پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال پانزدهم، شماره ۲، پی در پی ۷۴، صفحات ۸۳ تا ۸۷
خرداد و تیر ۱۳۸۹

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۵/۲۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۵

مقایسه میزان پروتئین اپلین(Apelin)سرم در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب (Lone AF) با افرادشاهد

دکتر محمد اسدپور پیرانفر[1*]، دکتر امیر حمزه پردال[2]، دکتر مریم افشار[3]، دکتر محمدرضا بیرانوند[1]

۱. دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. استادیار، دانشکده تغذیه و صنایع غذائی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. متخصص داخلی

چکیده

سابقه و هدف: فیبریلاسیون دهلیزی یکی از شایعترین آریتمی‌ها است که در ۱٪ افراد بالای ۶۰ سال و بیش از ۵٪ بیماران بالاتر از ۶۹ سال گزارش شده و عامل خطر مهمی برای سکته مغزی، پیشرفت به سمت نارسایی قلب و افزایش میزان مرگ و میر در بیماران با نارسایی قلبی است. اپلین یک پروتئین موثر بر عروق با کارکرد گشادکنندگی عروق وابسته به اندوتلیوم، اینوتروپ مثبت، کاهنده پس‌بار و پیش‌باربطنی، افزایش دهنده قدرت انقباضی قلب است. سطح پلاسمایی اپلین راهنمای عملی در ارزیابی شدت نارسایی قلب و پیشگویی‌کننده در آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب است.

مواد و روش‌ها: در یک بررسی مورد شاهدی، ۲۶ بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب و ۲۷ شاهد سالم وارد مطالعه شدند. از بیماران و گروه شاهد، ۳ میلی‌لیترخون وریدی سیتراته اخذ و به آزمایشگاه پژوهشکده تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارسال گردید. پس از سانتریفوژ کردن و جدا نمودن پلاسما، در برودت ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری و پس از پایان نمونه‌گیری‌ها، غلظت پلاسمایی اپلین به روش الایزا اندازه‌گیری شد. در این پژوهش بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، نارسایی قلب،کاردیومیوپاتی، بیماری دریچه‌ای و روماتیسمی قلب، پر فشاری خون و پرکاری تیروئید از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها: در گروه بیمار ۱۷ مرد و ۹ زن و درگروه شاهد ۱۶ مرد و ۱۱ زن حضور داشتند. میانگین سنی در گروه بیمار و شاهد به‌ترتیب ۱۲/۴±۵۳/۱ و ۸/۳±۵۱/۸ سال بود. میانگین سطح پلاسمایی اپلین در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌دار نشان نداد. میزان پلاسمایی اپلین در بیماران مسن‌تر از ۶۰ سال در مقایسه با سنین کمتر و مساوی ۶۰ سال، بطور معنی‌داری پائینتر بود ولی در گروه بیمار و شاهد، در سنین بالاتر از ۶۰ سال در مقایسه با سن کمتر و مساوی۶۰ سال تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین سطح پلاسمایی اپلین در گروه بیمار و شاهد در مردان در مقایسه با زنان تفاوتی نداشت.

نتیجه‌گیری: میزان پلاسمایی اپلین در گروه بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب زیر ۶۰ سال در مقایسه با گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری نداشت ولی در گروه بیماران بالای ۶۰ سال کاهش نشان داد. به نظر نمی‌رسد تعیین میزان اپلین در سنین زیر ۶۰ سال در این گروه از بیماران عامل تمایزی باشد. لذا نمی‌توان از آن به عنوان یک عامل نشان‌دهنده خطر یا هشداردهنده استفاده کرد.

واژگان کلیدی: اپلین، فیبریلاسیون دهلیزی، بیماری ساختاری قلب.

مقدمه

فیبریلاسیون دهلیزی (arterial fibrillation=AF) یکی از شایعترین آریتمی‌ها است که در۱٪ افراد بالای ۶۰ سال و بیش از ۵٪ بیماران بالاتر از ۶۹ سال یافت می‌شود. شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در افراد با بیماری قلبی عروقی در سن بالای ۶۵ سال، ۹/۱٪ و در افراد با بیماری تحت بالینی قلبی عروقی، ۴/۶٪ است (۱).

