLIOGRAFIA.....	 86

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale è una tachiaritmia sopraventricolare che si caratterizza per un'irregolare e frammentaria attivazione della muscolatura atriale, riconducibile alla concomitante presenza di più fronti d'onda che circolano in modo imprevedibile così che la diffusione dell'impulso negli atri è costantemente variabile (1).

La diagnosi elettrocardiografica della fibrillazione atriale si basa su due elementi fondanti:

1. *l'assenza delle onde P, sostituite da onde f*: il riscontro delle onde P esprime un regolare processo di depolarizzazione atriale, che presuppone un'attivazione prevedibile ed ordinata della muscolatura degli atri; nella fibrillazione atriale, poiché l'attivazione è caotica e disordinata, le onde P scompaiono cedendo il passo a piccole onde frastagliate, note appunto come *onde f*, ciascuna delle quali rappresenta la depolarizzazione di una parte della muscolatura atriale. Suddette *onde f* si caratterizzano per morfologia e voltaggio incostanti ed irregolari, intervengono con intervalli variabili, hanno elevata frequenza (400-600 al minuto) e sono continue, cosicché la linea isoelettrica assume un aspetto totalmente frastagliato;
2. *l'irregolarità degli intervalli R-R*: la genesi di molteplici e caotici impulsi atriali che si affastellano nella giunzione A-V non

presuppone la loro totale veicolazione ai ventricoli, poiché il nodo A-V esercita funzione di filtro rispetto al transito incontrollato di segnali elettrici, di conseguenza numerosi di suddetti impulsi rimangono bloccati all'interno di esso. Non è presagibile se un determinato impulso verrà condotto ai ventricoli, non è possibile precisare quale degli svariati impulsi sia stato effettivamente veicolato né si può misurare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. La non costante attivazione della muscolatura ventricolare esita pertanto, elettrocardiograficamente, nella continua variazione degli intervalli R-R.

Ciascuno degli impulsi atriali raggiunge il nodo A-V, ma la gran parte di questi si arrestano non riuscendo ad attivare i ventricoli; gli impulsi non condotti depolarizzano una parte del nodo A-V che viene resa refrattaria e pertanto non disponibile alla veicolazione dell'impulso immediatamente successivo, il quale, a sua volta, penetra solo in parte nel nodo medesimo, depolarizzandone una porzione più o meno limitata nella quale induce un ulteriore periodo refrattario (2) (3) (4): la conduzione di codesti impulsi nel nodo A-V è completamente *occulta* perché non risulta in un complesso QRS ma viene desunta dal fatto che la frequenza ventricolare è relativamente bassa nonostante la frequenza atriale risulti molto elevata; la conduzione A-V, allora, si può misurare solo indirettamente attraverso il monitoraggio della frequenza ventricolare: un'elevata risposta ventricolare testimonia una buona conduzione A-V, una ridotta risposta ventricolare indica un'alterazione della conduzione A-V, sebbene la conduzione degli impulsi

sopraventricolari ai ventricoli dipenda anche dal tono del sistema nervoso autonomo e dall'entità della penetrazione parziale (conduzione occulta).

CLASSIFICAZIONE

PATTERNS DI FIBRILLAZIONE ATRIALE

Sono stati nel tempo proposti diversi sistemi di classificazione della fibrillazione atriale, alcuni basati sulle sue caratteristiche elettrofisiologiche, altri sulle caratteristiche cliniche, e non v'è ancora oggi una visione univoca sulla classificazione da prediligere poiché nessuna tra quelle proposte soddisfa a pieno l'esigenza di fornire un quadro sinottico sull'aritmia; inoltre, è stato dimostrato che la classificazione clinicamente determinata non sempre corrisponde al burden di fibrillazione atriale determinato mediante monitoraggio elettrocardiografico a lungo termine (5). Nonostante ciò, sulla base della presentazione, della durata e della cessazione spontanea degli episodi di fibrillazione atriale, tradizionalmente se ne distinguono cinque patterns:

1. *fibrillazione atriale di nuova insorgenza*: identifica le forme di FA che non sono mai state diagnosticate prima, indipendentemente dalla durata dell'aritmia e dalla presenza o dalla severità dei sintomi ad essa correlati;
2. *fibrillazione atriale parossistica*: comprende le forme di FA che si autolimitano entro 48 ore, al più entro 7 giorni, sia

spontaneamente sia sottoposte a cardioversione elettrica o farmacologica;

3. *fibrillazione atriale persistente*: rappresenta le forme di FA che perdurano più di 7 giorni, includendo gli episodi che sono stati interrotti dalla cardioversione elettrica o farmacologica dopo 7 giorni o più;
4. *fibrillazione atriale persistente di lunga durata*: identifica le forme di FA che persistono ininterrottamente da 1 anno o più;
5. *fibrillazione atriale permanente*: include le forme di FA per le quali non è stata intrapresa una strategia terapeutica volta al controllo del ritmo o, se è stata intrapresa, non ha prodotto il ripristino del ritmo sinusale oppure non ha impedito recidive precoci che controindicano ulteriori tentativi di cardioversione. Rappresenta, in definitiva, la forma di fibrillazione atriale accettata dal paziente e dal medico.

La distinzione tra FA parossistica e FA persistente non sempre è agevole se non ricorrendo al monitoraggio elettrocardiografico; tale classificazione, pertanto, è gravata da alcuni limiti che non consentono talora di prescrivere specifici trattamenti. Poiché suddetti patterns non sono tra loro mutuamente esclusivi, la classificazione è guidata dal pattern preponderante.

LONE ATRIAL FIBRILLATION

Il rischio di sviluppare la fibrillazione atriale aumenta in una grande varietà di condizioni, fisiologiche o morbose, per cui la storica etichetta di "lone atrial fibrillation", adoperata in passato per indicare forme di FA

che colpiscono individui di età inferiore ai 60 anni senza segni clinici o ecocardiografici suggestivi di patologia cardiopolmonare, né di ipertensione o di altri fattori notoriamente implicati nella determinazione della FA, dovrebbe essere evitata (6), in primis perché negli ultimi decenni sono stati identificati sempre più fattori di rischio e patologie cardiache associate alla fibrillazione atriale, in secundis perché la soglia dei 60 anni risulta totalmente arbitraria non essendo state riconosciute delle basi fisiopatologiche che motivino suddetta scelta.

FIBRILLAZIONE ATRIALE SUBCLINICA

Si definisce tale una forma di FA riscontrata con qualsiasi strumento di rilevazione in un individuo asintomatico senza una pregressa diagnosi, spesso in occasione di un monitoraggio cardiaco ambulatoriale a lungo termine mediante dispositivi impiantabili.

ETIOPATOGENESI

Svariate teorie sono state proposte per spiegare la genesi ed il mantenimento della FA, ma ad oggi non si è ancora pervenuti ad una chiara e definitiva conoscenza di tutti i fattori ed eventi in grado di causarne l'insorgenza. Le più accreditate tra le teorie formulate sono tre:

1. *Teoria dell'attività focale ad alta frequenza*: come hanno osservato Haissaguerre et al. (7), esisterebbero uno o più foci atriali capaci di generare impulsi elettrici ad elevata frequenza,

principalmente localizzati a ridosso delle vene polmonari ove vi sono fibre di tessuto miocardico dotate di precise peculiarità elettrofisiologiche, differenti rispetto a quelle dei rimanenti cardiomiociti atriali: un più alto potenziale di membrana a riposo, una più bassa ampiezza del potenziale d'azione e più ridotta durata dello stesso, una minore velocità massima di risalita in fase 0 (8). Suddette aree, rapidamente attivate, sarebbero responsabili della genesi dell'aritmia, come dimostrato dal fatto che l'eliminazione dei foci anomali mediante tecniche di ablazione transcatetere determina la scomparsa della FA (7) ; sorgenti ectopiche addizionali sono state reperite in distretti distanti rispetto al sito di sbocco delle vene polmonari in atrio sinistro, localizzate in corrispondenza della vena cava, nel seno coronarico, nel legamento di Marshall, nella cresta terminale e nel setto interatriale (9) (10) (11) (12);

2. *Teoria dei rientri multipli*: come osservato da Moe ed Abildskov (13) la FA può essere perpetuata dalla genesi di multipli fronti d'onda di depolarizzazione, innescati dalla contemporanea presenza di molteplici circuiti di rientro indipendenti, che attivano la muscolatura atriale in maniera caotica e che sono in grado di sostenere l'aritmia fintanto che si mantengono al di sopra di una soglia critica. Diverse altre evidenze sperimentali hanno consentito di suffragare quanto proposto da Moe ed Abildskov, compresi i risultati ottenuti dall'iniziale osservazione, in modelli animali, di numerosi fronti d'onda indipendenti nella

muscolatura atriale canina sottoposti a sollecitazione mediante acetilcolina (14);

3. *Teoria dei rientri localizzati ("rotors") con conduzione fibrillatoria:* suddetta teoria prevede l'esistenza di un "rotore" principale ad altissima frequenza, sito in atrio sinistro in corrispondenza dello sbocco delle vene polmonari, che genera un fronte d'onda depolarizzante in grado di propagarsi a partire da un core centrale di tessuto non refrattario (15), propagantesi al resto della muscolatura atriale attraverso "onde figlie" in modo del tutto irregolare al punto da generare un'attività elettrica completamente desincronizzata di tipo fibrillatorio rilevabile elettrocardiograficamente anche a distanza dalla sede del rotore medesimo.

Nonostante la ricerca scientifica abbia consentito enormi progressi circa la comprensione dei meccanismi che sottendono lo sviluppo della FA, molti aspetti rimangono ancora controversi e nessuna delle precedenti teorie, singolarmente prese, chiarisce in modo esaustivo gli eterogenei aspetti fisiopatologici che guidano all'instaurazione dell'aritmia. Inoltre, quale che sia stato l'evento scatenante l'insorgenza della FA, essa tende a determinare un rimodellamento atriale che presuppone alterazioni strutturali e funzionali, le quali si estrinsecano sul versante elettrico, anatomico ed autonomico:

- *rimodellamento elettrico:* la FA altera l'espressione e/o la funzione di determinati canali ionici in modo da rendere continuativa la perturbazione dell'attività elettrica atriale (16)

(17). L'incremento della frequenza atriale, infatti, innesca dei meccanismi autoprotettivi che si estrinsecano nella riduzione dell'internalizzazione dello ione calcio nel cardiomiocita (18) attraverso la downregolazione dei canali long lasting e nell'implementazione delle correnti rettificanti al potassio in entrata, cosicché la durata del potenziale d'azione diviene talmente breve da rendere l'atrio vulnerabile alle aritmie atriali e stabilizzare i meccanismi che sostengono la FA (19) (20);

- *rimodellamento strutturale*: rappresentato peculiarmente dalla fibrosi atriale, come testimoniato dal fatto che la FA è più frequente in individui ove si ravvisano stressori esterni predisponenti alla fibrosi medesima (21) (22); in aggiunta, quando non trattata, la FA promuove l'espressione di geni che incentivano la proliferazione dei fibroblasti ed aumentano la funzione secernente della matrice extracellulare (23), innescando così un meccanismo di feedback positivo a lungo termine che favorisce la progressione dell'aritmia verso forme permanenti in accordo all'ipotesi della "FA che genera FA" (24). Tutto ciò conduce ad uno scompaginamento dei cardiomiociti sia entro i fasci atriali del distretto sub-endocardico sia tra gli strati endocardico ed epicardico portando ad una dissociazione endo- epicardica (25), che esita in una barriera anatomica la quale ostacola la propagazione del fronte d'onda depolarizzante interferendo con la direzione e la velocità dell'impulso,

presupposto fondamentale per la stabilizzazione dell'attività dei rotori (26);

- *rimodellamento autonomico*: il muscolo cardiaco ha una ricca innervazione autonoma intrinseca ed estrinseca (27), ed il ruolo di questa nell'innescare e nel mantenimento della FA è dimostrato dalle variazioni circadiane nell'incidenza degli episodi di FA (28). Diverse evidenze suggeriscono vi sia un incremento dell'innervazione autonoma cardiaca in svariate situazioni cliniche, in particolar modo nei pazienti infartuati o con cardiomiopatie (29), nei quali contribuisce all'instaurazione della FA, prova ne sia il fatto che le nuove strategie terapeutiche finalizzate alla modulazione del tono autonomo hanno ridotto con successo il burden di malattia (30) (31).

EPIDEMIOLOGIA

La FA rappresenta la tachiaritmia sopraventricolare di più frequente riscontro nella pratica clinica, con una prevalenza globale stimata nel 2010 intorno ai 33.5 milioni di pazienti (escludendo dal novero le forme di fibrillazione clinicamente silente) ed un trend di incidenza previsto in aumento rispetto agli anni precedenti (32).

I dati epidemiologici a disposizione oggi mostrano un'incidenza almeno doppia nei Paesi industrializzati rispetto ai Paesi in via di sviluppo: negli USA la prevalenza attualmente stimata è di circa 5.2 milioni di pazienti, con un incremento atteso a 12.1 milioni entro il 2030 (33). L'età rappresenta indubbiamente il fattore che più tra tutti contribuisce ad incrementare il rischio di FA, con una probabilità di contrarre la

patologia che raddoppia ad ogni decade di vita: nello studio di Framingham è stato osservato che l'incidenza annuale di FA per 1000 persone tra gli individui di età inferiore ai 65 anni era di 1.9 e 3.1 rispettivamente per le donne e gli uomini, mentre tra gli individui di età superiore agli 85 anni tale valore ammontava a 31.4 per le donne e 38 per gli uomini (34). Analoghi riscontri sono stati ottenuti in una coorte europea, nella quale si è ravvisata un'incidenza di 1.1 per 1000 persone/anno in individui di età compresa tra i 55 ed i 59 anni, con un progressivo incremento sino a 20.7 per 1000 persone/anno in soggetti di età superiore ad 80 anni ed un rischio complessivo di contrarre la FA nel corso della vita pari a quello rinvenuto nella coorte di Framingham, attestantesi intorno al 25% (35). Ad impattare sul dato epidemiologico, oltre all'età, è sicuramente la razza, considerando la più alta probabilità di insorgenza di FA nei soggetti di razza bianca rispetto agli Americani Africani, agli Ispanici ed agli Asiatici: un paradosso, questo, che ha destato non poche perplessità considerando la maggiore prevalenza dei fattori di rischio per FA negli Americani Africani rispetto agli individui di razza bianca (36); si è a lungo tentato di motivare tale apparente discrepanza cercando di discernere tra fattori ambientali e genetici, ed un sostanziale contributo nel dirimere la questione è stato fornito da Marcus et al. i quali hanno utilizzato indagini genetiche per risalire al grado di ascendenza europea negli Americani Africani nel Cardiovascular Health Study e ARIC Study correlando queste informazioni con il rischio di sviluppare la FA: è emerso che all'aumentare del grado di ascendenza europea aumentava

proporzionalmente il rischio di sviluppare la FA (37). Anche il sesso condiziona l'incidenza e gli effetti della FA, poiché nel genere femminile sono di più frequente riscontro le forme sintomatiche di FA, gli episodi parossistici sono più duraturi ed è più probabile un'elevata risposta ventricolare rispetto a quanto riscontrato nel genere maschile (38), nonostante l'incidenza e la prevalenza di FA siano nettamente preponderanti nel genere maschile. La situazione italiana rispecchia per grandi linee i dati emersi a livello globale finora riportati: nell'ambito del Progetto Cuore, coordinato dal 1998 dall'Istituto Superiore di Sanità, è stato stimato che la prevalenza della FA nella popolazione generale si attesta allo 0.9% per gli uomini ed allo 0.7% per le donne, con un aumento al 2.5% e 2.4% rispettivamente per uomini e donne negli individui di età superiore ai 75 anni (39). Secondo le proiezioni ISTAT entro il 2050 gli anziani raggiungeranno quota 18.740.000 in Italia, circa il 33.6% della popolazione, e considerando l'incremento della prevalenza di FA con l'età ci si attende un numero di pazienti ultrasessantacinquenni affetti da fibrillazione atriale pari a circa 1.284.000. Le ragioni di questo atteso suggestivo aumento del trend di incidenza e prevalenza della FA sono da ricercarsi nell'aumento della popolazione mondiale, con le dovute differenze tra le varie nazioni, nell'invecchiamento della stessa e nel miglioramento delle tecniche diagnostiche, le quali consentono oggi un più immediato approccio alla patologia e rendono ragione del più significativo impatto della FA nei Paesi industrializzati rispetto ai Paesi in via di sviluppo, legato ad una maggiore probabilità di slatentizzarla (40). Rispetto ai singoli patterns di

FA, è emerso che al momento della diagnosi il 40% dei casi circa si connotano come FA persistente, probabilmente perché la patologia è stata clinicamente silente o perché una sottostante cardiomiopatia è progredita lentamente al punto da favorirne l'insorgenza (41), il 36% dei casi circa si configurano come FA parossistica, il 28% dei casi come FA persistente: il numero e la severità delle comorbidità sottostanti influenza enormemente la transizione verso forme più sostenute di malattia, con una frequenza di progressione da FA parossistica a FA persistente documentata che va dal 9% al 31% entro un anno (42) (43); si è inoltre documentato che il tempo di progressione della FA è maggiore nel passaggio da un singolo episodio documentato di FA a forme ricorrenti di FA rispetto al tempo necessario affinché la FA transiti da una forma persistente ad una permanente, suggerendo un'accelerazione nella rapidità di progressione all'aumentare del burden di malattia (44) ed un peggioramento della prognosi e della qualità di vita conseguenti.

FATTORI DI RISCHIO E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI CONCOMITANTI

La genesi e l'evoluzione della FA dipendono da molteplici meccanismi, molti dei quali non sono ancora del tutto stati compresi; è stato però dimostrato che svariate condizioni morbose concomitanti possono favorire l'insorgenza ed il mantenimento della patologia, la comprensione delle quali prelude indubbiamente a nuovi fronti di ricerca per ciò che concerne la prevenzione ed il trattamento. Tra i

fattori in grado di implementare il rischio di FA, quelli meglio descritti e più riccamente caratterizzati sono lo *scompenso cardiaco congestizio*, la *cardiopatía valvolare*, l'*ipertensione*, il *diabete mellito*, l'*obesità*, il *consumo di alcol*, le *apnee ostruttive del sonno* e la *malattia renale cronica*.

SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

Nella sua Shattuck lecture del 1997, Braunwald predisse che la FA e lo scompenso cardiaco sarebbero stati epidemici nel 21° secolo (45); effettivamente i dati epidemiologici suggeriscono che spesso le due patologie concomitano, condividendo molte comorbidità ed influenzandosi reciprocamente. Nell'International Real-life global survey, valutando pazienti con FA e monitorandoli nel tempo, si è osservata una prevalenza di scompenso cardiaco congestizio crescente all'aumentare della persistenza della FA: il 33% di coloro che avevano FA parossistica sviluppavano scompenso cardiaco, rispetto al 44% di coloro che avevano una FA persistente ed al 56% tra coloro che avevano una FA permanente (46); si è osservato altresì, prescindendo dal fatto che la funzione sistolica sia preservata o meno, che la prevalenza di FA è direttamente proporzionale alla classe funzionale di scompenso cardiaco secondo la New York Heart Association (NYHA): meno del 10% di pazienti in classe I NYHA sono affetti da FA, rispetto al 55% dei soggetti in classe IV NYHA (47). Relativamente alla prognosi, è emerso che la combinazione delle due patologie incrementa la mortalità rispetto alla presenza di una soltanto delle stesse; si è osservato inoltre che lo sviluppo di scompenso cardiaco congestizio in

pazienti fibrillanti causa un aumento della mortalità sia negli uomini che nelle donne e, specularmente, che l'insorgenza di FA in pazienti con pregressa diagnosi di scompenso cardiaco produca un incremento di mortalità sia nella popolazione maschile che femminile (48). FA e scompenso cardiaco congestizio sono inoltre responsabili di cambiamenti strutturali, elettrofisiologici ed ormonali che guidano alla loro reciproca evoluzione e perpetuazione: lo scompenso cardiaco, attraverso lo stiramento dei cardiomiociti, induce un aumento di pressione e volume atriali che favoriscono modifiche della refrattarietà predisponenti alla FA (49); in merito alle modificazioni ormonali, è stato visto che l'attivazione persistente del sistema renina-angiotensina-aldosterone generata dallo scompenso cardiaco innesca la fibrosi della matrice extracellulare conducendo ad un'eterogeneità della ripolarizzazione atriale favorente l'instaurazione della FA (50) e che l'angiotensina II implementa l'attività dei cardiomiociti atriali adiacenti alle vene polmonari agevolando la genesi della FA (51).

CARDIOPATIA VALVOLARE

La cardiopatia valvolare rappresenta un fattore di rischio indipendente per FA ed almeno il 30% di pazienti affetti da FA presenta una valvulopatia spesso slatentizzata soltanto ecocardiograficamente. La FA peggiora la prognosi quoad vitam nei pazienti con cardiopatia valvolare severa, persino in coloro che si sottopongono a trattamento chirurgico o transcateretere per patologia valvolare aortica o mitralica (52) (53). La cardiopatia valvolare incrementa il rischio di trombo-embolismo, che verosimilmente si aggiunge al rischio di stroke proprio dei pazienti con

FA; inoltre, come già osservato a proposito dello scompenso cardiaco congestizio, la cardiopatia valvolare e la FA si influenzano ed alimentano vicendevolmente promuovendo il sovraccarico atriale di pressione e di volume, la tachicardiomiopatia e fattori neuro-ormonali che ne incentivano la perpetuazione (54). Tradizionalmente la FA, secondo un approccio classificativo dicotomico, viene distinta in "FA valvolare" e "FA non valvolare": nonostante siano state adoperate diverse definizioni, la "FA valvolare" identifica principalmente la patologia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica) ed i soggetti portatori di valvole meccaniche cardiache; infatti, mentre la FA implica un rischio tromboembolico aumentato in pazienti con stenosi della valvola mitrale, non ci sono chiare evidenze che altre valvulopatie, incluso il rigurgito mitralico e la patologia valvolare aortica, necessitino di essere considerate quando si sceglie un trattamento anticoagulante oppure quando si determina il rischio di stroke in pazienti con FA (55). Pertanto, la storica espressione "FA non valvolare" oggi non viene più adoperata e si preferisce piuttosto specificare la condizione morbosa sottostante.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Numerosi studi hanno consentito di designare l'ipertensione arteriosa come fattore di rischio indipendente per FA e persino valori di pre-ipertensione sono stati associati ad un aumento del rischio di sviluppare la patologia: il Women's Health Study ha evidenziato che il rischio di FA incidente nel corso di un follow-up della durata di 12.4 anni era maggiore in coloro che avevano un valore di pressione arteriosa

sistolica di base pari a 130 mmHg o più ed un valore di pressione arteriosa diastolica di base di 90 mmHg o più (56). L'ipertensione arteriosa è responsabile di un aumento del tono di base del sistema nervoso autonomo ortosimpatico, di un'implementazione della pressione e del volume atriali e di un'attivazione del sistema renina- angiotensina- aldosterone che predispongono alla fibrosi atriale, al rimodellamento strutturale ed a profondi cambiamenti sul piano neuro- ormonale che promuovono la FA (57). Sulla scorta di questi presupposti si è ipotizzato che una terapia farmacologica più aggressiva dell'ipertensione arteriosa cronica potesse ridurre il rischio di sviluppare la FA rispetto alla terapia farmacologica standard ed effettivamente le evidenze reperite hanno confermato la correttezza di codesta intuizione: una post hoc analysis dei dati ottenuti dallo studio randomizzato controllato ACCORD in cui sono stati osservati gli effetti di una terapia farmacologica aggressiva confrontati con quelli di una terapia farmacologica standard nei due bracci costituenti le coorti dei partecipanti allo studio medesimo ha mostrato che un target di pressione arteriosa sistolica inferiore a 120 mmHg rispetto allo standard di 140 mmHg perseguito normalmente negli ipertesi cronici tendeva a ridurre il rischio di FA, per quanto suddetti risultati non abbiano raggiunto la significatività statistica (58). Data la cospicua disponibilità di farmaci antiipertensivi, ci si è chiesto se la scelta della terapia farmacologica per l'ipertensione arteriosa potesse impattare sul rischio di sviluppare la FA: diversi trials sono stati condotti a tal proposito ma non si è ancora raggiunto un livello di evidenza suggestivo che consenta

inequivocabilmente di ritenere certo l'abbassamento del rischio di FA utilizzando un farmaco antiipertensivo piuttosto che un altro; sembrerebbero essere più efficaci in questo i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone (inibitori dell'enzima ACE e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II): uno studio Danese retrospettivo a livello nazionale ha mostrato che l'utilizzo dell'ACE- inibitore o del bloccante dei recettori dell'angiotensina II in monoterapia in pazienti che non avessero altre comorbidità in aggiunta all'ipertensione riduceva significativamente il rischio di sviluppare FA rispetto alla somministrazione di beta bloccanti o di diuretici, mentre non è stata condotta alcuna comparazione rispetto ai calcio antagonisti (59); una recente meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati ha evidenziato inoltre che, tra i sartani, il telmisartan è il farmaco antiipertensivo più efficace nel ridurre la ricorrenza di FA (60), confermando ulteriormente che i farmaci bloccanti il sistema renina- angiotensina-aldosterone costituiscono un valido ausilio nel prevenire la FA o nel ridurre la ricorrenza.

DIABETE MELLITO

Il diabete mellito ha una stretta correlazione con la FA, in quanto si ritiene che l'iperglicemia contribuisca allo stress ossidativo, all'infiammazione ed alla genesi di prodotti della glicosilazione avanzata (i quali infiltrano il miocardio determinando ipertrofia e fibrosi atriale) in grado di favorire il rimodellamento elettrico ed anatomico che agevolano l'insorgenza e la perpetuazione della FA stessa (61). Diversi studi hanno identificato il diabete mellito come fattore di rischio

indipendente per FA, come dimostrato dal VALUE trial (62) che ha evidenziato un rischio di sviluppare suddetta aritmia prossimo al 50% in pazienti in follow-up ai quali era stata posta diagnosi di diabete mellito di tipo II. Attualmente non vi sono sufficienti evidenze sulla scorta delle quali impostare una terapia specifica per la prevenzione della FA in pazienti con diabete mellito, anche se pochi reports identificano i tiazolidinedioni come molecole in grado di ridurre il rischio di insorgenza della FA a causa della loro intrinseca capacità di attivare i recettori gamma attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR γ), capaci di limitare l'insulino-resistenza periferica nei pazienti affetti da diabete mellito; l'utilizzo di suddetti farmaci, tuttavia, è stato fortemente scoraggiato dai molteplici effetti avversi determinati come l'incremento ponderale, lo scompenso cardiaco congestizio e potenzialmente il carcinoma vescicale (63).

OBESITÀ

Il legame tra obesità e FA è divenuto sempre più chiaro negli ultimi anni grazie all'osservazione di una corrispondenza significativa tra l'incremento del BMI e l'aumento del rischio di insorgenza della FA; si è inoltre dimostrato che l'obesità è associata alla dilatazione atriale sinistra, che può essere mediata dalla lipoapoptosi cardiaca (64) e dal non adeguato bilanciamento tra le due componenti del sistema nervoso autonomo (65): infatti un follow-up nel lungo termine condotto sulla coorte di Framingham ha consentito di evidenziare un aumento del

rischio di FA incidente in pazienti obesi del 4% per ogni incremento di 1 unità di BMI (66). Successivamente, però, questa associazione non è più stata considerata significativa, dacché si è deciso di correggere il rischio per il diametro atriale sinistro determinato ecocardiograficamente, indicando che il legame tra obesità e FA può essere giustificato dalle alterazioni strutturali dell'atrio sinistro stesso. Ulteriore conferma circa la sussistenza di questa correlazione è pervenuta dal Long-Term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial Fibrillation Cohort study, che ha valutato l'impatto del calo ponderale in pazienti sovrappeso con FA parossistica e persistente sul burden di FA: è stata documentata una probabilità 6 volte più alta di sopravvivenza libera da aritmia in pazienti che avevano una perdita di peso almeno del 10% duratura rispetto a coloro che perdevano meno peso (67). Grande interesse è sorto recentemente nella comunità scientifica rispetto al ruolo del tessuto adiposo epicardico nella FA: grazie a metodiche di indagine non invasive, quali la tomografia computerizzata ed ancor più la risonanza magnetica cardiaca, è stato possibile determinare l'entità del tessuto adiposo epicardico e l'infiltrazione degli adipociti presenti nel miocardio atriale (68) e si è documentato che l'entità del tessuto adiposo epicardico (non il tessuto adiposo paracardiaco né intraaddominale) influenza il rischio di FA in maniera indipendente, promuovendo meccanismi quali l'infiltrazione adiposa che conduce ad una conduzione atriale anisotropica, la produzione di adipochine profibrotiche che conduce al rimodellamento, l'infiammazione e la disregolazione autonoma (69).

CONSUMO DI ALCOL

L'associazione tra FA e consumo di alcol è ormai ben dimostrata: l'assunzione di alcol determina depressione della funzione cardiaca, anomalie di conduzione del segnale elettrico e rallentamento della conduzione elettromeccanica interatriale (70). Tra i partecipanti allo studio di Framingham, è stato evidenziato un aumento del rischio di FA del 34% in coloro che consumavano più di 3 drinks al giorno (71), e da uno studio prospettico di coorte è emerso che il consumo di oltre 14 drinks a settimana si associa ad un aumento del rischio di FA del 39% (72): si evince pertanto, sulla base di questi dati, che limitare il consumo di alcol rappresenta una strategia appropriata per prevenire la FA.

APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO

Apnee e/o ipopnee frequenti, in grado di determinare transitori episodi di ipossia, causano un aumento del tono simpatico ed una riduzione dell'attività parasimpatica, inducendo così un aumento dei valori tensivi e l'aumentata produzione di mediatori di infiammazione e specie reattive dell'ossigeno che promuovono l'aritmia atriale (73). L'esistenza di un nesso tra OSA e FA è stata anche documentata da Gami et al. in uno studio prospettico che ha valutato 151 pazienti arruolati consecutivamente per eseguire cardioversione elettrica per FA confrontati con 312 pazienti cardiologici, anch'essi arruolati consecutivamente, senza storia di FA: i pazienti con FA avevano una più alta prevalenza di OSA rispetto ai non fibrillanti con un OR di 2.19 (74). È stata altresì documentata una correlazione tra il trattamento dell'OSA e

l'efficacia della terapia per la FA: tra i soggetti affetti da apnee ostruttive del sonno non sottoposte a trattamento, si osserva un alto tasso di ricorrenza di FA dopo cardioversione elettrica, un ridotto tasso di risposta a terapia antiaritmica ed un alto rischio di ricorrenza della FA nel breve termine in pazienti sottoposti ad isolamento delle vene polmonari; diversi studi condotti da singoli centri hanno obiettato, nei pazienti con OSA trattati con ventilazione continua a pressione positiva (CPAP) notturna, una riduzione della ricorrenza della FA dopo cardioversione elettrica (75) ed un incremento del tasso di successo del trattamento basato sull'isolamento delle vene polmonari (76) (77).

MALATTIA RENALE CRONICA

La FA è presente nel 15-20% di individui con malattia renale cronica e tale evidenza ha introdotto un'ardua sfida terapeutica in questi pazienti che presentano contestualmente un aumentato rischio di eventi tromboembolici ed emorragici, in particolar modo se sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo permanente (78) (79). La combinazione di FA e dialisi è stata associata da un lato ad un aumento del rischio di eventi emorragici riconducibile a molteplici meccanismi che guidano ad uno sbilanciamento del sistema emostatico (80), dall'altro ad un aumento del rischio tromboembolico riconducibile all'aumentata attivazione piastrinica durante la dialisi, al danno endoteliale, alla flogosi sistemica ed alla disregolazione della coagulazione (81). Le società scientifiche suggeriscono concordemente la somministrazione di anticoagulanti in pazienti con FA e malattia renale cronica se dalla valutazione dei pazienti emerge un rischio di tromboembolismo

maggiore rispetto al rischio di eventi emorragici, ma rimane controversa la questione relativa alla scelta del farmaco da adoperare: per lungo tempo il warfarin è stato il farmaco di scelta, fino a quando non sono stati messi a punto ed introdotti in commercio i nuovi anticoagulanti orali che hanno rivoluzionato e reso più agevole il management.

MORTALITÀ E MORBILITÀ

La fibrillazione atriale è indubbiamente gravata da un alto rischio di ictus e di morte per tutte le cause: nonostante la prevenzione ed il management dello stroke nei pazienti con FA abbiano rappresentato un obiettivo primario dei trials clinici e delle linee guida, recenti studi hanno mostrato l'impatto sulla prognosi quoad vitam dei pazienti fibrillanti di un vasto range di patologie cardiovascolari comprendente, tra le altre, la cardiopatia ischemica e la malattia renale cronica (82) (83) (84). Nello studio di Framingham è stato dimostrato che la presenza di FA aumenta il rischio di morte di 1,5 volte negli uomini e 1,9 volte nelle donne, indipendentemente dalla presenza di altre eventuali patologie cardiovascolari concomitanti o dalla fascia di età considerata (85). Nello studio AFFIRM, la mortalità a 5 anni dei pazienti fibrillanti con età superiore a 65 anni è stata di circa 4,5% per anno (86). La mortalità è maggiore nei pazienti cardiopatici, ma anche in soggetti senza patologie di rilievo la presenza di FA sembra comportare un maggior rischio di morte.

Essa costituisce un fattore di rischio indipendente per ictus ed embolismi sistemici: il tasso annuale di complicanze trombo-emboliche è considerevolmente più elevato nei pazienti con FA (4,5%) rispetto ai soggetti di controllo (0,2-1,4%) (87) (88). La FA determina un'incidenza di ictus invalidante del 2.5% con aumento del rischio di 5 volte rispetto alla popolazione generale, e gli ictus relati alla FA si caratterizzano per una più elevata mortalità e per un grado di disabilità maggiore rispetto agli ictus indipendenti da FA (89); tale percentuale sale a oltre il 7% se si sommano anche i TIA (90) (91). La FA è responsabile del 15-18% di tutti i casi di ictus (92): circa il 33% dei pazienti affetti da FA nel corso della vita vanno incontro ad ictus. Il rischio di ictus nei pazienti con FA aumenta all'aumentare dell'età ed incrementa da 1,5% nei pazienti di età compresa tra 50 e 59 anni a 23,5% nei pazienti di età compresa tra 80 e 89 anni. Oltre all'età avanzata, i principali fattori clinici predittivi di ictus nei pazienti con FA comprendono lo scompenso cardiaco, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito ed un pregresso evento cerebro-vascolare (TIA o ictus) (93). Quest'ultimo rappresenta il fattore di rischio più importante rendendo ragione di un'incidenza annua di ictus > 5%, tale da giustificare di per sé l'indicazione alla terapia anticoagulante orale. Il rischio annuale di ictus nei pazienti con FA parossistica (2,6-3,2%), inoltre, è paragonabile a quello riscontrato nei pazienti con FA permanente (2,9-3,3%) (94) (95). Indipendentemente dall'ictus, la FA è stata associata ad un più rapido declino delle funzioni cognitive rispetto ai soggetti con ritmo sinusale, con un rischio di cognitive impairment aumentato da 1.7 a 3.3 volte ed un rischio di

demenza aumentato di 2.3 volte (96) (97): sono stati ipotizzati diversi meccanismi fisiopatologici possibili per tentare di spiegare suddetta associazione inclusi l'ipoperfusione cerebrale (98), la microembolizzazione (99), l'infiammazione e la disfunzione piastrinica (100). Sebbene non si disponga ancor'oggi di certezze in merito, appare abbastanza plausibile escludere il microembolismo come causa determinante il declino cognitivo poiché la terapia anticoagulante non modifica, nei pazienti che vi si sottopongono, l'associazione tra FA e declino cognitivo stesso.

PRESENTAZIONE CLINICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La stragrande maggioranza dei pazienti affetti da FA riferisce sintomi riconducibili a suddetta aritmia. Si annoverano molteplici sintomi legati alla FA, nonostante sia stata documentata una grande variabilità interindividuale ed intraindividuale: le manifestazioni cliniche che inducono individui non aventi una pregressa diagnosi di FA a richiedere un controllo medico includono le palpitazioni, la dispnea, il dolore toracico, la facile faticabilità e la sincope (101) (102).

Le palpitazioni rappresentano la sgradevole consapevolezza di un'attività cardiaca irregolare ed incoordinata costituendo un reperto piuttosto frequente tra gli individui affetti da FA: diversi studi osservazionali hanno evidenziato che più della metà dei pazienti fibrillanti hanno esperito palpitazioni; se ulteriormente categorizzati, emerge che il 79% dei pazienti con fibrillazione atriale parossistica ed il 45% dei pazienti con fibrillazione atriale permanente hanno accusato di percepire palpitazioni, delle quali i più comuni e precipui fattori

scatenanti sono rappresentati da esercizio fisico, forti emozioni, stato post prandiale ed assunzione di caffeina.

La dispnea costituisce un reperto ravvisabile nel 40-50% dei pazienti affetti da FA: discernere tra le cause di dispnea può risultare particolarmente complesso considerando che, tra le condizioni morbose determinanti brevità del respiro, molte predispongono anche alla FA incluse la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le patologie cardiache strutturali e le apnee ostruttive del sonno (OSA) (101) (103).

