

Apelina w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych — aktualny stan wiedzy

Apelin in pathogenesis of cardiovascular diseases — actual state of knowledge

Summary

Apelin is a new cytokine with proven functions in the cardiovascular system. It is derived from a single gene and has several isoforms that differ in polypeptide chain length and biological activity. In its biological effect participates APJ-receptor. Apelin shows structural similarity to the RAS. The highest concentrations of apelin mRNA and its receptor was observed in the endocardium and the endothelium of smooth muscle cells of blood vessels, which facts relate to its inotropic positive action and hypotensive effect. The positive role of apelin in the early stages of cardiac failure is emphasized. Furthermore, the negative correlation between its concentration and the value of systolic blood pressure in patients with essential arterial hypertension, gained attention. Its participation in coronary artery disease is also called on. Moreover apelin affects endothelial cell proliferation and vascular formation. Apelin also plays the role in carbohydrates utilization by reducing insulin resistance and improving glucose tolerance in the early stage of development of type 2 diabetes. Due to its participation in modification of insulin action, the effect of apelin is being compared to the role of adipocytokines associated with the pathogenesis of obesity and insulin resistance, such as, visfatin, adiponectin, leptin, resistin, and TNF- α . Apelin also influences the secretion of several hormones and it is a marker of endocrine cells in the gastrointestinal tract. More elaborated knowledge of the mechanism of apelin action in the human and its function in various systems, requires further research that may contribute to the de-

velopment of therapeutic effects, especially in cardiovascular diseases.

key words: apelin, heart failure, arterial hypertension, obesity, type 2 diabetes

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 6, pages 417–421.

Wstęp

Apelina została po raz pierwszy wyizolowana w 1998 roku z komórek nabłonka gruczołowego żołądka wołu, jako endogenne ligand wcześniej zidentyfikowanego receptora APJ związanego z białkiem G (*orphan receptor*) [1–4]. Apelina jest białkiem posiadającym kilka izoform w zależności od długości łańcucha polipeptydowego. Wyróżnia się izoformy endogenne: apelinę-13, apelinę-16, apelinę-17, apelinę-36 oraz, zsyntetyzowaną egzogennie, apelinę-12. Krótsze izoformy tego peptydu nie posiadają aktywności biologicznej. Apelina-36 występuje jako prekursor z ograniczoną aktywnością biologiczną, który na drodze modyfikacji potranslacyjnej jest przekształcany do bardziej aktywnych, krótszych izoform, głównie apeliny-13 i apeliny-17 [5–8]. Izofomy apeliny różnią się nie tylko siłą, lecz również czasem działania, który jest zależny od czasu trwania internalizacji receptora APJ, do której dochodzi po połączeniu się jego 7-częściowego fragmentu przezbłonowego z C-końcem peptydu. Podstawiając przy C-końcu peptydu alaninę w miejsce fenyloalaniny, pozbawia się apelinę zdolności wiązania z receptorem i tym samym hamuje jej aktywność biologiczną [9]. Dłuższy czas trwania internalizacji receptora po połączeniu z substratem i tym samym

Adres do korespondencji: lek. Agata Strażyńska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego UM w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854–93–77
e-mail: agatas@plusnet.pl



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

dłuższy czas aktywności peptydu obserwowano w przypadku apelin-36, a krótszy w przypadku apelin-13 [6, 10]. Wykazano, że sukcesywna delecja N-końcowych aminokwasów, czemu odpowiada malejąca długość łańcucha polipeptydowego poszczególnych izoform apeliny, przyspiesza dysocjację substratu od receptora, redukuje czas trwania internalizacji i związany z nią czas działania substancji [7]. Apelina jest kodowana przez gen o znacznym stopniu konserwatywności między gatunkami, zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 10 [1]. Gen dla receptora APJ został zidentyfikowany na krótkim ramieniu chromosomu 11 [11]. Pod względem struktury i ekspresji tkankowej apelina przypomina angiotensynogen. Receptor APJ jest podobny do receptora AT-1 dla angiotensyny II i posiada 30% identycznych z nim reszt aminokwasowych, w tym 54% w rejonie przezbłonowym [12, 13]. Apelina, podobnie jak angiotensyna I i II, stanowi substrat dla karboksydazy ACE2, która, odcinając jej C-końcową resztę fenyloalaninową, przekształca ją do formy nieaktywnej [14]. Zarówno mRNA apeliny, jak i jej receptor zidentyfikowano w większości tkanek ustroju, głównie we wsierdzu oraz w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych dużego i małego kalibru, między innymi w aorcie i tętnicach wieńcowych, co — tak jak podobieństwo strukturalne tych związków do elementów układu RAA — może sugerować ich udział w regulacji układu sercowo-naczyniowego [15–17].