بر اساس تقسیم‌بندی ACC/AHA/European Society، فیبریلاسیون دهلیزی شامل انواع: حمله‌ای (paroxysmal)، پابرجا (persistent)، دائمی (permanent)

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محمد اسدپور پیرانفر؛ تهران، اوین، خیابان تابناک، بیمارستان آیت ا... طالقانی، بخش قلب و عروق؛
پست الکترونیک: drpiranfar@yahoo.com

و بـدون علـت (lone AF) اسـت. lone AF، فیبریلاسـیون دهلیزی است که همراه بیماری ساختاری قلـب نبـوده و خـود ممکن اسـت بصـورت حملـه‌ای، پابرجـا یـا دائمـی باشـد (۱). فیبریلاسیون دهلیزی دائمی و پابرجا عامل خطر مهمـی بـرای سکته مغزی و نیز عامل خطر مستقل برای پیشرفت به سـمت نارسایی قلبـی و افـزایش میـزان مـرگ و میـر در بیمـاران بـا نارسایی قلبی است (۱،۲).

نارسایی احتقانی قلب، بیماری دریچه‌ای قلـب، سـکته مغـزی، بزرگی دهلیز چپ، اختلال عملکرد دریچـه آئـورت و میتـرال، افزایش فشار خـون شـریانی و سـن بطـور مسـتقل بـا شـیوع فیبریلاسیون دهلیزی ارتباط دارند (۱). اپلین (Apelin) یـک پروتئین موثر بر عروق اسـت کـه عملکردهـای قلبـی عروقـی (سیستم APJ) نظیر گشادکنندگی عروق وابسته به اندوتلیوم، تنگ کنندگی عروق با اثر و عملکـرد مسـتقیم روی سـلولهای عضلانی صاف و افـزایش قـدرت انقباضـی قلـب (اینوتروپیـک مثبت) دارد (۳،۴). در حیوانـات اثـر دیورتیـک (۲) و کـاهش فشار خون نیز دارد (۵) و در زمان جنینـی یـک فـاکتور قـوی آنژیوژنیـک اسـت کـه بـرای رشـد عـروق نرمـال در Frag emberyo لازم است (۶). اپلین اثر وازودیلاتاسیون وابسته بـه آندوتلین نیز دارد ولی خیلی از اثرات دیگر اپلین هنوز شناخته نشده‌اند (۷).

اخیراً گزارشات زیـادی دربـاره اپلـین و نارسـایی قلبـی ارائـه گردیده است که نشان دهنده کاهش سطح پلاسمایی اپلین در بیماران با نارسایی قلب است (۱،۲). همچنین گزارشـی مبنـی بر کاهش سـطح پلاسـمایی اپلـین در فیبریلاسـیون دهلیـزی بدون بیماری ساختاری قلب ارائه گردیـده اسـت (۱). کـاهش سطح پلاسمایی اپلـین یـک فـاکتور مهـم پیشـگوئی‌کننـده و درمانی در بیماران با نارسایی قلب است. با درمان نارسایی قلب و نیز استفاده از CRT افزایش سطح پلاسمائی اپلین کـه یـک عامل اینـوتروپ اسـت، ملاحظـه شـده اسـت (۸). اگـر سـطح پلاسمایی اپلین در بیمـاران بـا فیبریلاسـیون دهلیـزی بـدون بیماری ساختاری قلب نیز کاهش یابد، این پروتئین به عنـوان یک نشانگر بیولوژیک از وضعیت قلب در ارزیابی پیش‌آگهـی و نیز احتمال بروز نارسایی قلبی در گروه خاصی از بیماران مبتلا به lone AF، به شمار خواهد رفت.

این مطالعه با هدف مقایسـه میـزان پـروتئین اپلـین سـرم در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب و افراد شاهد در مراجعه‌کنندگان به بیمارستان آیت ا... طالقـانی تهران انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد-شاهدی ۲۶ بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بی‌علت (lone AF) و ۲۷ فرد بدون فیبریلاسیون دهلیزی که از لحاظ سن و جنس همانند بیماران بودند از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان طالقانی بر اساس معیار طبقه‌بندی استاندارد بیماریها و داده‌های ثبت شده در پرونده بیماران از جمله اطلاعات درباره ECG که توسط متخصص قلب تائید شده باشد، انتخاب شدند. هر دو گروه کنترل و lone AF دارای وضعیت پایدار همودینامیک بودند. همه بیماران اکوکاردیوگرافی شدند و در هر دو گروه بر اساس نوار قلب، اکوکاردیوگرافی، تست ورزش یا اسکن تالیوم قلب و حتی در مواردی با آنژیوگرافی و نیز انجام تستهای عملکرد تیروئید بیماریهای قلبی از جمله بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی، بیماریهای دریچه‌ای قلب، بیماری روماتیسمی قلب، کاردیومیوپاتی، پرفشاری خون شریانی و پرکاری تیروئید رد شد و تشخیص فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب (lone AF) برای گروه بیمار و سلامت کامل قلبی برای گروه شاهد تائید شد.