La dispnea nel paziente fibrillante determina un progressivo declino del performance status ed una significativa riduzione delle performances di esercizio fisico rispetto a pazienti nei quali, precedentemente fibrillanti, sia stato ripristinato e mantenuto il ritmo sinusale (104).

Il dolore toracico frequentemente si associa alla FA: l'aumento di frequenza cardiaca, la risposta ventricolare irregolare e la perdita della contrazione atriale possono determinare una riduzione dell'output cardiaco che concorre a determinare il dolore toracico su base ischemica nei pazienti con coronaropatia; tuttavia, la presenza di dolore toracico talvolta si riscontra anche in assenza di arteriopatia coronarica nel paziente fibrillante e potrebbe essere motivata da alterazioni del flusso microvascolare (105) (106).

La presenza di vertigini e sincope si associa più caratteristicamente ad una sottostante cardiopatia strutturale e, nonostante sia clinicamente rilevante, si osserva più sporadicamente rispetto ai sintomi precedentemente descritti (107).

Molteplici studi hanno segnalato che tra il 10% ed il 20% di pazienti affetti da FA sono asintomatici; uno studio osservazionale ha riscontrato che tra i pazienti fibrillanti non sintomatici la maggior parte sono di genere maschile, hanno una diagnosi di diabete e maggiori dimensioni dell'atrio sinistro, una maggiore frequenza cardiaca a riposo e sono progrediti a forme di FA persistente o permanente nel corso del tempo dal momento della diagnosi in proporzioni più massicce (108).

La FA determina, sinotticamente, un peggioramento della qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti: la European Heart Rhythm Association ha validato una classificazione dell'aritmia basata sulla severità dei sintomi (Tabella 1) che è stata unanimemente condivisa dalla comunità scientifica e che viene largamente adoperata nella pratica clinica per orientare il percorso terapeutico tenendo conto dell'impatto della patologia sulla vita dell'individuo.

ITER DIAGNOSTICO DEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

Il corretto inquadramento del paziente con FA certa o sospetta presuppone un complesso iter diagnostico che passa per l'anamnesi, l'esame obiettivo, le indagini laboratoristiche e strumentali.

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

La raccolta di informazioni finalizzata alla costruzione di un quadro anamnestico completo implica la ricerca iniziale di manifestazioni cliniche legate alla FA a partire dai sintomi più comuni quali palpitazioni, dispnea e dolore toracico, con particolare attenzione a modalità di presentazione più rare e per questo più difficilmente interpretabili

dell'aritmia quali vertigini ed episodi sincopali; è necessario successivamente, per quanto valutabile, cercare di identificare il pattern di FA indagando sulla modalità di comparsa dei sintomi, sulla rapidità della loro risoluzione, sul ricorso a farmaci per ottenerne la remissione, sulla eventuale sussistenza di una cardiopatia sottostante che possa implementare la probabilità di una conferma diagnostica successiva di FA, sul ruolo dei fattori di rischio extracardiaci quali il consumo di alcol e l'ipertiroidismo, sulla familiarità.

Di fondamentale importanza risulta poi un attento esame obiettivo: tutti i pazienti con FA sospetta o recentemente diagnosticata dovrebbero essere sottoposti ad un'approfondita valutazione dell'apparato cardiocircolatorio mediante la ricerca di elementi suggestivi per FA quali polsi arteriosi irregolari, pulsazione venosa giugulare irregolare (assenza dell'onda a), variazione in intensità del primo tono cardiaco che si verifica come conseguenza della variazione del precarico ventricolare; è necessario altresì ricercare, tramite l'auscultazione, la presenza di soffi cardiaci identificativi di una valvulopatia stenotica o rigurgitante che può concorrere allo sviluppo ed al mantenimento della FA.

INDAGINI LABORATORISTICHE E STRUMENTALI

La valutazione strumentale di base, di fronte ad una FA sospetta o documentata, include un elettrocardiogramma (ECG) ed un ecocardiogramma trans-toracico (TTE). L'ECG, oltre a dirimere il sospetto diagnostico di FA, può fornire ulteriori informazioni in merito all'ampliamento delle camere cardiache, all'ipertrofia miocardica

ventricolare, a precedenti eventi ischemici ed alla lunghezza del tratto QT (per ponderare eventuali rischi della terapia antiaritmica).

Il TTE consente di caratterizzare meglio aspetti di carattere anatomico e funzionale garantendo la possibilità di intercettare eventuali valvulopatie, alterazioni della funzione sistolica e/o diastolica, ipertrofia delle camere, entità della pressione polmonare, eventuale versamento pericardico e dimensioni dell'atrio sinistro: la dilatazione atriale sinistra, infatti, suggerisce un rimodellamento elettro-anatomico sottostante e la sua identificazione guida il management terapeutico, poiché è stato osservato che un diametro atriale sinistro fino a 55 mm predice un'elevata probabilità di successo dell'ablazione trans-catetere della FA (109).

Tra le indagini laboratoristiche è rilevante il dosaggio degli ormoni tiroidei (TSH, FT3 ed FT4), nonostante la prevalenza di ipertiroidismo subclinico o conclamato tra i pazienti fibrillanti sia inferiore al 5%, gli elettroliti sierici e gli indici di funzionalità epatica e renale ai fini della scelta del farmaco antiaritmico sulla base delle sue caratteristiche farmacocinetiche (110).

INDAGINI STRUMENTALI ULTERIORI

Il ricorso ad indagini strumentali di secondo livello si rende necessario nel caso in cui le sole indagini di primo livello non abbiano consentito di confermare o confutare il sospetto diagnostico di FA. Tra queste si annovera la Rx del torace nei pazienti con dispnea in quanto permette

di presagire la natura cardiaca o respiratoria della stessa mediante valutazione del circolo polmonare e consente altresì di slatentizzare patologie in grado di favorire l'insorgenza della FA come la BPCO.

Largamente adoperato nelle forme clinicamente sospette per FA parossistica è il monitoraggio ECG-grafico ambulatoriale (AECG) nelle sue varie configurazioni (Holter ECG, loop recorder esterno od impiantabile), con modalità di registrazione continua fino a 24 o 48 ore od intermittente attivata dal paziente alla comparsa dei sintomi: conferisce il vantaggio di intercettare forme di FA che erano sfuggite all'ECG standard per via della brevità della registrazione; la registrazione continua assicura l'ulteriore vantaggio di riconoscere episodi di FA parossistica asintomatici che i recorders intermittenti attivati dai pazienti non consentono di slatentizzare. Il monitoraggio AECG può risultare particolarmente utile nei pazienti con stroke criptogenetico: la valutazione del ritmo cardiaco nel lungo termine in pazienti con stroke da causa non riconosciuta incrementa la probabilità di diagnosticare una sottostante e preesistente FA. A conferma di quanto sopra detto si considerino i risultati ottenuti nel trial EMBRACE, nel quale sono stati arruolati pazienti con stroke criptogenetico o attacco ischemico transitorio (TIA) e sono stati ripartiti a caso in due bracci: event recorder a 30 giorni e monitoraggio standard di 24 ore; il monitoraggio protratto per 30 giorni ha consentito di diagnosticare la FA nel 16% dei pazienti comparato con il 3% di pazienti del gruppo di monitoraggio standard (111).

L'ecocardiografia transesofagea (TEE) non rientra nel percorso diagnostico standard dei pazienti con FA, ma costituisce un'indagine addizionale che può consentire di intercettare sorgenti e potenziali meccanismi di embolismo cardiogeno, stratificare il rischio di stroke, guidare l'iter della cardioversione: un'analisi multivariata condotta sui dati ricavati da pazienti appartenenti a coorti cliniche seguite prospetticamente in trials clinici ha rivelato che la TEE consente di identificare la presenza di trombi atriali dal 15% al 20% di pazienti con FA che presentano fattori di rischio per ictus ischemico (112); la localizzazione di suddetti trombi in pazienti con FA non valvolare, nel 90% dei casi, è nell'auricola atriale sinistra: l'utilizzo della TEE consente di discernere i trombi da eventuali artefatti che la TTE non permette di differenziare.

Tecniche diagnostiche più sofisticate rispetto alle indagini tradizionali stanno sempre più diffondendosi con lo scopo di fornire maggiori evidenze che consentano di indirizzare consapevolmente le scelte terapeutiche: l'ecocardiografia tridimensionale sembra consentire una più accurata valutazione del volume atriale sinistro quando confrontata con la tradizionale ecocardiografia bidimensionale (113); è stato inoltre osservato che, in considerazione della possibilità di ricorrere all'ablazione transcateretere, immagini in sezione trasversale ottenute con tomografia computerizzata o risonanza magnetica cardiaca offrono informazioni molto dettagliate circa la localizzazione delle vene polmonari e che un enhancement ritardato del mezzo di contrasto (gadolinio) utilizzato in risonanza magnetica offre la possibilità di

connotare l'estensione della fibrosi atriale sinistra la quale condiziona la probabilità di risposta all'ablazione transcatetere.

Al di là della ricca gamma di indagini disponibili è opportuno ricordare che l'esecuzione di qualsivoglia test diagnostico deve essere motivata dalla necessità di reperire informazioni che risultino utili a scopo terapeutico e che, in particolar modo per le indagini addizionali, la valutazione va espletata caso per caso.

FIBRILLAZIONE ATRIALE ED INFIAMMAZIONE

L'infiammazione è implicata nella fisiopatologia di svariate condizioni morbose e promuove a livello cardiaco l'attivazione di patterns di trasduzione del segnale intracellulare che esitano nell'apoptosi, nella fibrosi e nell'ipertrofia (114): l'insieme di questi processi di rimodellamento guida ad un sovvertimento strutturale e funzionale che, a livello atriale, predispone alla FA.

La migrazione di cellule del sistema immune verso il tessuto miocardico danneggiato rappresenta una tappa cruciale nell'innescare della risposta infiammatoria: diversi studi hanno confermato l'infiltrazione leucocitaria del tessuto atriale in soggetti con FA (115) (116). La mieloperossidasi (MPO), un agente ossidante prodotto dai leucociti infiltranti, sembra giocare un ruolo cruciale nella determinazione della fibrosi atriale e nello sviluppo della FA: in topi knock-out per il gene codificante per la MPO si è dimostrata una fibrosi atriale attenuata ed una più ridotta incidenza di FA conseguente all'infusione continuativa di angiotensina II (117).

L'innescare ed il mantenimento dello stato di flogosi nei pazienti fibrillanti riconoscono tra i moventi le alterazioni emodinamiche che la FA presuppone: l'incoordinata e caotica contrazione degli atri del tutto desincronizzata dalla risposta ventricolare comporta un aumento dello stress di parete a livello atriale (stretch) ed una riduzione dell'output cardiaco con conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed aumento considerevole dei livelli plasmatici di angiotensina II, la quale, attivando l'enzima NADPH ossidasi, genera un

aumento di concentrazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) responsabili dello stress ossidativo. Quest'ultimo ingenera il danno endoteliale ed induce la produzione di citochine flogogene da parte delle cellule infiammatorie attraverso un'aumentata espressione del gene che codifica per NF- κ B (Nuclear Factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells) la cui migrazione a livello nucleare determina un incremento di espressione dei geni che codificano per citochine infiammatorie e conseguente esacerbazione dello stato di flogosi (118). Citochine e chemochine incentivano la produzione di fattori tissutali che promuovono la trombogenesi, inducono l'apoptosi dei cardiomiociti ed il conseguente reclutamento di fibroblasti responsabili dei depositi fibrotici a carico della matrice extracellulare: infiammazione e fibrosi sono pertanto interconnesse e verosimilmente condividono pathways di segnalazione intracellulare comuni.

MARKERS INFIAMMATORI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

E' ampiamente documentato in letteratura che le citochine e le chemochine orchestrano il traffico e l'attivazione dei leucociti e che l'attivazione leucocitaria rappresenta un importante pathway infiammatorio alla base della FA. Diversi studi hanno quindi cercato di determinarne i livelli sierici con l'obiettivo di definire in modo esaustivo la complessa relazione tra l'aritmia e il processo infiammatorio.

Tumor necrosis factor- α

TNF- α è una proteina infiammatoria non specifica prodotta principalmente da macrofagi attivati e linfociti; recenti studi hanno evidenziato la presenza di mRNA trascritto dal gene codificante per

TNF α e della proteina TNF- α matura nei cardiomiociti in svariate condizioni morbose. Suddetta proteina incrementa la produzione di altri mediatori di flogosi a livello miocardico favorendo l'espressione del gene codificante per NF- κ B. Li et al. hanno riscontrato che i livelli sierici di TNF- α sono significativamente più elevati in pazienti con FA se confrontati con pazienti aventi ritmo sinusale ed hanno osservato altresì che tale concentrazione dipende anche dal pattern di fibrillazione atriale, con valori più alti in pazienti con FA persistente e permanente rispetto ai pazienti con FA parossistica (119). L'importanza della determinazione dei livelli sierici di TNF- α nei pazienti fibrillanti è confermata inoltre dal ruolo prognostico svolto da questa citochina: uno studio di coorte prospettico condotto su 373 pazienti affetti da FA cronica non valvolare ha dimostrato che elevate concentrazioni riscontrate al momento dell'ospedalizzazione sono predittive del rischio di ictus ischemico durante il follow-up a 3 anni (120).

Proteina C reattiva

La proteina C reattiva (PCR) è una proteina di fase acuta prodotta dagli epatociti in risposta a noxae flogogene ed è un marker sensibile di infiammazione sistemica. Elevati livelli di PCR si associano ad un incrementato rischio di eventi cardiovascolari (121) e suggeriscono l'esistenza di un legame tra flogosi sistemica e patologie del sistema cardiocircolatorio. Bruins et al. furono i primi a sostenere l' "ipotesi infiammatoria" della FA partendo dall'osservazione di un'aumentata frequenza di FA dopo intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico: il picco di incidenza della FA sopraggiungeva tra il secondo ed il terzo

giorno dopo l'intervento chirurgico coincidente con il picco di concentrazione della PCR (122). La conferma circa l'esistenza di una correlazione tra flogosi e FA è pervenuta anche da un altro studio che ha identificato la presenza di autoanticorpi circolanti specifici per le catene pesanti della miosina in una percentuale significativa di pazienti con FA parossistica idiopatica: ciò ha lasciato ipotizzare la possibilità di un processo infiammatorio autoimmune (123). Suddette evidenze dimostrano che, nonostante sia unanime il parere secondo cui flogosi e FA sono indissolubilmente legate, non è ancora chiaro il meccanismo attraverso cui questo legame si sostanzia: si suppone una partecipazione attiva della PCR nella risposta infiammatoria locale all'interno del miocardio atriale attraverso un legame della medesima alle membrane dei cardiomiociti nella sede della flogosi con conseguente attivazione del complemento che porterebbe al danno tissutale (124) (125). Una durata maggiore della FA è associata a più alti livelli sierici di hs-PCR (Proteina C Reattiva High Sensitive) e dimensioni dell'atrio sinistro più cospicue, suggerendo un legame tra burden di FA, infiammazione e rimodellamento strutturale; suggestivo è altresì che elevati livelli di hs-PCR depongano per una precoce recrudescenza della FA dopo cardioversione ottenuta con successo, nonostante la correzione dei fattori di rischio per FA quali ipertensione arteriosa ed arteriopatia coronarica, a conferma del fatto che il ruolo della flogosi nella perpetuazione della patologia si estrinseca anche nei pazienti per i quali la cardioversione ha consentito di ottenere la remissione (126).

Interleuchina-6

L'Interleuchina-6 (IL-6) è una citochina pleiotropica prodotta da svariati tipi di cellule quali linfociti T e B, monociti, fibroblasti, cheratinociti, endotelioцити e cellule mesangiali; nonostante abbia un ruolo cruciale nell'innescare e nel mantenimento della risposta flogistica, essa ha anche effetti antiinfiammatori esercitati attraverso l'inibizione del segnale mediato da TNF- α e l'induzione dell'interleuchina-10 implicata nello spegnimento della flogosi. La gran parte degli studi che hanno investigato la correlazione tra FA ed IL-6 hanno confermato l'esistenza di un legame: una recente meta-analisi ha riportato che livelli sierici elevati di IL-6 si associano ad un alto rischio di sviluppare FA nella popolazione generale e che predicono un più alto rischio di recidive nei pazienti fibrillanti sottoposti a cardioversione elettrica ed ablazione trans-catetere (127). Conway et al. hanno osservato che maggiori livelli sierici di IL-6 sono associati indipendentemente a stroke e ad un endpoint composito di stroke e morte (128). Il ruolo innegabile dell'IL-6 quale mediatore cardine nell'estrinsecazione della risposta flogistica è confermato senz'altro dall'aumento di concentrazione di svariati reagenti di fase acuta da essa indotto, quali PCR, siero amiloide-A e fibrinogeno; in uno studio caso-controllo, Marcus et al. hanno dimostrato che i livelli sierici di IL-6 e PCR sono simili in pazienti con e senza precedenti episodi di FA, ma tendono ad aumentare significativamente nei campioni di sangue prelevati durante l'episodio di FA (129). Da queste evidenze si può desumere che la FA induca la produzione di suddetti mediatori di flogosi piuttosto che pensare che

siano queste stesse sostanze ad implementare il rischio di FA, nonostante la questione rimanga ancora per molti aspetti controversa.

Interleuchina-2

L'Interleuchina-2, originariamente nota come T-cell growth factor per la sua capacità di indurre la proliferazione linfocitaria, è stata la prima citochina umana identificata, caratterizzata e purificata. Essa viene prodotta principalmente da linfociti T attivati da cellule presentanti l'antigene ed è in grado di indurre l'attivazione di cellule T e NK. Non è ancora del tutto chiara la correlazione tra IL-2 e FA, ma diversi studi hanno consentito di evincere una possibile loro associazione: questa interleuchina espleta, tra le sue svariate funzioni, una discreta attività antitumorale nei confronti di alcune cellule cancerose come le cellule renali metastatiche e le cellule di melanoma maligno, e si è riscontrato che un trattamento con IL-2 protratto in pazienti con carcinoma renale metastatico si associa ad una elevata incidenza di FA (130); si è inoltre obiettivato che elevati livelli di IL-2 determinano una minore efficacia della cardioversione in pazienti con FA di recente insorgenza suggerendo che suddetta citochina assurge al ruolo di fattore predittivo indipendente per il fallimento della cardioversione (131). Si è altresì osservato che bassi livelli di IL-2 in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione coronarica mediante bypass aorto-coronarico si associano ad una più bassa incidenza di FA post-operatoria (132).