Apelina a układ sercowo-naczyniowy

W badaniach podkreśla się rolę apeliny w zwiększeniu kurczliwości mięśnia sercowego i obniżaniu ciśnienia tętniczego [15]. Jej pozytywny wpływ na siłę skurczu mięśnia sercowego, wynikający z indukowania wzrostu wrażliwości wewnątrzkomórkowego aparatu kurczącego na jony Ca^{++} (aktywacja fosfolipazy C i kinazy białkowej C powodująca wzrost wymiany Na^+/H^+ w sarkolemie, tym samym wewnątrzkomórkową alkalizację, wzrost stężenia Na^+ w komórce i następową aktywację pompy Na^+/Ca^{++}), zaobserwowano w kilku badaniach [1, 6, 12, 13, 17–19]. Również w takich, w których apelinę uważa się za jedną z najsilniejszych endogennych substancji o działaniu inotropowym dodatnim, określając siłę jej działania jako zbliżoną do działania izoprenaliny [13, 20]. W badaniach podkreśla się także brak wpływu apeliny na masę mięśnia sercowego i jego przerost, do którego często dochodzi w wyniku aktywności substancji o podobnym profilu działania [13, 21]. Powyższe protekcyjne działanie na układ

sercowo-naczyniowy tłumaczy się równoczesnym wpływem apeliny na zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego mięśnia sercowego na drodze działania wazodylatacyjnego. Pośrednicząc w fosforylacji i aktywacji syntazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*), apelina wpływa na wzrost syntezy i uwalniania NO z komórek śródbłonka, co z kolei aktywuje cyklazę guanylową, powoduje wzrost cGMP i rozkurcz komórek mięśni gładkich naczyń [12, 22–24]. Przy upośledzonej funkcji śródbłonka lub blokadzie syntazy NO przeważa działanie wazokonstrykcyjne apeliny związane z bezpośrednim wpływem na komórki mięśni gładkich naczyń (aktywacja fosfolipazy C i kinazy białkowej C) [23, 25]. Podobny efekt obserwowano po zastosowaniu indometacyny, co z kolei wskazuje na udział prostanoidów, a nie NO, w wazodylatacji wywołanej przy udziale apeliny [20]. Efekt wazokonstrykcyjny wynikający z dominacji działania angiotensyny II w układzie naczyniowym obserwuje się również w przypadku blokady receptora APJ [11]. Szczegółowe wyjaśnienie mechanizmu działania endokrynnego apeliny w układzie sercowo-naczyniowym wymaga jednak dalszych badań. Poza tą formą oddziaływania na układ krążenia, hipotensyjny efekt apeliny wywołany jest także na drodze autokrynej w neuronach podwzgórza, gdzie peptyd ten hamuje uwalnianie wazopresyny z jąder nadwzrostkowych, zmniejszając tym samym resorpcję zwrotną sodu i wody w części dalszej kanalików nerkowych i powodując nasilenie natriurezy [6]. Niższe stężenie apeliny zaobserwowano u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, gdzie, niezależnie od zaawansowania choroby [13, 26], korelowało ono dodatnio z funkcją lewej komory serca (*strain*, SRe, E/E') i ujemnie z wartością skurczowego ciśnienia tętniczego [27].

Poza oceną wpływu apeliny na wartość ciśnienia tętniczego, badano również jej wpływ na siłę skurczu mięśnia sercowego w niewydolności tego narządu. W badaniach wykazano wzrost stężenia apeliny w surowicy krwi w początkowych stadiach choroby (NYHA I i II). W zaawansowanej niewydolności serca obserwowano natomiast spadek stężenia apeliny [23]. Postuluje się istnienie związku między progresją niewydolności serca a niskim stężeniem apeliny, które może wynikać ze zmniejszenia jej syntezy wraz ze stopniem uszkodzenia śródbłonka. Brak dodatniego efektu inotropowego apeliny w zaawansowanej niewydolności serca próbuje się również tłumaczyć zjawiskiem *down-regulation* receptora APJ [24]. W niewydolności serca rozwijającej się na tle kardiomiopatii rozstrzeniowej zanotowano 3-krotny wzrost stężenia apeliny i aż 5-krotny wzrost stężenia tego białka w niewydolności serca o podłożu cho-