با هماهنگی بخش قلب بیمارستان طالقانی پس از پرکردن فرم رضایتنامه توسط بیماران و شاهدان از هر کدام از آنها به میزان 5^{cc} خون سیاهرگی گرفته شد و به آزمایشگاه پژوهشکده غدد درون‌ریز فرستاده شد. پس از سانتریفیوژ کردن و جدا نمودن پلاسما، نمونه‌ها در فریزر ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد و پس از پایان گرفتن نمونه‌گیری، اپلین بوسیله کیت شرکت phoenix pharmaceuticals به روش الایزا اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل نتایج با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (Version 15) صورت گرفت. در تجزیه و تحلیل آماری از تستهای Mann-Whitney و کای‌دو استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در این پژوهش ۵۳ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۲۶ نفر بیمار و ۲۷ نفر شاهد بودند. در گروه بیمار ۱۷ مرد (۶۵/۴٪) و ۹ زن (۳۴/۶٪) و در گروه شاهد ۱۶ مرد (۵۵/۶٪) و ۱۱ زن (۴۴/۴٪) بودند. میانگین سنی در گروه بیمار، ۱۲/۴±۵۳/۱ سال و در گروه شاهد ۸/۳±۵۱/۸ سـال بود. اختلاف دو گروه از نظر سن و جنس معنی‌دار نبود.

میانگین سطح پلاسمایی اپلین در گروه بیمار ۱/۰۱ng/ml±۱/۵۸ بود که در مقایسه با گروه شاهد با

میانگین سطح پلاسمایی اپلین ۱/۳۱±۰/۵۶ng/ml تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

میانگین سطح پلاسمایی اپلین در بیماران با سن بالاتر از ۶۰ سال در مقایسه با بیماران با سن کمتر و مساوی ۶۰ سال به طور معنی‌داری پائینتر بود (به‌ترتیب ۱/۰۱±۰/۵۶ng/ml در مقایسه با ۱/۸۸±۱/۰۷ng/ml، p<۰/۰۱۲). میانگین سطح پلاسمایی اپلین در افراد بالاتر از ۶۰ سال در گروه بیمار ۱/۰۱±۰/۵۶ng/ml و در گروه شاهد ۱/۴۱±۰/۹۳ng/ml بود. این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

در کل افراد مورد مطالعه، مقایسه میانگین سطح پلاسمایی اپلین در افراد بالاتر از ۶۰ سال در مقایسه با افراد کمتر و مساوی ۶۰ سال تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (به‌ترتیب ۱/۱۳±۰/۶۸ng/ml در برابر ۱/۵۴±۰/۸۴ng/ml).

اختلاف میانگین سطح پلاسمایی اپلین در گروه بیمار، در مردان ۱/۸۰±۱/۱۲ng/ml و در زنان ۱/۱۶±۰/۶۳ng/ml بود که اختلاف موجود معنی‌دار نبود. میانگین سطح پلاسمایی اپلین در گروه شاهد، در دو جنس مرد و زن تفاوت معنی‌داری نداشت (به‌ترتیب ۱/۲۵±۰/۵۹ng/ml و ۱/۳۸±۰/۵۳ng/ml).

درکل افراد مورد مطالعه، شامل شاهد و بیمار، مقایسه میانگین سطح پلاسمایی اپلین در جنس مذکر با جنس مونث، تفاوت معنی‌داری نشان نداد (به‌ترتیب ۱/۵۳±۰/۹۳ng/ml در برابر ۱/۲۸±۰/۵۷ng/ml).