Interleuchina-8

L'Interleuchina-8 (IL-8) è una potente citochina proinfiammatoria, estremamente resistente alle peptidasi del plasma, al calore, al pH estremo e ad altri trattamenti denaturanti, viene però rapidamente inattivata quando sono scissi i due ponti disolfuro che si istituiscono tra i quattro residui cisteinici presenti nella sua struttura. Inizialmente le è stato riconosciuto un ruolo chiave nel reclutamento e nell'attivazione dei neutrofili durante l'infiammazione sulla base di due effetti osservati in vitro: la chemiotassi ed il rilascio di granuli contenenti enzimi. Studi in vivo ne hanno successivamente confermato suddetto ruolo mostrando, nel coniglio, l'accumulo massiccio di neutrofili e l'essudazione plasmatica a seguito di iniezioni intradermiche di IL-8 umana con effetto rapido e duraturo. Questa citochina incentiva anche l'attivazione endoteliale e modula le interazioni piastrine-piastrine e piastrine-leucociti associate alla trombogenesi a riprova del grande e sostanziale contributo nell'estrinsecazione dei meccanismi che sostengono la flogosi. Un interessante contributo al chiarimento circa il ruolo dell'IL-8 nella FA è pervenuto dal lavoro di Liuba et al. (133), in cui gli autori hanno determinato i livelli sierici di PCR, IL-6 e IL-8 su campioni di sangue ottenuti da diversi siti corporei in pazienti con FA parossistica e permanente non aventi un elevato carico di patologie concomitanti: essi hanno dimostrato che i livelli sierici di PCR e IL-6 non erano significativamente alti in entrambi i patterns di FA se comparati con i controlli, in linea peraltro con quanto osservato in un altro studio in una coorte di pazienti con "lone FA" (134), ma i livelli sierici di IL-8 erano particolarmente elevati in campioni di sangue reperiti nella vena

femorale, nell'atrio destro e nel seno coronarico di pazienti con FA permanente rispetto a pazienti con FA parossistica e rispetto ai controlli, suggerendo così un diverso e più complesso ruolo di questa interleuchina rispetto ai canonici mediatori d'infiammazione. La riflessione che questi risultati generano riguarda la concezione stessa di "citochine infiammatorie": nonostante PCR, IL-6 e IL-8 spesso vengano semplicisticamente etichettate come mediatori di flogosi, appare chiaro che differiscono in termini di effetti biologici e ruolo prognostico poiché l'IL-6 costituisce un protagonista della risposta flogistica di fase acuta ed è il principale induttore della sintesi di PCR da parte degli epatociti, l'IL-8 appartiene alla famiglia delle chemochine CXC i cui membri fungono da agenti chemiotattici per granulociti neutrofili; è stato altresì osservato che elevati livelli di IL-8 predicono un alto rischio di sviluppare arteriopatia coronarica indipendentemente dai livelli di PCR (135), a conferma ulteriore delle differenze sussistenti negli effetti mediati da queste citochine.

Proteina chemiotattica dei monociti 1

La proteina chemiotattica dei monociti 1 (MCP-1) è stata una delle prime chemochine studiate in modelli animali ed espleta diverse funzioni tra le quali la mediazione del rilascio dei monociti dal midollo osseo, la genesi di un gradiente a ridosso del glicocalice endoteliale che indirizza i monociti ai siti di flogosi e la promozione della maturazione e differenziazione dei leucociti. Diversi trials clinici hanno mostrato l'esistenza di un legame tra MCP-1 e patologie cardiovascolari: in topi knock out per il gene codificante per MCP-1 o per il suo recettore si è

osservata una riduzione della deposizione di lipidi nella parete delle arterie ed una conseguente ridotta incidenza di aterosclerosi (136); altri studi hanno mostrato elevati livelli sierici di MCP-1 in pazienti con patologie cardiovascolari legate allo stress (137): il riscontro di elevati livelli di MCP-1 in pazienti con FA rispetto ai controlli sani suggerisce l'ipotesi che tale aritmia possa essere correlata allo stress, consentendo di ipotizzare che nei pazienti fibrillanti sottoposti a trattamento e senza ricorrenza dell'aritmia nel follow-up i livelli sierici della chemochina debbano ridursi. In realtà è stato osservato che nei pazienti fibrillanti sottoposti ad ablazione, indipendentemente dalla ricorrenza della FA, i livelli di MCP-1 tendono ad aumentare lasciando così presumere che il ruolo proinfiammatorio della chemochina sia indispensabile nella guarigione del tessuto miocardico danneggiato dalla procedura ablativa (138): l'isolamento delle vene polmonari, infatti, ha come obiettivo quello di generare una cicatrice che miri a produrre un isolamento elettrico in grado di impedire la propagazione caotica del fronte d'onda depolarizzante, pertanto l'elevazione dei livelli sierici di MCP-1 a seguito della procedura suggerisce il suo ruolo proinfiammatorio e profibrotico in risposta all'ablazione stessa.

RUOLO DEI MARKERS INFIAMMATORI NELLA VALUTAZIONE PROGNOSTICA DI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

La comprensione del ruolo che i singoli marcatori di flogosi svolgono nella patogenesi della FA ha consentito nel tempo di acquisire importanti informazioni dalle implicazioni prognostiche e terapeutiche considerevoli.

Si è osservato, per esempio, che in pazienti con FA persistente di lunga durata, bassi livelli sierici di PCR ed IL-6 correlano con una tendenza al mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione farmacologica più spiccata indipendentemente dall'utilizzo di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone: in una coorte di 35 pazienti arruolati consecutivamente e sottoposti a cardioversione farmacologica con bepridil (con o senza aprindina), i livelli sierici di PCR ed IL-6 erano considerevolmente più ridotti nei 20 pazienti che mantenevano il ritmo sinusale rispetto ai 15 che mostravano recidiva di FA (139). In un altro trial, in pazienti con ipertensione e/o arteriopatia coronarica cronica stabile e recente insorgenza di FA sintomatica, si è obiettivato che ridotti livelli sierici di IL-2 al momento del reclutamento si associavano ad una più alta probabilità di successo ricorrendo alla cardioversione farmacologica con amiodarone: l'analisi di regressione logistica multivariata ha consentito di evincere che bassi livelli sierici di IL-2 al momento dell'ammissione al trial costituivano un potente ed indipendente predittore di cardioversione farmacologica con successo (140).

I markers di flogosi, il loro ruolo nel mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione e gli effetti del candesartan (inibitore dei recettori dell'angiotensina II) sono stati indagati in uno studio placebo-controllato in doppio cieco (Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation/ CAPRAF) in cui 171 pazienti con FA persistente sono stati assegnati random a ricevere 8 mg/die di candesartan o placebo da 3 a 6 settimane prima, e candesartan 16 mg/die o placebo per 6 mesi

dopo cardioversione elettrica; rispetto a coloro che avevano recidiva di FA, coloro che mantenevano il ritmo sinusale per 6 mesi dopo la cardioversione avevano livelli sierici di hs-PCR ed E-selectina più bassi, a conferma del fatto che ridotti livelli di suddette citochine correlano con una più alta probabilità di mantenere il ritmo sinusale dopo cardioversione elettrica (141).

La molteplicità dei mediatori di flogosi che prendono parte al processo infiammatorio ha indotto i ricercatori a tentare di discernere le eventuali differenti funzioni espletate da ciascuno di questi: Liuba et al. hanno arruolato 29 pazienti per sottoporli ad ablazione transcatetere mediante radiofrequenza di cui 10 con FA parossistica, 8 con FA permanente ed 11 pazienti controllo affetti da sindrome di Wolff- Parkinson-White (WPW) e nessuna evidenza di FA dimostrando che i pazienti affetti da FA parossistica o permanente avevano concentrazioni sieriche di IL-8 maggiori rispetto ai controlli (attraverso prelievi di sangue ottenuti dalle vene femorali, dal seno coronarico e dall'atrio destro, non dalle vene polmonari), mentre non si riscontrava alcuna differenza di concentrazione di PCR ed IL-6 nei tre gruppi, suggerendo che la funzione dei singoli markers nei diversi patterns di FA può risultare differente e che il meccanismo infiammatorio che li sottende può avere caratterizzazioni variegata non ancora del tutto comprese.

INFIAMMAZIONE: CAUSA O EFFETTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE?

L'infiammazione, come fin qui enunciato, è strettamente correlata alla FA, ma non è del tutto chiaro se ne costituisca la causa o la conseguenza.

Vi sono infatti diverse evidenze che consentono di desumere che la flogosi abbia un ruolo determinante nella genesi della FA: è ormai acclarato che la prevalenza di quest'aritmia è più alta in presenza di stati infiammatori quali miocarditi, pericarditi, sepsi ed interventi chirurgici (142); è noto altresì che elevati livelli sierici di PCR identificano un rischio più alto di insorgenza o ricorrenza di FA e, specularmente, una riduzione della concentrazione di PCR indotta da terapia immunosoppressiva a base di glicocorticoidi riduce la ricorrenza dell'aritmia (143). In pazienti sottoposti a terapia ipolipemizzante a base di statine, inoltre, è stata riscontrata una riduzione del rischio di sviluppare FA rispetto ai controlli: nello Jupiter trial 17120 individui con precedente storia di FA ed una sottostante condizione di flogosi ($\text{PCR} > 2 \text{ mg/L}$) sono stati randomizzati a ricevere 20 mg di rosuvastatina o placebo, con conseguente riscontro di una riduzione del rischio di ricorrenza della FA del 27% nella coorte di coloro ai quali era stata somministrata la rosuvastatina rispetto ai controlli (144). Si è inoltre compreso che le citochine di flogosi hanno un ruolo aritmogenetico nei confronti del miocardio atriale: Tselentakis et al. hanno quantificato le proprietà di conduzione di 6 auricole atriali destre canine come funzione della direzione di propagazione dell'impulso con e senza 80

μM di acido arachidonico ed hanno osservato che il mediatore infiammatorio determina una riduzione anisotropica e rapidamente reversibile della velocità di conduzione del fronte d'onda depolarizzante trasversalmente soltanto all'asse lungo (145).

Quanto finora esplicitato sembra confermare il ruolo patogenetico dei mediatori infiammatori nella FA, ma vi sono diversi elementi sulla scorta dei quali ipotizzare che la flogosi possa costituire una conseguenza della FA piuttosto che un movente. Marott et al. hanno dimostrato che elevati livelli sierici di PCR non incrementano il rischio di FA: tra i soggetti che sono stati genotipizzati per 4 polimorfismi del gene codificante per PCR, coloro che sono risultati positivi avevano un incremento dei livelli sierici di PCR del 63% ma in essi non si riscontrava un aumento del rischio di sviluppare FA (146). Di converso, Narducci et al. hanno sostenuto la tesi secondo la quale la PCR avrebbe un ruolo cruciale nella determinazione dell'aritmia mediante il riscontro, attraverso indagini immunoistochimiche, di PCR in campioni di cardiomiociti atriali ottenuti da 13 dei 23 pazienti con FA reclutati rispetto ai controlli non fibrillanti (147): tale discordanza rispetto alle osservazioni di Marott et al. sarebbe da imputare al fatto che i livelli di PCR rinvenuti nei cardiomiociti atriali non sono correlabili ad un aumento altrettanto considerevole dei livelli sierici della proteina nei pazienti fibrillanti. Numerose altre esperienze di ricerca sono pervenute alla conclusione che l'infiammazione non ha un ruolo patogenetico primario nella FA: Kallergis et al. hanno esaminato 52 pazienti nei quali la FA è persistita per almeno 3 mesi ed hanno rilevato i livelli sierici

della PCR prima e dopo cardioversione elettrica andata a buon fine, mostrando che nei soggetti in cui il ritmo sinusale post cardioversione era mantenuto per almeno un mese la concentrazione sierica della proteina era significativamente ridotta rispetto ai pazienti nei quali la fibrillazione ricorreva dopo qualche giorno ove i livelli di PCR sostanzialmente erano invariati rispetto al periodo precedente, dimostrando pertanto che la FA stessa induce l'infiammazione e che il ripristino e conseguente mantenimento del ritmo sinusale esita in una graduale riduzione dei livelli sierici della proteina (148). Ad analoghe considerazioni sono sopraggiunti Yao et al., i quali non hanno rilevato differenze di concentrazione sierica della PCR tra pazienti con FA permanente e pazienti con episodi di fibrillazione nel contesto di una FA parossistica (parimenti elevata) e tra pazienti con FA parossistica in atto non fibrillanti e controlli non affetti da FA (parimenti bassa), approdando alla conclusione che la FA fosse l'unico predittore indipendente per elevati livelli sierici di PCR (149).

Si può pertanto concludere che, ad oggi, non siano del tutto noti i fattori ed i meccanismi che correlano la FA all'infiammazione, indubbiamente legate da una corrispondenza biunivoca: è stato ipotizzato, sulla scorta delle attuali evidenze, che la flogosi sia responsabile del rimodellamento elettrico e strutturale che conducono alla FA e che il sovraccarico di calcio nel citoplasma dei cardiomiociti indotto dalla FA possa indurre la morte cellulare mediata dall'attivazione delle calpaine (150) o dal legame, in presenza di calcio, della PCR alla fosfatidilcolina che ingenera acilcarnitine a lunga catena e

lisofosfatidilcolina, guidando ad una disfunzione delle membrane cellulari e conseguente apoptosi in grado di indurre una risposta infiammatoria di basso grado finalizzata ad attivare i processi riparativi tissutali con rimodellamento strutturale ed elettrico (147).

INFIAMMAZIONE COME ESPRESSIONE DI UNA PATOLOGIA SOTTOSTANTE ALLA FIBRILLAZIONE ATRIALE O LEGATA ESCLUSIVAMENTE ALL'ARITMIA?

Considerando l'infiammazione un terreno fertile per svariate patologie cardiovascolari e non solo, molti ricercatori hanno tentato di comprendere se la FA fosse il risultato di un meccanismo flogistico legato a patologie infiammatorie sottendenti l'aritmia o se quest'ultima si manifestasse in assenza di condizioni morbose scatenanti in presenza di un microambiente infiammatorio. Ellinor et al. hanno osservato, ad esempio, che i livelli sierici di PCR in pazienti con ipertensione arteriosa e FA sono significativamente più elevati se confrontati con quelli di pazienti con "lone FA" e con quelli di controlli non fibrillanti (peraltro non sono emerse significative differenze di concentrazione sierica della PCR tra queste ultime due coorti) giungendo così alla conclusione che la flogosi non dipenda dalla FA singolarmente presa ma dalla patologia cardiovascolare concomitante (134). Ulteriore conferma a quanto appena riportato perviene dallo studio condotto da Pellegrino et al. , da cui si evince che la concentrazione sierica di PCR è significativamente più alta nei pazienti con FA e cardiopatia strutturale sottostante rispetto ai pazienti con "lone FA"; tuttavia suddetto studio rivela anche che i livelli sierici di PCR nei pazienti con "lone FA" sono più elevati se

confrontati con quelli dei controlli non fibrillanti, generando ulteriori dubbi sul legame esistente tra infiammazione e FA (151). Si può perciò affermare che, allo stato dell'arte, non si dispone di sufficienti elementi per dirimere se gli elevati livelli plasmatici di PCR nella FA siano da ricondurre all'aritmia soltanto o costituiscano l'espressione di una cardiopatia strutturale sottostante.

LEGAME TRA CITOCINE INFIAMMATORIE E RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO

La FA conferisce uno stato di ipercoagulabilità anche in assenza di una cardiopatia strutturale sottostante predisponente. Anormalità dell'emostasi e della fibrinolisi, disfunzione endoteliale ed alterazioni piastriniche sono state variamente descritte nella FA ed accentuano caratteristicamente il rischio di stroke e di tromboembolismo. Essendo stata dimostrata ampiamente la correlazione tra flogosi e FA, rimane da comprendere se l'infiammazione nei pazienti fibrillanti aumenta effettivamente il rischio di tromboembolismo così come è stato dimostrato nei pazienti aterosclerotici. I livelli sierici di PCR e P-selectina e l'ematocrito sono più elevati nei pazienti con FA permanente inveterata trattati con warfarin e con significativo ecocontrasto spontaneo rispetto ai pazienti non aventi ecocontrasto spontaneo all'ecocardiografia transesofagea (152). A conferma di ciò, Thambidorai et al. hanno dimostrato che, in una coorte di 104 pazienti fibrillanti, coloro che avevano un più alto rischio tromboembolico (determinato mediante ecocardiografia transesofagea) mostravano una più elevata concentrazione sierica di PCR rispetto ai pazienti fibrillanti con livelli più

bassi della proteina, fornendo così la prova di un suggestivo legame tra infiammazione, FA e trombosi (153). Recenti studi hanno inoltre evidenziato che l'IL-6 e la PCR sono sensibilmente aumentate in pazienti fibrillanti con atrio sinistro dilatato ed auricola atriale sinistra malfunzionante (154): questi pazienti hanno elevata probabilità di mostrare contrasto ecocardiografico spontaneo e trombi in auricola atriale sinistra. Il riscontro di elevate concentrazioni di marcatori di flogosi, in special modo di PCR, si interseca positivamente con i sistemi di score utilizzati per la stratificazione del rischio tromboembolico nella FA (CHADS₂, SPAF) come dimostrato dalla rilevazione di elevate concentrazioni di PCR nei pazienti con rischio di stroke da moderato a severo; analogamente, l'IL-6 è risultata sensibilmente più elevata nei pazienti con FA e tradizionali fattori di rischio per stroke, ma si è scoperto anche che essa costituisce un predittore indipendente per stroke e per endpoints compositi per stroke e morte in corso di follow-up.