roby niedokrwiennej [19, 28]. Wyniki przeprowadzonych badań na modelach zwierzęcych sugerują także ochronny wpływ apeliny na mięsień sercowy w trakcie zawału serca [29]. Jednak w niektórych badaniach w populacji pacjentów z ostrym STEMI wykazano znaczny spadek stężenia apeliny w surowicy krwi we wczesnej fazie zawału (pierwsze 5 dni), zwłaszcza u pacjentów z pierwszym epizodem wieńcowym. Co więcej, istotny spadek apelinemii w tym okresie wiąże się z gorszą prognozą i większym ryzykiem wystąpienia ponownego epizodu sercowo-naczyniowego w ciągu najbliższego roku [30, 31]. Dotychczas jednak nie wykazano związku apeliny z jakimkolwiek parametrem oceniającym funkcję lewej komory (*strain*, *peak systolic strain rate*, *peak early diastolic strain rate*, SRe, tkankowa prędkość fali E, napływ mitralny i wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego, E/E') u pacjentów po przebytym zawale serca [31, 32]. Ujemną korelację między stężeniem apeliny a NT-proBNP zauważono natomiast w izolowanym migotaniu przedsionków [33]. W przyszłości apelina jako potencjalny marker obecności czy zaawansowania chorób układu sercowo-naczyniowego mogłaby usprawnić diagnostykę i leczenie zarówno niewydolności serca, jak i nadciśnienia tętniczego. Związek apeliny z układem naczyniowym wyraża się także przez jej udział w procesie angiogenezy, gdzie podkreśla się rolę zjawiska *up-regulation* receptora APJ. W badaniach eksperymentalnych zwrócono uwagę na wzrost stężenia receptora APJ w śródbłonku naczyń embrionu myszy, jak i na silną stymulację proliferacji komórek śródbłonka w hodowlanych ludzkich żyłach pępowinowych przez apelinę-13, przy udziale kinazy fosfatydyloinozytolu i kinazy białkowej C [34].

Apelina a gospodarka węglowodanowa

Poza rolę, jaką apelina odgrywa w układzie krążenia, podkreśla się także jej wpływ na gospodarkę węglowodanową. Apelina obniża stężenie glukozy w surowicy, zwiększając jej wchłanianie i zużycie przez komórki mięśni (aktywacja AMP-kinazy) i tkanki tłuszczowej. Stężenie apeliny wzrasta wraz ze wzrostem stężenia insuliny po spożyciu pokarmu (wykazano wzrost jej stężenia w surowicy po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia glukozą), natomiast głód hamuje sekrecję tego peptydu [35]. Insulina, wpływając bezpośrednio na ekspresję genu dla apeliny, stymuluje jej syntezę i wydzielanie do krwiobiegu i odwrotnie — apelina hamuje sekrecję insuliny [36]. Stężenie apeliny dodatnio koreluje ze

stężeniem insuliny na czczo, wskaźnikiem HOMA oraz wskaźnikiem masy ciała [37]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że apelina zwiększa tolerancję glukozy i jej utylizację w otyłości i związanej z nią insulinooporności [37]. Zaobserwowano także, że zmniejsza ona insulinooporność w początkowych stadiach rozwoju cukrzycy typu 2. Na podstawie przeprowadzonych badań nad związkiem apelinemii i insulinemii u osób z cukrzycą typu 2 i otyłością postawiono również hipotezę o prawdopodobnym narastaniu zjawiska apelinoooporności wraz z narastaniem insulinooporności w przebiegu cukrzycy typu 2, na co wskazuje brak wspomnianego wyżej pozytywnego efektu poprawiającego tolerancję glukozy i działanie insuliny u osób w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [35]. Ze względu na rolę w modyfikacji działania insuliny apelinę przyrównuje się do innych cytokin, takich jak wisfatyna, adiponektyna, leptyna czy rezystyna. Podkreśla się także synergizm w działaniu TNF- α i apelina u osób z otyłością i następczą insulinoopornością [35, 38]. Sugeruje się przy tym, że nadprodukcja apeliny w otyłości może stanowić mechanizm obronny przed pojawieniem się związanych patogenetycznie z otyłością: cukrzycy typu 2 czy innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego [35].