بحث

فیبریلاسیون دهلیزی یکی از آریتمی‌های شایع است. به طور معمول، طبق معیارهای فرامینگهام، شانس پیشرفت فیبریلاسیون دهلیزی در طی دو دهه، در افراد بالای ۳۰ سال ۲٪ است. در زنان و مردان بالای ۶۵ سال، شیوع آن ۹/۱٪ در بیماران با سابقه قلبی عروقی و در افراد با بیماری تحت بالینی قلب و عروق ۴/۶٪ است (۱). شیوع ریتم AF در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و آنهایی که بیماری روماتیسمی قلب دارند بسیار بالا است. در تنگی خالص دریچه میترال، ۲۹٪ و در نارسایی دریچه میترال ۱۶٪ ولی در بیماریهای دریچه آئورت ۱٪ است (۹).

فیبریلاسیون دهلیزی عامل خطر مهمی برای سکته مغزی و پیشرفت به سمت نارسایی قلب است به طوری‌که بیش از یک سوم آنها در عرض ۱۰ سال دچار نارسایی احتقانی قلب (CHF) می‌شوند (۱،۲). شیوع نارسایی قلب در فیبریلاسیون دهلیزی، ۳/۳٪ در سال است (۱). همراهی فیبریلاسیون دهلیزی سبب افزایش میزان مرگ و میر در بیماران با نارسایی قلب می‌گردد (۲). ریتم AF بطور قابل ملاحظه با افزایش مرگ و میر همراه است و در زنان موجب کاهش مزیت زنان (female advantage) در بقا می‌شود به طوریکه در هر دو جنس مرگ و میر را از ۱/۵ تا ۲ برابر افزایش می‌دهد (۱۴-۱۰). در مطالعه Kopecky و همکاران شیوع عوارض قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به lone AF زیر ۶۰ سال قابل توجه نبود و در مدت ۱۵ سال شیوع سکته مغزی ۱/۳٪ و انفارکتوس قلبی با داشتن کرونر نرمال نیز ۱/۳٪ بود (۱۵). اپلین، به عنوان یک لیگاند برای گیرنده همراه با پروتئین- G، APJ، نخستین بار توسط Tatemoto در سال ۱۹۹۸ از معده گاو جدا شد. این پروتئین بصورت یک پری‌پروپروتئین ۷۷ آمینواسید ترشح می‌شود. mPNA اپلین و APJ به میزان زیادی در سامانه قلبی عروقی در انسان و رت بیان می‌شود و همانندیهای زیادی با ردیف آمینواسیدی و گستره گیرنده آنژیوتانسینوژن و آنژیوتانسین II گونه I (AT_1) دارد. اپلین سبب کاهش فشار خون (با ساز و کار وابسته به نیتریک اکساید) و افزایش دفع آب (دیورز) با مهار کارکرد و آزادشدن وازوپرسین (ADH) می‌شود (۲) و نیز دارای کارکردهای قلبی عروقی گوناگون از جمله کارکرد گشادکنندگی عروق وابسته به اندوتلیوم، کارکرد اینوتروپ مثبت، کاهش پس‌بار و پیش‌بار بطنی و افزایش قدرت انقباضی قلب است (۱۶،۳،۴). اگرچه اکوکاردیوگرافی یک استاندارد تشخیصی جهت اختلال عملکرد بطن چپ است، ولی اندازه‌گیری سطح پلاسمایی اپلین یک وسیله مفید برای ارزیابی اختلال عملکرد بطن چپ و نارسایی قلب به‌شمار می‌رود، به‌طوری‌که سطح آن در بیماران با نارسایی قلبی مزمن کاهش می‌یابد (۱۷،۲).

در فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب، اصولاً نارسایی قلب و بیماری ساختاری قلب وجود ندارد ولی سن بالای ۶۰ سال و عمدتاً بالای ۷۵ سال یک فاکتور خطر محسوب می‌شود. تصمیم‌گیری جهت درمان ضد انعقادی در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب براساس سن است.

حال این مسأله مطرح است که در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب، غیر از عامل سن، آیا عوامل دیگری نیز دخیل هستند یا خیر؟ و اینکه اگر این بیماران با کاهش اپلین همراه باشند، آیا باید روش درمانی متفاوتی را اتخاذ کرد؟

یافته‌های این پژوهش بیانگر آن است که سطح پلاسمایی اپلین در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب در مقایسه با گروه شاهد تفاوتی ندارد و این

یافته با تنها تحقیقی که در مورد ارتباط سطح پلاسمایی اپلین با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب توسط Patrick و همکاران در سال ۲۰۰۶ انجام شد، همخوانی ندارد (۱).