Le citochine infiammatorie sono state correlate non solo all'attivazione endoteliale ed al danno a carico delle cellule endoteliali, ma anche ad incrementata tendenza all'aggregazione piastrinica e sensibilità alla trombina (155). L'attivazione piastrinica indotta dalla flogosi nel paziente fibrillante promuove lo stato protrombotico: in uno studio relativamente piccolo sono stati arruolati 40 pazienti e sono stati suddivisi in due coorti da 20 pazienti ciascuna, di cui una costituita da pazienti con FA persistente e l'altra da individui con ritmo sinusale, e si è proceduto alla quantificazione dell'espressione di CD40/CD40L sulla

superficie piastrinica, dei livelli sierici della molecola di adesione intracellulare-1 (ICAM-1), della molecola di adesione vascolare-1 (VCAM-1), della PCR high sensitivity (hs-PCR) e della proteina chemotattica dei neutrofili-1 (MCP-1). Attraverso un sistema di indagine basato sull'utilizzo di anticorpi specifici marcati con fluoresceina, si è evidenziato che l'espressione del recettore CD40 era aumentata nei pazienti fibrillanti rispetto ai controlli, mentre l'espressione del CD40L non differiva significativamente nelle due coorti; i livelli di MCP-1, hs-PCR, ICAM e VCAM erano particolarmente aumentati nei pazienti con FA, raggiungendo concentrazioni molto significative in coloro che avevano trombi atriali nei confronti dei quali MCP-1 e VCAM costituiscono dei predittori indipendenti. In contrapposizione alla tendenziale riduzione dei livelli sierici di PCR, i livelli di ICAM, VCAM e MCP-1 e l'espressione di CD40 sulla superficie piastrinica rimanevano elevati per 5 settimane almeno dopo cardioversione elettrica a corrente continua con successo (156). Questo rinvenimento ha fatto luce su molti aspetti inerenti la FA ed il rischio tromboembolico: certamente l'aritmia non è il solo prerequisito per la determinazione delle alterazioni protrombogeniche a carico dell'endocardio atriale, poichè è stato dimostrato che il sovraccarico di pressione ("stretch") causa di per sè un'incrementata espressione di svariate proteine endocardiche in grado di perturbare l'omeostasi coagulativa (157); pertanto si ritiene che in molti pazienti la comparsa della FA rappresenti il frutto di un rimodellamento strutturale preesistente in grado di causare alterazioni protrombogeniche a carico del miocardio e

dell'endocardio atriale e che il rischio tromboembolico si configuri ben prima della scoperta della FA all'ECG, suggerendo in conclusione che il ripristino del ritmo sinusale indotto dalla cardioversione non consente di correggere nell'immediato le anomalie strutturali inveterate e fornendo una spiegazione attendibile circa il mantenimento di elevati livelli sierici di MCP-1 e VCAM per almeno 5 settimane dopo la cardioversione elettrica della FA. In quest'ottica, è lecito considerare MCP-1 e VCAM quali biomarcatori in grado di identificare, tra i pazienti fibrillanti, coloro che hanno un significativo rischio di eventi tromboembolici allo scopo di intraprendere più opportune e stringenti misure di profilassi.

POSSIBILI IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE RISULTANTI DALLA COMPrensione DELLA CORRELAZIONE TRA FLOGOSI E FIBRILLAZIONE ATRIALE

I molteplici riscontri scientifici che hanno confermato l'esistenza di un legame tra infiammazione e FA hanno consentito di ipotizzare che interventi farmacologici con effetti pleiotropici antiflogistici possano essere efficaci nella prevenzione della FA. In uno studio multicentrico randomizzato placebo-controllato è stata indagata questa ipotesi, valutando gli effetti della somministrazione di 80 mg di atorvastatina con l'obiettivo di mantenere il ritmo sinusale per 30 giorni almeno dopo cardioversione elettrica in 234 pazienti con FA persistente: l'analisi intention-to-treat ha mostrato che il 51% dei pazienti trattati con atorvastatina ed il 47% dei pazienti non trattati mantenevano il ritmo sinusale ad un mese dalla cardioversione; l'indagine non ha pertanto

confermato i presupposti, non avendo raggiunto un grado di significatività statistica sufficiente (158).

La risposta infiammatoria osservata nei pazienti fibrillanti sottoposti ad ablazione transcatetere si suppone possa concorrere alla recidiva precoce dell'aritmia. Nonostante non sia ancora chiarito se l'infiammazione agisca da iniziatore o costituisca piuttosto una conseguenza della FA, ci sono evidenze che suggeriscono che le terapie finalizzate a ridurre i livelli sierici di PCR possano prevenire la FA (159): le statine, gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II hanno un ruolo fondamentale nel modulare negativamente i pathways infiammatori, riducono pertanto la suscettibilità alla FA dopo ablazione in generale ed attenuano la risposta infiammatoria nel primo periodo post ablativo.

La caratterizzazione dei singoli markers di flogosi coinvolti nei meccanismi patogenetici della FA potrebbe fornire interessanti spunti per il trattamento farmacologico dell'aritmia, anche se un approccio basato sul singolo mediatore appare utopistico tenendo conto della molteplicità di protagonisti che prendono parte all'evento infiammatorio; si nota però un crescente interesse nel reperire affidabili metodi di indagine per vagliare l'utilità prognostica delle citochine nei diversi patterns di fibrillazione atriale. Svariati studi, invasivi e non, sono ancora necessari per determinare il ruolo delle citochine come potenziali predittori della FA e del rischio associato di tromboembolia.

Identificare le citochine come prognosticamente utili e come potenziali obiettivi terapeutici può rivoluzionare la conoscenza della FA e le

strategie terapeutiche per una delle aritmie sostenute più difficili da fronteggiare nella pratica clinica.

LA DISFUNZIONE ENDOTELIALE NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

La FA, come ampiamente documentato, accentua il rischio di eventi tromboembolici, sebbene non siano del tutto acclarati i meccanismi attraverso cui ciò avviene: anomalie reologiche, attivazione piastrinica e danno/disfunzione endoteliale possono contribuire alla trombogenesi, garantendo il mantenimento di uno stato di ipercoagulabilità (160). Il fattore plasmatico di von Willebrand (vWF, marker di disfunzione endoteliale) è significativamente aumentato nei pazienti fibrillanti ed è stato correlato ad outcomes peggiori, considerando che la sua concentrazione è significativa persino nei pazienti affetti da quella che un tempo si etichettava "lone atrial fibrillation" (161). Alterazioni di flusso sono state obiettivate nei pazienti fibrillanti, non soltanto riconducibili a patologie valvolari cardiache o scompenso cardiaco congestizio, ma dovute alla frequenza cardiaca irregolare stessa la quale genera un flusso turbolento sia a livello atriale sinistro che sistemico: la perdita dello shear stress causata dal flusso turbolento determina una ridotta espressione dell'enzima ossido nitrico sintetasi inducibile (eNOS) rispetto alle condizioni nelle quali sussiste un flusso laminare o pulsatile (162). L'ossido nitrico (NO) espleta un ruolo antitrombotico fondamentale agendo da inibitore dell'attivazione e dell'aggregazione

piastrinica e prevenendo l'adesione delle piastrine e dei leucociti all'endotelio: ne risulta pertanto che la ridotta produzione di nitrossido è co-responsabile dell'aumentata trombogenicità (163) (164).

Cambiamenti nella produzione di ossido nitrico possono essere caratterizzati sia direttamente attraverso la rilevazione dei livelli plasmatici del mediatore sia indirettamente mediante la tecnica non invasiva della dilatazione flusso-mediata (flow mediated dilatation, FMD): quest'ultima misura la risposta vasodilatante attribuita alla produzione di NO in relazione all'aumento dello stress tangenziale sull'endotelio ed è stata adoperata per connotare la disfunzione endoteliale nelle patologie cardiovascolari e nelle condizioni ad esse predisponenti (165) (166). A conferma di questi dati, numerosi studi hanno rilevato che il trattamento delle patologie cardiovascolari e dei loro fattori di rischio consente di migliorare la funzione endoteliale, tanto che la FMD è ad oggi considerata come tecnica affidabile e riproducibile per la determinazione della disfunzione endoteliale.

Il riscontro di elevate concentrazioni di markers di origine endoteliale e di ridotti livelli plasmatici di nitrossido nei pazienti affetti da FA ha consentito di ipotizzare che la FMD endotelio dipendente fosse anormale ed ha fornito un'ulteriore prova circa la sussistenza della disfunzione endoteliale nella FA. Takahashi e colleghi hanno riportato che nei pazienti fibrillanti, il ripristino del ritmo sinusale non influenza il flusso ematico dell'avambraccio in condizioni di riposo ma lo implementa a seguito dello svolgimento di esercizio già un giorno dopo la cardioversione (167); è stato però dimostrato contestualmente che i

livelli di L-NMMA (inibitore della sintesi di nitrossido) riducevano il flusso ematico nell'avambraccio in risposta all'esercizio fisico dopo cardioversione, consentendo perciò di desumere che la biodisponibilità di NO sia ridotta a riposo ed in corso di attività fisica nei pazienti affetti da FA.

La produzione di nitrossido dimostrata nei pazienti fibrillanti è di gran lunga inferiore se confrontata con quella di controlli sani aventi ritmo sinusale (168); benchè inizialmente si pensasse che la disfunzione endoteliale fosse confinata soltanto all'endotelio endocardico atriale, si è successivamente dimostrato che il danno endoteliale è sistemico nella FA e dipende più nello specifico dalla mancata induzione dell'enzima eNOS in seguito allo scompaginamento del flusso laminare generato dalla FA (167). Ad avallare l'ipotesi secondo cui la disfunzione endoteliale è sistemica nei pazienti fibrillanti concorrono anche le indagini laboratoristiche che dimostrano incrementate concentrazioni del fattore di von Willebrand e di E-selectina rispetto ai controlli sani: questo reperto, unitamente al riscontro di un'alterata FMD, indica che nella FA si perde l'effetto inibitorio dell'ossido nitrico (prodotto per induzione dell'enzima eNOS) sull'attivazione piastrinica ed aumenta il rischio trombogenetico indotto da aumentata espressione dei geni codificanti per vWF ed altre molecole di adesione.

In pazienti con FA permanente, le comorbidità associate (quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica cronica, diabete mellito ed ipercolesterolemia) sono responsabili di un danno endoteliale e correlabili ad un'alterazione della FMD; nonostante sia stato dimostrato

che il trattamento di queste affezioni migliora la disfunzione dell'endotelio, va riconosciuto che la presenza di queste comorbidità può influenzare l'interpretazione dei risultati rispetto al ruolo della FA nella promozione del danno endoteliale (per quanto i livelli di colesterolemia ed i valori tensivi siano stati corretti e bilanciati a quelli dei controlli sani, non si può sottostimare l'impatto della patologia cerebrovascolare o dell'arteriopatia coronarica sui risultati ottenuti), sebbene un'analisi di regressione multivariata condotta da Freestone ed altri dimostri che la sola presenza di FA ed il genere maschile costituiscano predittori indipendenti di alterazioni della FMD (169).

Rimane ancora da chiarire se il grado di disfunzione endoteliale sia influenzato dal pattern di FA in quanto una recente meta-analisi ha mostrato che la FA non parossistica si associa ad una maggiore probabilità di eventi tromboembolici e ad un maggiore rischio di morte per tutte le cause rispetto ai pazienti con FA parossistica (170). La disfunzione endoteliale contribuisce alla progressione della patologia sottostante favorendo la flogosi e la trombosi, nei soggetti sani invece il riscontro di disfunzione endoteliale identifica un rischio importante di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari indipendentemente da altre comorbidità.

METODI DI VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE ENDOTELIALE

Nella circolazione arteriosa, l'endotelio sano espleta un'azione vasodilatante agendo mediante specifici mediatori prostanoidi come le prostacicline, peptidici quali l'adrenomedullina ed il peptide natriuretico atriale, piccole altre molecole quali il fattore iperpolarizzante endotelio-dipendente, il monossido di carbonio e l'ossido nitrico (NO).

Un metodo indiretto per la valutazione della produzione di mediatori vasodilatanti da parte dell'endotelio consiste nello studio della reattività vascolare, in passato condotto attraverso l'ultrasonografia che consentiva di caratterizzare la dilatazione flusso-mediata nell'arteria brachiale: la forza di trazione esercitata dal flusso ematico stimola l'endotelio a rilasciare fattori vasodilatanti, prevalentemente ossido nitrico, innescando una vasodilatazione notevole che può essere osservata mediante gli ultrasuoni nell'arteria brachiale durante la fase di incremento di flusso ematico nell'avambraccio indotto dall'iperemia reattiva. La valutazione della vasodilatazione flusso-mediata (FMD) mediante ultrasuoni è molto costosa ed operatore-dipendente, motivo per cui è stata largamente soppiantata da una nuova tecnica valutativa della disfunzione endoteliale basata su un nuovo metodo: la tonometria dell'iperemia reattiva delle arterie periferiche (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry, RH-PAT), che consiste in una valutazione clinica non invasiva, automatica e quantitativa della funzione endoteliale basata sulla misurazione digitale della risposta iperemica.

Endo-PAT2000 è l'unico dispositivo approvato dalla Food and Drug

Administration per la valutazione della funzione endoteliale mediante misurazione dell'ampiezza dell'onda sfigmica a livello del polpastrello sia a riposo che in condizioni di aumentato shear stress in grado di implementare il rilascio di NO: esso fornisce valori necessari al calcolo dell'indice di iperemia reattiva (RHI), che rappresenta il rapporto PAT post/pre occlusione del braccio di cui si occlude per compressione ab aestrinseco l'arteria brachiale mediante sfigmomanometro congiunto allo stesso rapporto ottenuto dal braccio non occluso e corretto per il tono vascolare di base. Gli studi nei quali è stato utilizzato EndoPAT hanno mostrato che lo score RHI riflette la biodisponibilità di NO: in pazienti con severa patologia cardiovascolare è stato identificato un RHI score significativamente ridotto rispetto ai controlli e gli è addirittura stato riconosciuto un ruolo prognostico sfavorevole per outcomes cardiovascolari; è stato tuttavia obiettato che il trattamento delle patologie determinanti la disfunzione endoteliale consente un aumento dello score RHI la cui riduzione risulta pertanto reversibile.

VALUTAZIONE DEI MARKERS INFIAMMATORI E DEGLI INDICI DI DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE PERMANENTE CON E SENZA CARDIOPATIA ORGANICA

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è il disturbo più comune del ritmo cardiaco e rappresenta una delle principali cause di insufficienza cardiaca, ictus, morte improvvisa e morbidità cardiovascolare in tutto il mondo (171). Negli ultimi anni, diversi studi (172,173,120) hanno descritto una forte associazione tra AF e infiammazione, suggerendo il ruolo chiave del processo infiammatorio nell'inizio, nel mantenimento e nell'outcome dell'aritmia stessa. Multipli marcatori e mediatori infiammatori sono risultati elevati nei pazienti con FA, tra cui la proteina C-reattiva (CRP), interleuchina (IL) -2, IL-6, IL-8, la proteina chemoattraente monocita (MCP) -1, fattore di necrosi tumorale (TNF) - α . Inoltre, infiltrati infiammatori compatibili con una diagnosi di miocardite (infiltrati linfomononucleari) sono stati dimostrati da numerosi studi (174,175) attraverso biopsie endomiocardiche atriali e ventricolari in pazienti con "AF lone" (LAF), suggerendo l'esistenza di un substrato infiammatorio istologico alla base di questa aritmia. Tuttavia, nonostante una grande quantità di dati disponibili in letteratura, è ancora oggetto di discussione se la causa dell'infiammazione sia l'aritmia stessa o la cardiopatia strutturale sottostante (SHD). Solo pochi studi (134,151) hanno cercato di investigare questo campo valutando i livelli circolanti di CRP

principalmente in soggetti con LAF e con SHD, senza chiarire se questo marcatore è associato con la FA di per sé o piuttosto con la sottostante malattia cardiovascolare. Inoltre, questi studi hanno valutato il pathway infiammatorio dei pazienti con fibrillazione atriale solo attraverso il dosaggio dei livelli plasmatici di CRP e negli ultimi anni numerose evidenze (169) suggeriscono di evitare l'uso del termine storico "AF lone".

Considerando lo stretto legame tra l'aritmia e il processo infiammatorio, riportato da studi precedenti (120,172-175), abbiamo ipotizzato che l'attivazione infiammatoria dei soggetti FA potesse rappresentare lo specchio dell'aritmia 'di per sé', indipendentemente dalla presenza di un sottostante anomalia della struttura cardiaca. Abbiamo quindi mirato a studiare i pazienti con FA e confrontato il loro "ambiente infiammatorio di citochine" con quello dei controlli del ritmo sinusale valutando l'associazione tra marker infiammatori e SHD sottostante.

Inoltre, negli ultimi anni la FA è stata associata a disfunzione endoteliale e deficit cognitivo (169,176-180).

Lo scopo dello studio sarà anche quello di valutare la funzione endoteliale nella nostra coorte di pazienti con FA rispetto ai controlli in ritmo sinusale, mediante la valutazione del reactive hyperaemia index (RHI) espressione della funzione di rilascio endoteliale attraverso l'uso della metodica (RH-PAT).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Valutare eventuali differenze tra i livelli sierici di marcatori infiammatori sIL-2Ralfa TNFalfa e IL-18 tra una coorte di pazienti con fibrillazione atriale permanente e un gruppo di controllo costituito da soggetti senza aritmia
- Valutare la presenza o meno, nella corte di pazienti fibrillanti, di una associazione significativa tra i livelli sierici di marcatori infiammatori e la presenza di una cardiopatia organica sottostante
- Valutare eventuali differenze tra i marker surrogati di danno vascolare come l'indice di rilascio endoteliale "reactive hyperaemia index "(RHI), nella coorte di pazienti fibrillanti rispetto ai controlli e eventuali correlazioni tra marcatori infiammatori e la disfunzione endoteliale

MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati arruolati tutti i pazienti con FA afferiti consecutivamente presso l'Unità Operativa di Medicina Interna con Stroke Care dell'AOUP "P. Giaccone" di Palermo per un nuovo episodio di aritmia o per cause non legate all'aritmia stessa da Novembre 2018 a Novembre 2021. La diagnosi di FA era posta sulla scorta di un esame

elettrocardiografico a 12 derivazioni e secondo quanto indicato dalle linee guida correnti (171).

I pazienti con FA di durata superiore a 6 mesi nei quali fosse stato eseguito ≥ 1 tentativo di cardioversione elettrica finalizzata a ripristinare il ritmo sinusale sono stati considerati affetti da FA permanente, tutti gli altri pazienti sono stati considerati affetti da FA parossistica. I pazienti reclutati sono stati quindi selezionati in base ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

- Criteri di inclusione: presenza di uno o più ecg a 12 derivazioni che documentino la presenza di fibrillazione atriale
- Criteri di esclusione: neoplasie, severa insufficienza epatica e renale ($\text{GFR} < 30$), malattie infiammatorie croniche, infezioni o ospedalizzazione recente nell'ultimo mese

Tra i soggetti con permanente, la presenza di una cardiopatia strutturale (SHD) è stata definita dalle seguenti caratteristiche: cardiopatia valvolare, cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, malattia coronarica, disfunzione sistolica, disfunzione diastolica e alterazioni strutturali chiave come ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) e ingrandimento atriale sinistro (LAE), questi ultimi due definiti dalla presenza di un indice del volume atriale sinistro ($\text{LAVI} > 34 \text{ mL} / \text{m}^2$) o un indice di massa ventricolare sinistra ($\text{LVMI} \geq 115 \text{ g} / \text{m}^2$ per i maschi e $\geq 95 \text{ g} / \text{m}^2$ per le donne secondo le linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica (181). I soggetti che non presentavano le caratteristiche sopra menzionate sono stati considerati senza SHD.

La diagnosi di ipertensione arteriosa è stata definita secondo le linee guida ESH/ESC del 2013 (182). La diagnosi di diabete mellito di tipo II è stata definita sulla scorta di un algoritmo che ha considerato l'età al momento dell'insorgenza della patologia, il peso ed i sintomi presentati, la storia familiare, il momento in cui è stata introdotta la terapia insulinica e l'eventuale storia di chetoacidosi (183). L'ipercolesterolemia è stata definita come una concentrazione sierica di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL e l'ipertrigliceridemia come una concentrazione sierica ≥ 150 mg/dL sulla base del National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III reports (184).