Inne postulowane działania apeliny

Rola apeliny w układzie wewnątrzwydzielniczym poza wpływem na wydzielanie insuliny oraz wazopresyny wyraża się także przez jej wpływ na wzrost uwalniania kortykoliberyny z podwzgórza, hormonu adrenokortykotropowego z przedniego płata przysadki i kortykosteronu z nadnerczy oraz przez jej udział w hamowaniu sekrecji prolaktyny, tyreotropiny oraz gonadotropin [39]. Poza tym wykazano również jej wpływ na wzrost uwalniania oksytocyny z jąder przykomorowych podwzgórza oraz zaobserwowano wzrost jej stężenia w gruczole piersiowym wraz z czasem trwania ciąży, ze szczytem przy porodzie i spadkiem wraz z laktacją [2, 3]. Ponadto apelinę uważa się za marker komórek endokrynnych w przewodzie pokarmowym, gdyż jest ona wydzielana przez komórki produkujące chromograninę A [10]. Określenie jej dokładnej roli w układzie wewnątrzwydzielniczym wymaga dalszych badań.

Wnioski

Apelina i jej receptor ze względu na rolę, jaką odgrywają w układzie sercowo-naczyniowym, mogą stać się w przyszłości potencjalnym celem działań

terapeutycznych w niewydolności serca i nadciśnieniu tętniczym. Poznanie mechanizmu działania apeliny, zarówno w fizjologii, jak i w stanach patologicznych, wymaga dalszych badań. Ze względu na związek apeliny z insulinoopornością, otyłością i cukrzycą typu 2 wydaje się też zasadne podjęcie próby dokładnego określenia jej roli w patogenezie tych schorzeń.

Streszczenie

Apelina jest nową cytokiną o udowodnionej funkcji w wielu układach biologicznych, a szczególnie w układzie krążenia. Wywodzi się z jednego genu i posiada kilka izoform, które różnią się długością łańcucha polipeptydowego i aktywnością biologiczną. Apelina wywiera efekt biologiczny przy udziale receptora APJ. Wykazuje strukturalne podobieństwo do układu RAA. Największe stężenia mRNA apeliny i jej receptora zaobserwowano we wsierdzu oraz w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co wiąże się z jej działaniem inotropowym dodatnim i hipotensyjnym. Podkreśla się pozytywną rolę apeliny w początkowych stadiach niewydolności mięśnia sercowego. Zwraca się uwagę na jej ujemną korelację z wartością skurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Postuluje się również jej udział w chorobie niedokrwiennej serca. Ponadto apelina wpływa na proliferację komórek śródbłonka i formację naczyń. Rola apeliny w gospodarce węglowodanowej polega na zmniejszaniu insulinooporności i poprawie tolerancji glukozy w początkowym etapie rozwoju cukrzycy typu 2. Ze względu na udział apeliny w modyfikacji działania insuliny porównuje się jej rolę do roli adipocytokin związanych z patogenezą otyłości i insulinooporności, takich jak: wisfatyna, adiponektyna, leptyna, rezystyna, a także TNF- α . Apelina wpływa również na sekrecję wielu hormonów oraz jest markerem komórek endokrynych w przewodzie pokarmowym. Dokładne poznanie mechanizmu jej działania w organizmie człowieka i funkcji w poszczególnych układach wymaga dalszych badań, które mogą przyczynić się do rozwoju działań terapeutycznych, szczególnie w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

słowa kluczowe: apelina, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca typu 2
Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 6, strony 417–421.