دراین پژوهش سطح پلاسمایی اپلین در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب در سنین بالاتر از ۶۰ سال در مقایسه با بیماران با سن کمتر از ۶۰ سال به طور معنی‌داری پایینتر بود ولی سطح پلاسمایی اپلین در این بیماران از نظر جنس تفاوتی نشان نداد. باتوجه به این نتایج می‌توان گفت که سطح پلاسمایی اپلین مستقل از فاکتور جنس بوده ولی سن یک فاکتور مهم در بیماران است. برای مقایسه سطح پلاسمایی اپلین در سنین بالای ۶۰ سال، نمونه به حدکافی وجودنداشت، به طوری که بیماران بالای ۷۵ سال از مطالعه حذف شده بودند. برای قضاوت بهتر در مورد عامل سن به عنوان فاکتور خطر، نیاز به نمونه‌گیری بیشتر و مقایسه دقیقتر در گروههای سنی بالای ۶۰ سال و نیز بالاتر از ۷۵ سال نسبت به سنین کمتر از ۶۰ سال است.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش سطح پلاسمایی اپلین در کل گروه بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ولی در گروه بیماران با افزایش سن سطح پلاسمایی اپلین کاهش نشان داد. به نظر نمی‌رسد تعیین میزان اپلین در سنین زیر ۶۰ سال در این گروه از بیماران عامل تمایزی باشد و لذا نمی‌توان از آن به عنوان یک عامل نشان‌دهنده خطر یا هشداردهنده استفاده نمود. ولی با توجه به اینکه تعداد نمونه‌های این پژوهش محدود است، بررسیهای بیشتری در این زمینه توصیه می‌شود. با این حال کاهش معنی‌دار اپلین در گروه بیماران بالای ۶۰ سال در مقایسه با گروه بیماران زیر ۶۰ سال یافته‌ای است که می‌تواند در تصمیم‌گیری برای درمان مناسب بیماران قابل توجه باشد.

REFERENCES

1. Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced Apelin levels in lone atrial fibrillation. Eur Heart J 2006;27(2):222-226.
2. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O. Circulating cardiac levels of Apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. Biochem Biophys Res Commun. 2003;308(3):480-5.
3. Sheikh AY, Chun HJ, Glassford AJ, Kundu RK, Kutschka I, Ardigo D, et al. In vivo genetic profiling and cellular localization of Apelin reveals a hypoxia – sensitive, endothelial–centered pathway activated in ischemic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(1):H88-98.
4. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashely EA. Plasma concentrations of the novel peptide Apelin are decreased in patient with chronic heart failure. Eur J Heart Failure. 2006;8(4):355-60.
5. Lee LK, Geoge SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the Apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. Trends Pharmacol Sci. 2006;27(4):190-4.
6. CoxCM, D'Agostino SL, Miller MK. Apelin, the legand for the endothelial G–protein–couples receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. Dev Biol. 2006;296(1):177 –89.
7. Falco–Pires I, Leite–Moreira AF. Apelin: a novel neuro-hurmonal modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. Rev Port Cardiol. 2005;24(10):1263-76.
8. Francia P, Salvati A, Ballac E, Depaolis P. Cardiac resynchronization therapy increase plasma levels of the endogenous inotrop Apelin. Eur J Heart Failure. 2007;9(3):306-9.
9. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic heart disease. Am J Cardiol. 1998;77:96-99.
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino Rs. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98:946-52.
11. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998;32:695-703.
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in population based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271:840-4.

13. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation. 1993;87(6 Suppl):VI102-10.

14. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. N Engl J Med. 1982;306(17):1018-22.

15. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone AF. A population based study over three decades. N Engl J Med. 1987;317(11):669-74.

16. Japp AG, Newby DE. The Apelin–APJ system in heart failure pathophysiologic relevance and therapeutic potential. Biochem Pharmacol. 2008;75(10):1882-92.

17. Goetoze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, Videback R, Andersen CB. Apelin: a new plasma marker for cardiopulmomary disease. Regul Pept. 2006;133(1-3):134-8.