Come controlli sono stati arruolati pazienti afferiti consecutivamente alla nostra Unità Operativa di Medicina Interna con Stroke Care tra Novembre 2018 e Novembre 2021 con gli stessi fattori di rischio dei pazienti fibrillanti ma aventi ritmo sinusale e senza una storia nota di pregressa FA.

I pazienti di entrambe le coorti, sono stati sottoposti ad una accurata raccolta anamnestica, elettrocardiogramma a 12 derivazioni ed ecocardiografia Doppler bidimensionale e pulsata.

RACCOLTA DEI CAMPIONI DI SANGUE ED ANALISI DI LABORATORIO

I campioni di sangue sono stati ottenuti in stato di non-digiuno. Dopo 10 minuti di riposo in posizione supina sono stati registrati i segni vitali e i campioni di sangue sono stati raccolti dalla vena antecubitale. Il sangue periferico anticoagulato mediante EDTA è stato prelevato da ciascun

paziente entro tre ore dall'insorgenza dei sintomi. Siero e plasma sono stati immediatamente separati per centrifugazione e conservati in varie aliquote a -80°C fino al momento dell'analisi. I livelli sierici di sIL-2R α , TNF- α e IL-18 sono stati misurati mediante il test di immuno-assorbimento legato ad un enzima (ELISA a sandwich) secondo i suggerimenti del produttore.

Per quanto riguarda la determinazione del sIL-2R α e del TNF- α sono stati utilizzati kit ad alta sensibilità (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA); l'IL-18 è stata determinata con il kit ELISA MBL (Medical and Biological Laboratories Co., Ltd, Nagoya, Japan).

Per ciò che concerne la sensibilità del test del sIL-2R α l'intervallo di rilevazione era di 312-20.000 pg/mL mentre i coefficienti di variazione intra e interdosaggio variavano dal 5,11% al 7,59%. Per quanto attiene al dosaggio dell'IL-18 il limite analitico di rilevazione era 12,5 pg/ml mentre i coefficienti di variazione intra e interdosaggio variavano dal 10% al 15%. Per quanto riguarda il dosaggio del TNF- α il limite analitico di rilevazione era 0.191 pg/mL mentre i coefficienti di variazione intra e interdosaggio variavano da 0,5 a 32 pg/ml.

FUNZIONE ENDOTELIALE DIGITALE

La funzione endoteliale digitale è stata valutata attraverso l'analisi del RHI-Pat mediante Endo-PAT2000.

La valutazione della funzionalità endoteliale si basa sulla risposta arteriosa periferica valutata a livello della falange distale del dito indice

dopo induzione di un periodo di ischemia nel braccio (occlusione per compressione ab aestrinseco di circa 5 minuti dell'arteria brachiale) e successivo ripristino del flusso ematico. Il dispositivo registra le variazioni endotelio-mediate dell'onda di polso digitale conosciuta con la definizione di segnale PAT (Peripheral Arterial Tone), misurato mediante una coppia di sonde pletismografiche situate a livello delle dita indice di ogni mano. Le variazioni endotelio-mediate del segnale PAT sono evocate dalla creazione di una risposta iperemica a valle.

L'iperemia viene indotta dall'interruzione transitoria del flusso sanguigno lungo l'arteria brachiale per cinque minuti usando una cuffia aerea posizionata sul braccio. La risposta all'iperemia reattiva viene calcolata automaticamente dal sistema e convertita in un indice numerico attraverso un algoritmo numerico elaborato dal software incluso nello apparecchio endopat.

ANALISI STATISTICA

Tutte le variabili discrete e continue sono state riportate in termini di frequenze (%) e medie ($\pm$ DS). Le differenze statistiche tra i casi e i controlli sono state analizzate mediante il test del t di Student per le variabili continue e il test del χ^2 (chi-quadro) di Pearson (o del test esatto di Fisher per basse numerosità) per confrontare le variabili categoriche. La predittività delle variabili è stata valutata mediante analisi della regressione logistica semplice e multinomiale. Le variabili risultate significative nel modello semplice sono state valutate in un

modello multiplo al fine di definirne la predittività. Al fine di valutare la predittività delle citochine infiammatorie e degli indici di funzione endoteliale, sono state costruite curve ROC (receiver operating characteristic) calcolando per i differenti valori cut-off l'area sottesa alla curva e la sensibilità e specificità con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

L'analisi dei dati è stata condotta mediante l'utilizzo del software IBM SPSS versione 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, Ill, US). Tutti i valori con $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Sono stati arruolati complessivamente 100 pazienti con FA permanente, e 121 soggetti di controllo aventi ritmo sinusale e senza alcuna storia clinica o ecg grafica documentata di FA. Le caratteristiche generali e laboratoristiche dei pazienti con FA e dei soggetti di controllo sono riportate in **Tabella 2**. Tra i pazienti appartenenti alla coorte dei fibrillanti, il 47% aveva una cardiopatia strutturale sottostante, il 53% non presentava una cardiopatia strutturale sottostante. Le caratteristiche e le differenze dei pazienti fibrillanti con e senza cardiopatia strutturale sono riportate in **Tabella 3**. I pazienti fibrillanti hanno mostrato, rispetto ai controlli aventi ritmo sinusale, una frequenza maggiore di ipertensione arteriosa (84 vs 58.08%; $p < 0.001$) e di diabete mellito (34% vs 30.25%; $p < 0.019$), più elevati livelli ematici medi di colesterolo (148.94 ± 40.13 mmol / L vs 133.74 ± 35.17 mmol / L; $p < 0.003$), più elevati livelli ematici medi di HbA1c (6.16 ± 1.15 vs

5.31± 1.44; p <0.001), più elevati valori medi di microalbuminuria (95.56 ± 39.77 vs 61.94 ± 31.73; p <0.025) ed un maggiore diametro atriale sinistro medio (45.99±9.05vs 38.47 ± 7.57; p<0.001).

I soggetti con fibrillazione atriale mostravano inoltre, rispetto ai controlli, valori medi più bassi di frequenza cardiaca (80.01 ± 16.64bpm vs 88.15 ± 12.39 bpm; p <0.001), di pressione arteriosa sistolica (127.33 ± 15.57 mmHg vs 131.28 ± 10.45 mmHg; p <0.026), di frazione di eiezione ventricolare sinistra (50.39 ± 11,29% vs 55.58 ± 9.40%; p<0.001) e più bassi valori medi di RHI (1.76 ± 0.83 vs. 2.34 ± 0.68; p = 0.001) (Figura 1).

Relativamente ai marcatori di flogosi, i pazienti affetti da FA mostravano livelli sierici medi significativamente maggiori di IL-18 (442.72±172.34 vs 172.85±109.69; p<001), di TNF-α (7.85±3.05 vs 2.99±0.97;p<0,001) e di sIL-2Rα (867.22±391.40 vs 276.28±95.82; p< 0,001) rispetto ai controlli (Figura 1). I soggetti fibrillanti con SHD hanno mostrato, rispetto ai soggetti fibrillanti NSHD, un'età media significativamente più alta (77,5 ± 9,3 vs 70,4 ± 13,3; p=0,003) e un diametro medio dell'atrio sinistro più alto (53,9±6,9 vs 38,9 ± 2,5; p<0,005) . I soggetti con FA e SHD avevano valori di frazione di eiezione ventricolare sinistra media più bassi (39,5 ± 4,4% vs 60 ± 4,9%; p <0,0005) e un valore medio più basso di RHI (1,5 ± 0,4 vs.2 ± 1; p = 0,002). Per quanto riguarda i marker infiammatori, i pazienti FA con SHD avevano valori plasmatici medi significativamente più alti di TNF α (8,6±1,9 vs 7,2±3,7; p=0,021) e di sIL-2Rα (964,9±334,6 vs 782,4±419,6; p=0,020) rispetto ai pazienti FA con NSHD.

L'analisi di regressione logistica multinomiale, includente tutte le

variabili di base significative ($P < 0.05$) predittive di FA, ha mostrato che RHI (OR=5.94; 95% CI = 0.93- 20.78; $p = 0.053$), IL-18 (OR=1.01; 95% CI=1-1.019; $p=0.042$), TNF- α (OR=5.1; 95% CI=1.35-19.18; $p=0.016$), sIL-2R α (OR=1.02; 95% CI=1.007-1.038; $p=0.005$) ed ipertensione (OR=6,8; 95% CI=2.1-20.98 $p=0.003$) erano associati indipendentemente ed in modo significativo all'aritmia (**Tabella 4**).

Inoltre l'analisi delle curve ROC ha consentito di identificare i migliori cut-off di RHI (AUC=0.772; $p=0.0001$; sensibilità=65%, specificità=85%, valori cut-off ≤ 1.75), IL-18 (AUC=0.906; $p=0.0001$; sensibilità= 81%, specificità=97.52%, valori cut-off > 269.9), TNF- α (AUC=0.904, $p=0.0001$; sensibilità=80%, specificità=99.17%, valori cut-off $> 5,55$) e sIL-2R α (AUC=0.895; $p=0.0001$; sensibilità=74.75%, specificità=100%, valori cut-off > 511) per predire, con elevate sensibilità e specificità, la presenza di FA (Figura 2). All'analisi di regressione logistica multipla che ha analizzato la relazione tra le variabili infiammatorie predittive di FA e la presenza di una cardiopatia strutturale sottostante, è emerso che sIL-2R α (OR= -1.84; 95% CI 0.99-1; $p=0.276$), TNF- α (OR= -1.75 ; 95% CI 0.92-1.03; $p=0.286$) e IL-18 (OR= -1.84; 95% CI 0.99-1; $p=0.66$) non erano significativamente associati alla presenza di una cardiopatia strutturale sottostante (**Tabella 5**). Inoltre, all'analisi di regressione logistica multinomiale che ha analizzato la relazione tra le citochine infiammatorie predittive di FA e i markers surrogati di danno vascolare abbiamo evidenziato che sIL-2R α (OR=7.607;95% CI 0.99-1; $p < 0.001$), TNF- α (OR=7.106;95% CI 0.39-0.91; $p < 0.01$) e IL-18 (OR= 7,61; CI 95% 0,99-1; $p = 0,001$) erano associati a valori di RHI più ridotti (RHI < 2) (**Tabella 6**).

DISCUSSIONE

Nel nostro studio, abbiamo evidenziato che il “milieu delle citochine infiammatorie” (nel nostro studio definito come il riscontro di valori elevati di IL-18, sIL-2R α e TNF- α) dei soggetti con FA permanente è significativamente associato all'aritmia ma non a una malattia cardiovascolare sottostante. Ad oggi, solo pochi studi hanno cercato di stabilire se la FA o l'SHD sottostante siano la causa della risposta infiammatoria. Ad esempio, nello studio condotto da Ellinor e collaboratori. (134) gli autori hanno mostrato che i pazienti con FA e ipertensione avevano livelli plasmatici di PCR più elevati, rispetto a quelli dei controlli sani (gruppo senza FA) e quelli dei pazienti con fibrillazione atriale “lone” (LAF). Tuttavia, non sono state riportate differenze tra i pazienti con LAF e i controlli sani per quanto riguarda i livelli di PCR, e quindi gli autori hanno ipotizzato che l'infiammazione sistemica non fosse associata alla FA stessa, ma piuttosto alla SHD sottostante. In un altro studio, Pellegrino e collaboratori (151) hanno documentato che i pazienti con FA con malattia cardiovascolare sottostante avevano livelli di PCR più elevati rispetto ai soggetti con LAF. Tuttavia, i livelli di PCR nei pazienti con LAF erano superiori a quelli osservati nei controlli sani, suggerendo che l'infiammazione potrebbe essere correlata a entrambe le condizioni (AF e SHD). Questi studi hanno tuttavia esplorato il pathway dei pazienti con fibrillazione atriale determinando esclusivamente i livelli plasmatici di PCR, ma dati sempre più numerosi suggeriscono che l'“ambiente infiammatorio” documentato nei soggetti con fibrillazione atriale è più complesso e coinvolge vari marker infiammatori, diversi dalla PCR (23,120). Inoltre, ad oggi, l'uso del termine storico fibrillazione atriale “lone” non è raccomandato (6) e le attuali linee guida (171) non

ne fanno menzione. A differenza degli studi precedenti, abbiamo cercato di esplorare in modo più approfondito il processo infiammatorio dei pazienti con FA con e senza cardiopatia sottostante.

Considerando che la nostra coorte era composta da pazienti con fibrillazione atriale permanente, abbiamo cercato di studiare i livelli circolanti di marcatori infiammatori correlati prevalentemente a questo sottotipo clinico di fibrillazione atriale.

Le attuali evidenze in letteratura suggeriscono che il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α) sia coinvolto nella patogenesi della FA cronica (185). Il TNF- α svolge un ruolo fondamentale nel rimodellamento atriale, compreso il rimodellamento strutturale, elettrico, contrattile e autonomico e concentrazioni di TNF- α più elevate sono state evidenziate nei pazienti con FA persistente e permanente rispetto ai pazienti con FA parossistica (119) a ulteriore supporto del contributo di questa citochina proinfiammatoria nello sviluppo delle forme permanenti di FA.

L'interleuchina (IL)-18 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica con un ruolo centrale nella cascata infiammatoria. Inoltre, l'interleuchina-18 può stimolare la produzione di TNF- α e IL-6 da parte dei macrofagi murini (186), e può anche aumentare l'espressione delle metalloproteinasi della matrice (MMP) (187).

Nei pazienti con fibrillazione atriale persistente sono stati documentati livelli più elevati di interleuchina-18 rispetto ai pazienti parossistici (188), a supporto del ruolo dell'interleuchina-18 nel mediare la riparazione e il rimodellamento del miocardio aumentando l'attività delle MMP.

IL-2 è una citochina proinfiammatoria prodotta principalmente da cellule T CD4⁺ attivate, cellule T CD8⁺ e cellule dendritiche. In atto, sono

disponibili solamente pochi dati in letteratura sulla relazione tra IL-2 e la FA (189). Il complesso del recettore dell'interleuchina-2 (IL-2) è un trimero $\alpha\beta\gamma$, in cui tutte e tre le catene sono in contatto con il ligando. La subunità α di questo complesso, IL-2R α è una glicoproteina transmembrana di 55 kilodalton con solo 13 aminoacidi su 351 situati sul lato citoplasmatico della membrana. La funzione di sIL-2R α non è chiara, ma l'aumento dei livelli di IL-2R α solubile nei fluidi biologici è correlato a una maggiore attivazione del sistema immunitario suggerendo che si tratti di un biomarcatore affidabile per valutare l'attività della malattia nelle patologie infiammatorie (190). Tuttavia, la concentrazione circolante di sIL-2R α , in atto, non è stata documentata nei pazienti con FA. Pertanto, in questo studio, abbiamo cercato di determinare se sIL-2R α sia associata alla FA.

I nostri dati suggeriscono che l'infiammazione sistemica (definita nel nostro studio in termini di livelli plasmatici di IL-18, sIL-2R α e TNF- α) non è associata alla cardiopatia sottostante (SHD), ma piuttosto all'aritmia "di per sé". Questo risultato è ulteriormente confermato dalla nostra analisi di regressione logistica che non mostra alcuna relazione tra marcatori infiammatori, come i livelli sierici di citochine selezionate, e la SHD.

Questo dato è verosimilmente attribuibile alla natura estremamente peculiare dell'aritmia che è in grado di indurre molti cambiamenti strutturali a livello miocardico, coerenti con un sostanziale danno cellulare causato da un'attivazione eccessivamente rapida. Questi includono il danno ossidativo delle proteine miofibrillari nei miociti atriali, la miolisi cellulare, l'apoptosi dei cardiomiociti e un'infiammazione miocardica locale seguita da un rimodellamento

strutturale ed elettrofisiologico che aumenta la possibilità di persistenza della stessa aritmia (115,191,192). Sulla base delle attuali evidenze in letteratura in nostro possesso, questo risultato è da considerarsi come nuovo e sottolinea ulteriormente la forte relazione tra l'aritmia e il processo infiammatorio indipendentemente dall'anomalia sottostante della struttura del cuore. Abbiamo anche evidenziato che i soggetti con FA permanente presentavano valori sierici medi più elevati di citochine infiammatorie rispetto ai soggetti di controllo in ritmo sinusale e senza alcuna storia di FA. Questo risultato suggerisce la presenza di un'attivazione infiammatoria nei pazienti con FA ed è coerente con la crescente evidenza che collega l'infiammazione alla FA (23). Va considerato tuttavia, che i nostri pazienti con fibrillazione atriale avevano una maggiore prevalenza di alcune comorbidità come ipertensione, diabete e dislipidemia. Inoltre, la percentuale di pazienti che assumono farmaci antiaritmici, anticoagulanti o diuretici è considerevolmente più alta nella coorte di pazienti con fibrillazione atriale. Nell'interpretazione di questi risultati occorre tenere conto del possibile contributo di queste condizioni e dell'intervento farmacologico nella modulazione del processo infiammatorio. Tuttavia, i nostri risultati sull'analisi multinomiale riguardante l'associazione significativa tra i marcatori infiammatori e l'aritmia corroborano il forte legame tra il processo infiammatorio e la FA. Inoltre, l'analisi delle curve ROC mostra una buona sensibilità e specificità delle citochine infiammatorie nel predire la FA, e questo sottolinea ulteriormente l'ipotesi che il processo infiammatorio sia strettamente connesso alla FA.

Rispetto ai soggetti di controllo senza aritmia, abbiamo anche riscontrato che i soggetti con FA presentano una compromissione della

funzione endoteliale, e questo risultato conferma quanto precedentemente riportato in diversi studi (169,176). Le comorbidità associate quali ipertensione arteriosa, diabete mellito ed ipercolesterolemia erano prevalenti nella nostra coorte di pazienti fibrillanti; è risaputo che queste patologie sono in grado di contribuire alla disfunzione endoteliale ed il ruolo delle stesse sui nostri risultati relativi ad un più basso valore medio di RHI documentato nei pazienti con aritmia non può essere del tutto escluso, anche se la nostra analisi di regressione logistica multipla ha mostrato una significativa associazione tra l'aritmia e RHI. L'analisi delle curve ROC, inoltre, ha mostrato una elevata sensibilità e specificità del RHI rispetto alla presenza della FA.