Piśmiennictwo

- Lee D.K., Cheng R., Nguyen T. i wsp. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochemistry* 2000; 74 (1): 34–41.
- Kawamata Y., Habata Y., Fukusumi S. i wsp. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim. Biophys. Acta* 2001; 1538: 162–171.
- Habata Y., Fujii R., Hosoya M. i wsp. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim. Biophys. Acta* 1999; 1452: 25–35.
- Hosoya M., Kawamata Y., Fukusumi S. i wsp. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (28): 21 061–21 067.
- Kotwica T., Kosmala W. Rola apeliny w fizjologii i chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2008; 10 (1): 55–58.
- Reaux A., De Mota N., Skultetyova I. i wsp. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J. Neurochem.* 2001; 77 (4): 1085–1096.
- Messari S.E., Iturrioz X., Fassot C. i wsp. Functional dissociation of apelin receptor signaling and endogenous peptide ligand for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J. Neurochem.* 2004; 90: 1290–1301.
- Garden R.W., Moroz T.P., Gleeson J.M. i wsp. Formation of N-pyroglutamyl peptides from N-Glu and N-Gln precursors in aplysia neurons. *J. Neurochem.* 1999; 72 (2): 676–681.
- Lee D.K. i wsp. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146 (1): 231–236.
- Zhou N., Fan X., Mukhtar M. i wsp. Cell-cell fusion and internalization of the CNS-based HIV-1 co-receptor APJ. *Virology* 2003; 307: 22–36.
- O'Dowd B.F., Heiber M., Chan A. i wsp. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355–360.
- Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y. i wsp. Isolation and characterization of novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 251 (2): 471–476.
- Kotwica T., Kosmala W. Rola apeliny w fizjologii i chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2008; 10 (1): 55–58.
- Vickers C., Hales P., Kaushik V. i wsp. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 14 838–14 843.
- Kleinz M.J., Skepper J.N., Davenport A.P. Immunocytochemical localisation of apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul. Pept.* 2005; 126 (3): 233–240.
- Devic E., Rizzoti K., Bodin S. i wsp. Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of Xenopus X-msr and human APJ. *Mech. Dev.* 1999; 84 (1–2): 199–203.
- Katugampola S.D., Maguire J.J., Matthewson S.R., Davenport A.P. [¹²⁵I]-Pyr¹Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 1255–1260.
- Szokodi I., Tavi P., Földes G. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ. Res.* 2002; 91: 434–440.

19. Chen M.M., Ashley E.A., Deng D.X.F. i wsp. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *J. Am. Heart Association* 2003; 108: 1432–1439.
20. Maguire J.J., Kleinz M.J., Pitkin S.L., Davenport A.P. [Pyr¹] Apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart. *Hypertension* 2009; 54: 598.
21. Ashley E.A., Powers J., Chen M. i wsp. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc. Res.* 2005; 65: 73–82.
22. Tsukada M., Chiba S. Bradykinin-induced vascular responses in dog isolated lingual artery. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999; 26 (5–60): 456–460.
23. Ishida J., Hashimoto T., Hashimoto Y. i wsp. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 26 274–26 279.
24. Cohen R.A., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation* 1995; 92 (11): 3337–3349.
25. Kleinz M.J., Davenport A.P. i wsp. Immunocytochemical localization of endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial cells. *Regul. Pept.* 2004; 118 (3): 119–125.
26. Kosmala W., Kotwica T., Przewłocka-Kosmala M. i wsp. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac function. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 9 (supl. 2).
27. Weir R.A.P., Chong K.S., Dalzell J.R. i wsp. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (6): 551–558.
28. Földes G., Horkay F., Szokodi I. i wsp. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 308: 480–485.
29. Berry M.F., Pirolli T.J., Jayasankar V. i wsp. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110 (supl. II): II–187–II–193.
30. Kuklińska A.M., Sobkowicz B., Sawicki R. i wsp. Apelin-36 and brain natriuretic peptide measurements in acute phase of first ST-elevation myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: (supl. 5).
31. Kuklińska A.M., Sobkowicz B., Sawicki R. i wsp. Apelin — the novel peptide of left ventricular dysfunction and poor prognosis in patients with first ST-elevation myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: (supl. 5).
32. Weir R.A.P., Chong K.S., Dalzell J.R. i wsp. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (6): 551–558.
33. Ellinor P.T., Low A.F., Macrae C.A. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 222–226.
34. Kleinz M.J., Davenport A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther.* 2005; 107: 198–211.
35. Castan-Laurell I., Boucher J., Dray C. i wsp. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005; 245: 7–9.
36. Hu L., Deeney J.T., Nolan C.J. i wsp. Regulation of lipolytic activity by long-chain acyl-coenzyme A in islets and adipocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289: 1085–1092.
37. Dray C., Knauf C., Daviaud D. i wsp. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metabolism* 2008; 8: 437–445.
38. Daviaud D., Boucher J., Gesta S. i wsp. TNF- α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *The FASEB Journal* 2006; 20: E 796–E 802.
39. Reaux-Le Goazigo A., Alvear-Perez R., Zizzari P. i wsp. Cellular localization of apelin and its receptor in the anterior pituitary: evidence for a direct stimulatory action of apelin on ACTH release. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 292 (1): 7–15.