Sebbene il nostro studio non possa dimostrare una relazione di causa ed effetto tra FA e disfunzione endoteliale, esistono diversi meccanismi patogeni e plausibili per spiegare questa connessione. Una possibile spiegazione patogenetica è che la fibrillazione atriale sia caratterizzata da un'attività atriale rapida e non coordinata, causa di una contrazione atriale inefficace con conseguente sviluppo di un flusso turbolento sia nell'atrio sinistro che a livello sistemico. Infatti, la perdita di shear stress, come accade in condizioni di flusso turbolento, è associata a una ridotta espressione di ossido nitrico sintasi (eNOS) endoteliale rispetto a condizioni di flusso laminare o pulsatile (177). Un'altra ipotesi suggestiva è correlata al più alto grado di infiammazione sistemica osservato nei soggetti con FA permanente. Secondo questa ipotesi, i marcatori dell'infiammazione circolanti come il TNF- α e l'IL-18 che sono fortemente implicati con la disfunzione endoteliale e le malattie cardiovascolari (193-195) potrebbero indurre danno vascolare ed

esacerbare il “burden aterosclerotico”, portando alla maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare già documentata nei soggetti con FA (171). Questo risultato è ulteriormente confermato dalla nostra analisi di regressione logistica che mostra come i marcatori infiammatori risultano associati a bassi valori di RHI ($RHI < 2$). Inoltre, nessuno studio ha esaminato la funzione endoteliale utilizzando la tonometria arteriosa periferica con iperemia reattiva (RH-PAT) in una coorte di soggetti con FA permanente; quindi, la nostra scoperta sembra essere originale.

Il nostro studio fornisce, in definitiva, ulteriori prove sul ruolo fondamentale del processo infiammatorio nei soggetti con fibrillazione atriale e suggerisce che l’“ambiente infiammatorio” osservato nei pazienti con fibrillazione atriale è lo specchio dell'aritmia “di per sé”, indipendentemente dalla presenza di una sottostante cardiopatia strutturale.

Inoltre, i nostri risultati suggeriscono possibili conseguenze pratiche in termini di enfattizzazione dell'uso di farmaci con effetti pleiotropici e antinfiammatori come le statine e gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS) al fine di modulare il pathway infiammatorio nei soggetti con FA per prevenire l'aritmia e le complicazioni ad essa correlate. Il possibile ruolo dell'infiammazione come target terapeutico è ulteriormente sostenuto da studi recenti (196-198) che evidenziano la forte associazione dell'infiammazione con eventi cardiovascolari e la sua influenza sulla patogenesi delle malattie vascolari. Tuttavia, non è possibile trarre conclusioni definitive e sono necessari studi randomizzati e controllati per chiarire questi aspetti, ma l'idea che i marcatori dell’ infiammazione possano essere utilizzati come guida alla terapia è affascinante e ragionevole.

TABELLE

Tabella 1: scala dei sintomi della European Heart Rate Association (EHRA)

SCALA EHRA MODIFICATA	SINTOMI	DESCRIZIONE
1	nessuno	La FA non causa alcun sintomo
2a	lievi	Le attività quotidiane non sono influenzate dai sintomi FA correlati
2b	moderati	Le attività quotidiane non sono influenzate dai sintomi FA correlati, ma il paziente è preoccupato dai sintomi
3	severi	Le attività quotidiane sono influenzate dai sintomi FA correlati
4	disabilitanti	Le attività quotidiane non possono essere svolte in modo regolare

Tabella 2: variabili demografiche, cliniche e laboratoristiche nei pazienti con fibrillazione atriale e nei controlli.

Variables	AF Patients (n=100)	Controls (n=121)	p
Età (anni) (media±SD)	73.70± 12.05	74.98±9.63	0.383
M/F	54/46	73/48	
Pressione arteriosa sistolica (mmHg) (media±SD)	127.33 ± 15.57	131.28±10.45	0.026
Pressione arteriosa diastolica (mmHg) (media±SD)	71.48±10.36	72.917±9.93	0.295
Peso (Kg) (media±SD)	75.18±14.24	77.90±11.03	0.111
BMI (kg/m2) (media±SD)	26.85±4.66	27.67±3.81	0.152
Iipertensione (n/%)	84/84	48/39,66	0.001
Diabete (n/%)	34/34	25/20.66	0.019
Dislipidemia (n/%)	35/35	41/33,88	0.093
SHD (n/%)	47/47	30/24,79	0.019
Frequenza cardiaca (bpm) (media±SD)	80.01±16.64	88.15±12.39	0.001
Diametro atriale sinistro (mm) (media±SD)	45.99±9.05	38.47±7.57	0.001
LVEF (%) (media±SD)	50.39±11.29	55.58±9.40	0.001
Colesterolo totale (mMol/L) (media±SD)	148.94±40.13	133.74±35.17	0.003
Colesterolo LDL (mMol/L) (media±SD)	82.76±33.30	83.75±33.95	0.828
Trigliceridi (mmol/L) (media±SD)	90.52±40.67	84.46±28.57	0.196
HbA1C (media±SD)	6.16±1.15	5.31±1.44	0.001
Microalbuminuria (media±SD)	95.56±39.77	61.94±31.73	0.025
eGFR (ml/min) (media±SD)	72.47± 17.09	70.70± 19.87	0.477
ACE inibitori o bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (n/%)	61/61	47/38.84	0.001
Beta bloccanti (n/%)	50/50	37/30.57	0.003
Calcio antagonisti (n/%)	26/26	33/27.27	0.477
Farmaci antiaritmici (n/%)	27/27	9/7.43	0.001
Farmaci antiipiastrinici (n/%)	37/37	32/26.44	0.109
Farmaci anticoagulanti (n/%)	53/53	1/0.82	0.001
Diuretici (n/%)	49/49	14/11.57	0.001
Statine (n/%)	34/34	37/30.57	0.665
RHI (media±SD)	1.76±0.83	2.34±0.68	0.001

IL-18 pg/mL (media±SD)	442.72±172.34	172.85±109.69	0.001
sIL2Ralfa pg/mL (media±SD)	867.22±391.40	276.28±95.82	0.001
TNF-alfa pg/mL (media±SD)	7.85±3.05	2.99±0.97	0.001

Tabella 3: Caratteristiche demografiche e cliniche nei pazienti con fibrillazione atriale con e senza cardiopatia strutturale.

AF Patients (n=100)	SHD (n= 43)	NSHD (n= 57)	p
Età (anni) (media±SD)	73.70± 12.05	68.9±9.63	0.383
M/F	23/20	32/25	0.295
Malattie cardiache (%)			
Coronaropatia	24		
Malattia valvolare	5		
Disfunzione diastolica	10		
Cardiopatia dilatativa	4		
Pressione arteriosa sistolica (mmHg) (media±SD)	126.64± 10.57	125.43±10.23	0.276
Pressione arteriosa diastolica (mmHg) (media±SD)	72.54±10.36	72.516±9.97	0.295
Reperti ecocardiografici			
Diametro atriale sinistro (mm) (media±SD)	46.99±9.15	37.37±8.56	0.001
LVEF (%) (media±SD)	40.39±10.29	52.58±7.40	0.001
ACE inibitori o bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (n/%)	39/90.69	54/94.73	0.467
Beta bloccanti (n/%)	38/88.37	50/87.71	0.546
Calcio antagonisti (n/%)	26/60.4	38/66.66	0.382
Farmaci antiaritmici (n/%)	30/69.76	39/68.42	0.254
Farmaci antiipertensivi (n/%)	34/79.06	43/75.43	0.184
Farmaci anticoagulanti (n/%)	22/51.16	28/49,12	0.427
Diuretici (n/%)	35/81.39	46/80.70	0.342
Statine (n/%)	41/95.34	53/92.98	0.465

Tabella 4: analisi di regressione logistica multivariata delle variabili predittive di FA.

Variabili	OR	95% Intervallo di Confidenza	p
IL-18	1.01	1-1.019	0.042
sIL2Ralfa	1.02	1.007-1.038	0.005
TNF-alfa	5.1	1.35-19.18	0.016
Ipertensione arteriosa	6.8	2.1-20.98	0.003
RHI	5.94	0.93-20.78	0.053
Micro albuminuria	1.03	1-1.05	0.007
Frequenza cardiaca	0.83	0.72-0.95	0.015
Farmaci antiaritmici	5.36	1.67-27.07	0.03
Diuretici	7.9	1.92-33.07	0.021

Tabella 5: analisi di regressione logistica multivariata dei marcatori infiammatori in pazienti fibrillanti con cardiopatia strutturale (SHD)

FA con SHD	Variabili	OR	95% Intervallo di Confidenza	p
	IL-18	-1.84	0.99-1	0.66
	sIL2Ralfa	-1.84	0.99-1	0.276
	TNF-alfa	-1.75	0.92-1.3	0.286

Tabella 6: analisi di regressione logistica multivariata dei marcatori infiammatori in pazienti con FA aventi più bassi valori medi di RHI (RHI<2).

Variabili	OR	95% Intervallo di Confidenza	p
IL-18	7.61	0.99-1	0.001
sIL2Ralfa	7.607	0.992-0.998	0.001
TNF-alfa	7.106	0.39-0.91	0.019

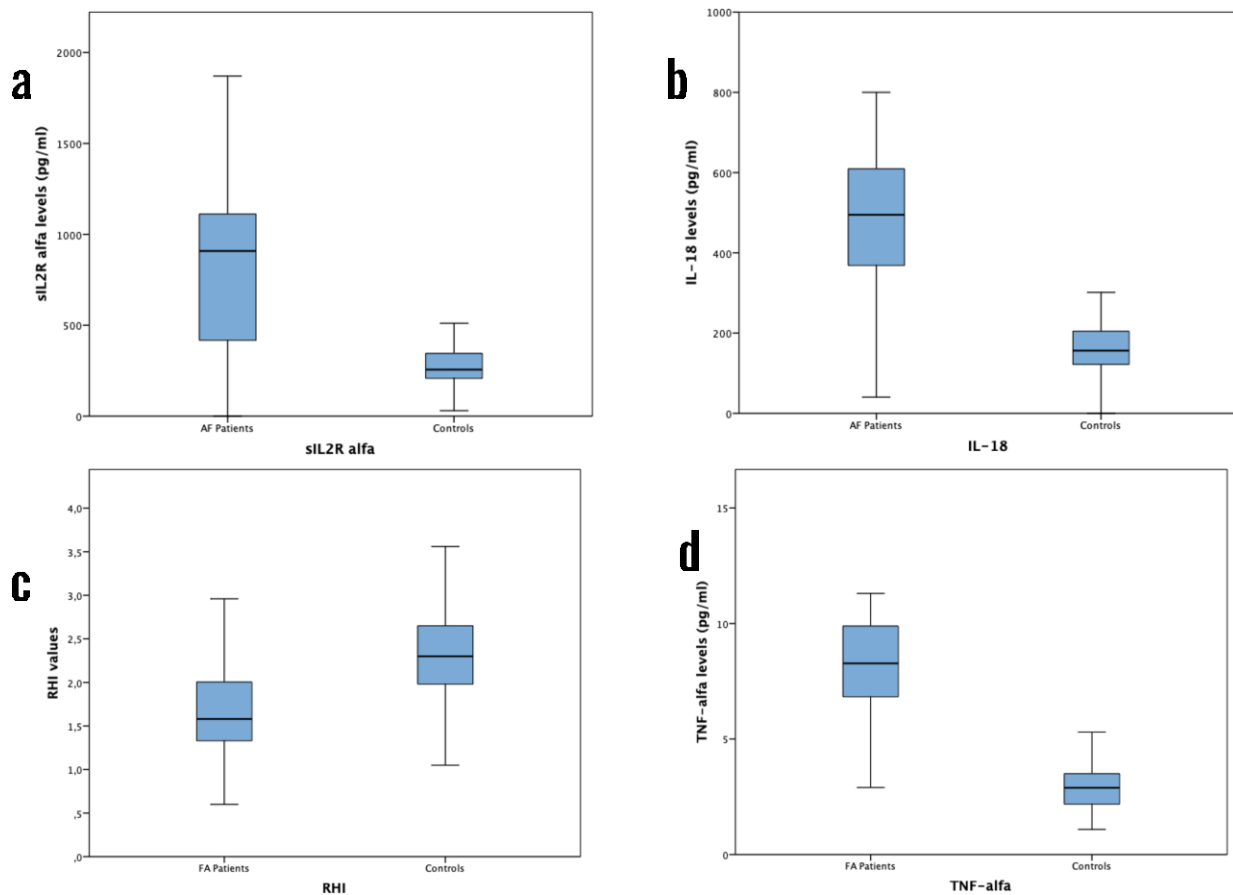


Figura 1: livelli sierici di sIL-2R α , IL-18, TNF- α e valori RHI in pazienti con FA vs. soggetti di controllo; **a:**livelli sierici di sIL-2R α dei pazienti con FA comparati con quelli dei controlli; **b:**livelli sierici di IL-18 dei pazienti fibrillanti comparati con quelli dei controlli; **c:** valori RHI di pazienti fibrillanti comparati con quelli dei controlli; **d:** livelli sierici di TNF- α di pazienti con FA comparati con quelli dei controlli.

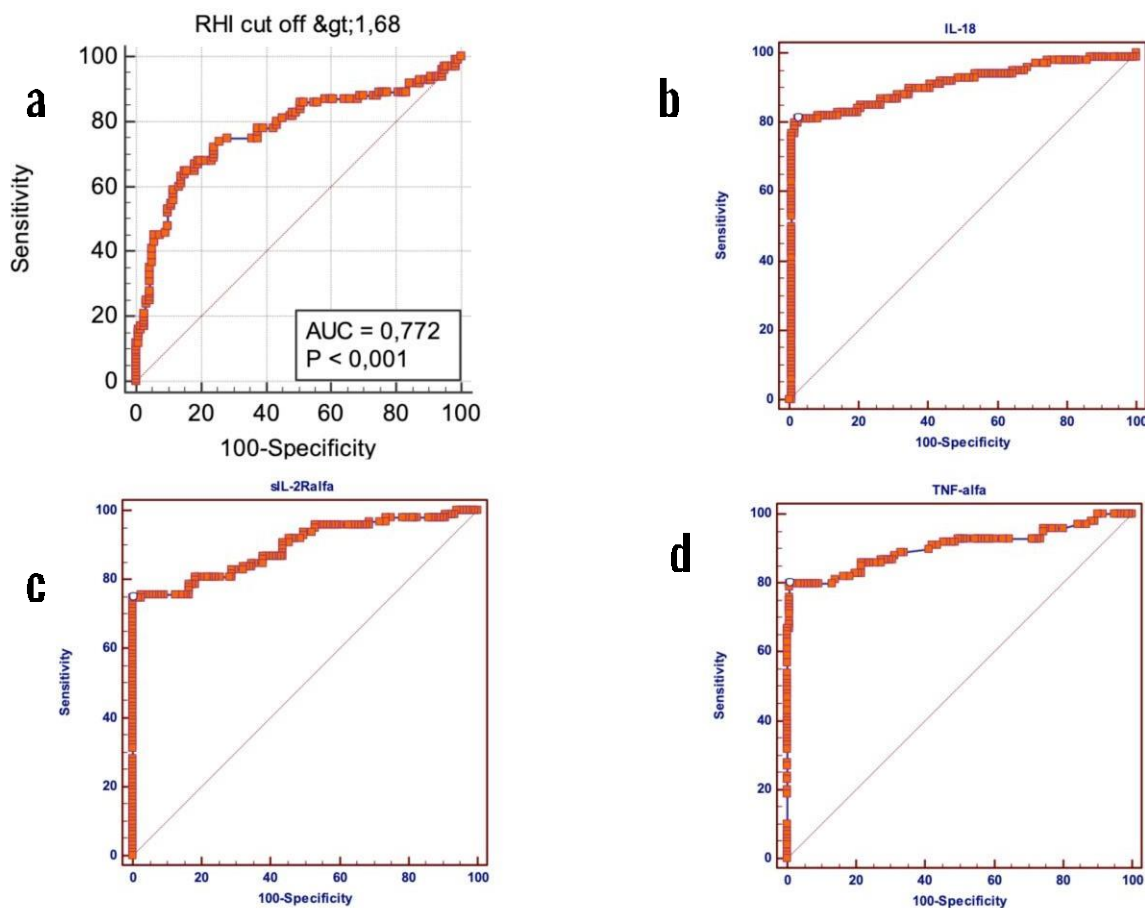


Figura 2: area sotto la curva ROC, sensibilità e specificità di sIL-2R α , IL-18, TNF- α e RHI in pazienti con FA; **a:** area sotto la curva ROC, sensibilità e specificità dell'indice di iperemia reattiva (RHI) in pazienti con FA; **b:** area sotto la curva ROC, sensibilità e specificità dell'IL-18 nei pazienti con FA; **c:** area sotto la curva ROC, sensibilità e specificità di sIL-2R α in pazienti con FA; **d:** area sotto la curva ROC, sensibilità e specificità di TNF- α in pazienti con FA.

BIBLIOGRAFIA

1. Chung EK: *Le aritmie cardiache*. Padova, Piccin 1976: 172-188/
Schamroth L: *I disordini del ritmo cardiaco*. Roma, Marrapese 1981: 69-74.
2. Langendorf R, Pick A, Katz LN: Ventricular response in atrial fibrillation. Role of concealed conduction in the A-V junction. *Circulation* 1965; 32:69-74.
3. Moe GK, Abildskov JA: Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 1964; 14:447-460.
4. Söderström N: What is the reason for the ventricular arrhythmia in cases of auricular fibrillation? *Am Heart J* 1950;40:212-223.
5. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840–2848.
6. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M, Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1715–1723.
7. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J, Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.
8. Ehrlich J. R., Cha T. J., Zhang L., Chartier D., Melnyk P., Hohnloser S. H., et al. 2003. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J. Physiol.* 551, 801–813.

9. Mansour, M., Ruskin, J., and Keane, D. 2002. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 13, 1292–1295.
10. Lin, W. S., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Tsai, C. F., Lin, Y. K., Tsao, H. M., et al. 2003. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 107, 3176–3183.
11. Yamaguchi, T., Tsuchiya, T., Miyamoto, K., Nagamoto, Y., and Takahashi, N. 2010. Characterization of non-pulmonary vein foci with an EnSite array in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 12, 1698–1706. .
12. Elayi, C. S., Di Biase, L., Bai, R., Burkhardt, J. D., Mohanty, P., Santangeli, P., et al. 2013. Administration of isoproterenol and adenosine to guide supplemental ablation after pulmonary vein antrum isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 24, 1199–12.
13. Abildskov Moe GK, Abildskov JA, Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
14. Allesie MA, Lammers W.J.E.P. et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Arrhythmias*. New York: Grune & Stratton, 1985; 265–76.
15. Nattel, S., Xiong, F., and Aguilar, M. 2017. Demystifying rotors and their place in clinical translation of atrial fibrillation mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.* 14, 509–520.
16. Nattel, S., and Harada, M. 2014. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 2335–2345.
17. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S., and Dobrev, D. (2014). Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ. Res.* 114, 1483–1499.

18. Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., and Nattel, S. 2011. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 124, 2264–2274.
19. Wakili, R., Voigt, N., Kaab, S., Dobrev, D., and Nattel, S. (2011). Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J. Clin. Invest.* 121, 2955–2968.
20. Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., and Goette, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 91, 265–325.
21. Vlachos, K., Letsas, K. P., Korantzopoulos, P., Liu, T., Georgopoulos, S., Bakalakos, A., et al. (2016). Prediction of atrial fibrillation development and progression: current perspectives. *World J. Cardiol.* 8, 267–276. .
22. Karam, B. S., Chavez-Moreno, A., Koh, W., Akar, J. G., and Akar, F. G. (2017). Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 16:120.
23. Guo, Y., Lip, G. Y., and Apostolakis, S. (2012). Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 2263–2270.
24. Yue, L., Xie, J., and Nattel, S. 2011. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 89, 744–753.
25. Hansen, B. J., Zhao, J., and Fedorov, V. V. 2017. Fibrosis and atrial fibrillation: computerized and optical mapping; a view into the human atria at submillimeter resolution. *JACC Clin. Electrophysiol.* 3, 531–546.
26. Roney, C. H., Bayer, J. D., Zahid, S., Meo, M., Boyle, P. M., Trayanova, N. A., et al. 2016. Modelling methodology of atrial fibrosis affects rotor dynamics and electrograms. *Europace* 18, iv146–iv155.
27. Armour, J. A. 2008. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp. Physiol.* 93, 165–176.

28. Mitchell, A. R., Spurrell, P. A., and Sulke, N. 2003. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 146, 902–907.
29. Ajijola, O. A., Yagishita, D., Reddy, N. K., Yamakawa, K., Vaseghi, M., Downs, A. M., et al. 2015. Remodeling of stellate ganglion neurons after spatially targeted myocardial infarction: neuropeptide and morphologic changes. *Heart Rhythm.* 12, 1027–1035.
30. Pokushalov, E., Romanov, A., et al. 2013. Ganglionated plexus ablation vs. linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm* 10, 1280–1286.
31. Katritsis, D. G., Pokushalov, E., et al. 2013. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 2318–2325.
32. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129:837–847.
33. Colilla, S., Crow, A., Petkun, W., Singer, D.E., Simon, T., and Liu, X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 1142–1147.
34. Kannel, W.B. and Benjamin, E.J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008; 92: 17–40.
35. Heeringa, J., van der Kuip, D.A., Hofman, A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006; 27: 949–953.
36. Amponsah, M.K., Benjamin, E.J., and Magnani, J.W. Atrial fibrillation and race—a contemporary review. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013; 7: 1–16.

37. Marcus, G.M., Alonso, A., Peralta, C.A. et al. ; Candidate-Gene Association Resource (CARE) Study. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation*. 2010; 122: 2009–2015.
38. Humphries, K.H., Kerr, C.R., Connolly, S.J. et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*. 2001; 103: 2365–2370.
39. Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, et al. Il Progetto CUORE: 15 anni di attività per la prevenzione e la riduzione del rischio cardiovascolare. *Not Ist Super Sanità* 2013;26(2):3-8.
40. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847.
41. Panizo JG, Perea J, Galan L, et al. The first episode of atrial fibrillation (af): paroxysmal, persistent or uncertain? *Pacing Clin Electrophysiol* , 2011, vol.34 pg.1320 Abstract 30.
42. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149(3):489–496. .
43. Nieuwlaet R, Prins MH, Le Heuzey JY, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1181–1189.
44. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, et al. Atrial fibrillation progression and management: a 5-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm*. 2008;5(11):1501–1507.

45. Braunwald, E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337: 1360–1369.
46. Chiang, C.E. et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 632–639.
47. Maisel, W.H. and Stevenson, L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 2D–8D.
48. Wang, T.J., Larson, M.G., Levy, D. et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 107: 2920–2925.
49. Van den Berg, M.P., Tuinenburg, A.E., Crijns, H.J., Van Gelder, I.C., Gosselink, A.T., and Lie, K.I. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart.* 1997; 77: 309–313.
50. Li, D., Fareh, S., Leung, T.K., and Nattel, S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999; 100: 87–95.
51. Chen, Y.J., Chen, Y.C., Tai, C.T., Yeh, H.I., Lin, C.I., and Chen, S.A. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol.* 2006; 147: 12–22.
52. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, et al. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:468–477..

53. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;84:434–442.
54. Messika-Zeitoun D, et al. Left atrial remodelling in mitral regurgitation: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007;28:1773–1781.
55. De Caterina R, Camm AJ, What is ‘valvular’ atrial fibrillation? A reappraisal *Eur Heart J* 2014;35:3328–3335.
56. Conen, D., Tedrow, U.B., Koplan, B.A., Glynn, R.J., Buring, J.E., and Albert, C.M. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009; 119: 2146–2152.
57. Lau, Y.F., Yiu, K.H., Siu, C.W., and Tse, H.F. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *J Hum Hypertens*. 2012;26: 563–569.
58. Chen, L.Y., Bigger, J.T., Hickey, K.T. et al. Effect of intensive blood pressure lowering on incident atrial fibrillation and P-wave indices in the ACCORD blood pressure trial. *Am J Hypertens*. October 16, 2015.
59. Marott, S.C., Nielsen, S.F., Benn, M., and Nordestgaard, B.G. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1205–1214.
60. Pan, G., Zhou, X., and Zhao, J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2014;32: 184–188.
61. De Sensi, F., De Potter, T., Cresti, A., Severi, S., and Breithardt, G. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015; 5: 364–373.

62. Aksnes, T.A. et al. *Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial)*. *Am J Cardiol*. 2008;101: 634–638.
63. Cariou, B., Charbonnel, B., and Staels, B. *Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment*. *Trends Endocrinol Metab*. 2012; 23: 205–215.
64. Zhou, Y.T., Grayburn, P., Karim, A. et al. *Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 1784–1789.
65. Pelat, M., Verwaerde, P., Merial, C. et al. *Impaired atrial M2-cholinoceptor function in obesity-related hypertension*. *Hypertension*. 1999 ; 34 : 1066–1072.
66. Wang, T.J., Parise, H., Levy, D. et al. *Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation*. *JAMA*. 2004; 292: 2471–2477.
67. Pathak, R.K., Middeldorp, M.E., Meredith, M. et al. *Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: a long-term follow-up study (LEGACY)*. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159–2169.
68. Thanassoulis, G., Massaro, J.M., O'Donnell, C.J. et al. *Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 345–350.
69. Wong, C.X., Ganesan, A.N., and Selvanayagam, J.B. *Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions*. *Eur Heart J*. March 1, 2016.
70. Sengul, C., Cevik, C., Ozveren, O. et al. *Acute alcohol consumption is associated with increased interatrial electromechanical delay in healthy men*. *Cardiol J*. 2011; 18: 682–686.

71. Djoussé, L., Levy, D., Benjamin, E.J. et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 710–713.
72. Larsson, S.C., Drca, N., and Wolk, A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 281–289.
73. Bradley, T.D. and Floras, J.S. Sleep apnea and heart failure, part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003; 107: 1822–1826.
74. Gami, A.S., Pressman, G., Caples, S.M. et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004; 110: 364–367.
75. Kanagala, R., Murali, N.S., Friedman, P.A. et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 107: 2589–2594.
76. Naruse, Y. et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation... *Heart Rhythm.* 2013; 10: 331–337.
77. Fein, A.S., Shvilkin, A., Shah, D. et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 300–305.
78. Providência R, Marijon E, Boveda S, et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014; 114(4): 646-653. .
79. Mitsuma W. et al. Clinical characteristics of hemodialysis patients with atrial fibrillation: the RAKUEN (registry of atrial fibrillation in chronic kidney disease under hemodialysis from Niigata) study. *J Cardiol.* 2016; 68(2): 148-155.

80. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006;19(4):317-322.
81. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(5):579-589.
82. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107-14.
83. O'Neal WT, Sangal K, Zhang Z-M, Soliman EZ. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly. *Clin Cardiol* 2014;37:750-5.
84. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013;127:569-74.
85. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
86. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
87. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
88. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al.: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501. .
89. Lin, H.J., Wolf, P.A., Kelly-Hayes, M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke*. 1996; 27: 1760–1764.
90. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino R, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.

91. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldenstend C, Boysen G: Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098-1100.
92. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al.: Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2001;32:392-398.
93. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
94. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al.: Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
95. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M: Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-975.
96. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158:338–346. .
97. Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S, Lane DA. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM*. 2013; 106:795–802.
98. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1980; 11:35–38.
99. Zito M, Muscari A, Marini E, Di Iorio A, Puddu GM, Abate G. Silent lacunar infarcts in elderly patients with chronic non valvular atrial fibrillation. *Aging (Milano)*. 1996; 8:341–346. .

100. Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2004; 2:1873–1878.
101. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99:3028–35.
102. Verma A, Champagne J, Sapp J, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med* 2013;173:149–56.
103. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* 2011; 124:1982–93.
104. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:721–30.
105. Brown AM, Sease KL, Robey JL, et al. The risk for acute coronary syndrome associated with atrial fibrillation among ED patients with chest pain syndromes. *Am J Emerg Med* 2007;25:523–8.
106. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;30:1411–20.
107. Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines and the ESC Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006;114:e257–354.

108. Potpara TS, et al. A comparison of clinical characteristics and longterm prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Int J Cardiol* 2013;168:4744–9.
109. Oral H, Morady F. How to select patients for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2006;3:615–8.
110. Krahm AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med*. 1996;156(19):2221.
111. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467–77.
112. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755–9.
113. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:991–7.
114. Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2013;108:356.
115. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180–1184. .
116. Chen MC, Chang JP, Liu WH, Yang CH, Chen YL, Tsai TH, et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008;102:861–865.

117. Rudolph V, Andri  RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinke A, Hirsch-Hoffmann B, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med*. 2010;16:470–474.
118. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF- B in the heart: To be or not to be NF- B. *Circ Res*. 2011;108:1122–1132.
119. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, et al. The role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7:438–444. .
120. Pinto A, Tuttolomondo A, Casuccio A, Raimondo DD, Sciacca RD, Arnao V, et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at followup in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Clin Sci*. 2009;116:781–789.
121. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132–140.
122. Bruins P, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: post surgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96: 3542–3548.
123. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, et al. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:612–617.
124. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. *J Immunol*. 1974;112:2135–2147.
125. Volanakis JE, Wirtz KW. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bi-layers. *Nature*. 1979;281:155–157.
126. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in

patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2005;20:45–49.

127. Wu N, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, Tong S, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169:62–72. .

128. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148:462–466.

129. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, Scheinman MM, Kim AM, Badhawar N, et al. Intra and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7:149–154.

130. Dutcher JP, Fisher RI, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five years-year-follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 1997;3:157–62.

131. Rizos I, Tsiodras S, Rigopoulos AG, Dragomanivits S, Kalogeropoulos AS, Papathanasiou S, et al. Interleukin-2 serum levels variations in recent honest atrial fibrillation are related with cardioversion outcome. *Cytokine* 2007;40: 157–64.

132. Hak L, Mysliwska J, Wieckiewicz J, Szyndler K, Siebert J, Rogowski J. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). *J Interferon Citokine Res* 2009;29: 327–32.

133. Liuba I, Ahlmroth H, Jonasson L, Englund A, Jonsson A, Safstrom K, et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10:848–853.

134. Ellinor PT, Low A, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:1346–50.

135. Boekholdt SM, Peters RJ, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 1503–8.
136. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998;394:894–897.
137. Wilbert-Lampen U, Nickel T, et al. (2010) Modified serum profiles of inflammatory and vasoconstrictive factors in patients with emotional stress-induced acute coronary syndrome during World Cup Soccer 2006. *J Am Coll Cardiol* 55: 637–642.
138. Engelhardt E, et al. (1998) Chemokines IL-8, GRO α , MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Am J Pathol* 153: 1849–1860.
139. Fujiki A, Sakamoto T, Nishida K, et al. Relation of Interleukin-6 and C-reactive protein levels to sinus maintenance after pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(3):264–266.
140. Rizos I, Tsiodras S, Rigopoulos AG, et al. Interleukin-2 serum levels variations in recent onset atrial fibrillation are related with cardioversion outcome. *Cytokine*. 2007;40(3):157–164.
141. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99(11): 1544–1548.
142. Arora S, Lang I, Nayyar V, Stachowski E, Ross DL. Atrial fibrillation in a tertiary care multidisciplinary intensive care unit--incidence and risk factors. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35(5):707–13.

143. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009;119(14):1853–66.
144. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J* 2012;33(4):531–7.
145. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J Surg Res* 2006;135(1):68–75.
146. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(10):789–95.
147. Narducci ML, Pelargonio G, Dello Russo A, et al. Role of tissue C-reactive protein in atrial cardiomyocytes of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: pathogenetic implications. *Europace* 2011;13(8):1133–40.
148. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart* 2008;94(2):200–4.
149. Yao SY, Chu JM, Chen KP, Tang M, Fang PH, Wang FZ, Zhang S. Inflammation in lone atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2009;32(2):94–8.
150. Goette A, Arndt M, Rocken C, Staack T, Bechtloff R, Reinhold D, et al. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(1):H264–72.
151. Pellegrino PL, Brunetti ND, Gennaro LD, et al. Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation:

links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset. Intern Emerg Med 2011 Mar 30.

152. Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Relation of Interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2004;93(11):1368–1373.

153. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, et al. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2004;94:805–807.

154. Tousoulis D, Zisimos K, Antoniadou C, et al. Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: the role of left atrium distension. Int J Cardiol 2009;136:258–62.

155. Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation. Rev Esp Cardiol 2011;64:551–3.

156. Hammwöhner M, Ittenson A, Dierkes J, et al. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. Exp Biol Med (Maywood). 2007;232(4):581–589.

157. Fukuchi M, et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1436–144.

158. Almroth H, Högglund N, Boman K, et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation after cardioversion: a randomized placebo controlled multicentre study. Eur Heart J 2009;30:827–33.

159. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. J Am Coll Cardiol. 2002;40:100–104.

160. Choudhury A, Lip GYH. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:282–9.
161. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7): 1926–31.
162. Noris M, Morigi M, Donadelli R, Aiell S, Foppolo M, Todeschini M, Orisio S, Remussi G, Remussi A. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow condition. *Circ Res* 1995;76:536–43.
163. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109–42.
164. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109–42.
165. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. A report of the International Brachial Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–65. .
166. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111–8.
167. Takahashi N, Ishibashi Y, Shimada T, et al. Impaired exercise-induced vasodilatation in chronic atrial fibrillation-role of endothelium-derived nitric oxide. *Circ J* 2002;66:583–8.
168. Minamino T, Kitakaze M, Sato H, Asanuma H, Funaya H, Koretsune Y, Hori M. Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3191–5.

169. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. *Thromb Res*. 2008;122(1):85-90. Epub 2007 Nov 8..
170. A.N. Ganesan, D.P. Chew, T. Hartshorne, et al., The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis, *Eur. Heart J*. 37 (2016) 1591–1602.
171. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
172. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 4;60(22):2263-70. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063. Review.
173. Prage P, Hisham D, Peter T, Nasser L. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1064 –70.
174. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010;64:177 – 183
175. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–1184.
176. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Blann AD, Lip GY. Soluble E-selectin, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and total body nitrate/nitrite product as indices of endothelial damage/dysfunction in paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1253-8. Epub 2007 Sep 21.
177. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell

nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:10417–22.

178. Yoshino S, Yoshikawa A, Hamasaki S, Ishida S, Oketani N, Saihara K, Okui H, Kuwahata S, Fujita S, Ichiki H, Ueya N, Iriki Y, Maenosono R, Miyata M, Tei C. Atrial fibrillation-induced endothelial dysfunction improves after restoration of sinus rhythm. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):1280-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.006. Epub 2012 Dec 24.

179. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *The Rotterdam Study. Stroke* 1997;28:316–321.

180. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, Casaclang-Verzosa G, Abhayaratna WP, Seward JB, Iwasaka T, Tsang TS. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J.* 2007 Aug;28(16):1962-7. Epub 2007 Apr 25.

181. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200.

182. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the ESH and of the ESC. *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357.

183. Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, Smith S, Sperl-Hillen J. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults.* Updated July 2014.

184. Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 47D–50.

185. Ren M, Li X, Hao L, Zhong J. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic

target? *Ann Med.* 2015; 47:316–24.

<https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1042030> PMID:25982799

186. Netea MG, Kullberg BJ, Verschueren I, Van Der Meer JW.

Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice: no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin-1beta. *Eur J Immunol.* 2000; 30:3057–60.

[https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200010\)30:10<3057::AID-IMMU3057>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200010)30:10<3057::AID-IMMU3057>3.0.CO;2-P) PMID:11069090

187. Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. *The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells.* *FEBS Lett.* 2004; 569:156–60.

<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.05.039> PMID:15225625

188. Luan Y, Guo Y, Li S, Yu B, Zhu S, Li S, Li N, Tian Z, Peng C, Cheng J, Li Q, Cui J, Tian Y. *Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease.* *Europace.* 2010; 12:1713–18.

<https://doi.org/10.1093/europace/euq321> PMID:20833691

189. Hak Ł, Myśliwska J, Wieckiewicz J, Szyndler K, Siebert J, Rogowski J. *Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG).* *J Interferon Cytokine Res.* 2009; 29:327–32.

<https://doi.org/10.1089/jir.2008.0082> PMID:19450160

190. Rubin LA, Nelson DL. *The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application.* *Ann Intern Med.* 1990; 113:619–27.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-8-619> PMID:2205142

191. Nattel S. *New ideas about atrial fibrillation 50 years on.* *Nature.*

2002; 415:219–26. <https://doi.org/10.1038/415219a> PMID:11805846

192. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. *Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation.* *Circulation.* 2001; 104:174–80.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.104.2.174> PMID:11447082

193. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF- α in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 116:219–30. <https://doi.org/10.1042/CS20080196> PMID:19118493
194. Rima Elhage. Hans-Gustaf Ljunggren, and Göran K. Hansson. Proatherogenic role of interleukin-18: effects on inflammation and action on vascular cells. *Cardiovasc Res*. 2012; 96:176–80. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs220>
195. Sokolic J, Tokmadzic VS, Knezevic D, Medved I, Vukelic Damjani N, Balen S, Rakic M, Lanca Bastiancic A, Laskarin G. Endothelial dysfunction mediated by interleukin-18 in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Med Hypotheses*. 2017; 104:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.009> PMID:28673582
196. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:725–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.040> PMID:20170808
197. Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Older age and markers of inflammation are strong predictors of clinical events in women with asymptomatic carotid lesions. *Menopause*. 2008; 15:240–47. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31812e6b60> PMID:17917609
198. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I, Ferrara F, Novo S. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17:1–11. <https://doi.org/10.5551/jat.2600> PMID:20032572