

Zygmunt Zdrojewicz¹, Agnieszka Majer²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Rola apeliny w patogenezie otyłości

Role of apelin in pathogenesis of obesity

STRESZCZENIE

Apelina jest nowo odkrytym białkiem zidentyfikowanym jako ligand znanego wcześniej receptora APJ. W ostatnich latach wykazano jej obecność w różnych narządach: w przewodzie pokarmowym, tkance tłuszczowej, mózgu, trzustce, we krwi i w układzie krążenia. Znana jest jako silny czynnik hipotensyjny i jedna z najsilniejszych substancji działających inotropowo dodatnio. Omawiane białko jest jednym z hormonów wydzielanych przez komórki tłuszczowe adipocytokiny; jego nadmiar stwierdza się w przebiegu chorób związanych z otyłością. Różne badania udowodniły istotną rolę apeliny w patogenezie otyłości i kontroli metabolizmu. Wykazano, że apelina działa na ośrodek pragnienia, hamując głód oraz modyfikuje sekrecję hormonów przysadkowych i podwzgórzowych. W wielu badaniach wykazano, że o stężeniu apeliny wyraźnie decyduje stan odżywienia organizmu oraz stężenie osoczowe insuliny, która pobudza komórki tkanki tłuszczowej do wydzielania opisywanego białka. Jednocześnie wiadomo, że apelina hamuje sekrecję insuliny w wysepkach trzustkowych. Rola omawianego białka w patogenezie otyłości wiąże się także z jej działaniem naczyniotwórczym w obrębie tkanki tłuszczowej, którego odwrócenie może być nową metodą w walce z otyłością. Znaczenie adipokiny w chorobach z kręgu otyłości, hiperinsulinemii i rozwoju cukrzycy typu 2 wydaje się być według najnowszych badań kluczowe.

Słowa kluczowe: apelina, otyłość, cytokiny

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2010, tom 6, nr 4, 201–205

Adres do korespondencji: prof. zw. dr hab. n. med. Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
e-mail: zygmunt@zdrojewicz.wroc.pl
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 25.10.2010 Przyjęto do druku: 15.02.2011

ABSTRACT

Apelin is a bioactive peptide recently identified as the endogenous ligand of the human orphan G protein-coupled receptor APJ. Recently, the presence of apelin has been shown in gastrointestinal tract, adipose tissue, brain, pancreas, blood and cardiovascular system. It is known as a potent hypotensive agent and one of the most potent stimulators of cardiac contractility. Apelin is an adipocytokine produced by fat cells and it is over-produced in obesity-associated disorders. Many studies pointed out an emerging role of apelin in pathogenesis of obesity and metabolism control. Furthermore, apelin influences water intake, inhibits food intake, and modifies pituitary and hypothalamic hormone secretion. It is known that apelin expression is markedly influenced by nutritional status and that insulin exerts a direct positive action on adipocyte apelin production. It is also known that apelin inhibits insulin secretion from pancreatic islets. The role of apelin in pathogenesis of obesity also depends on effect of apelin on inducing angiogenesis in adipose tissue, which inhibited might be applicable to the treatment of human obesity. The contribution of this adipokine in obesity, hyperinsulinemia and type 2 diabetes is of major importance.

Key words: apelin, obesity, cytokines

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2010, vol. 6, No 4, 201–205

Apelina jest nowo odkrytą cytokiną, której działanie dotyczy funkcjonowania wielu układów biologicznych — te najlepiej udokumentowane dotyczą układu sercowo-naczyniowego i wewnątrzwydzielniczego. Obecność zarówno mRNA apeliny, jak i mRNA jej receptora, potwierdzono w większości tkanek ustroju: w śródbłonku naczyń o różnych przekrojach, ośrodkowym przewodzie nerwowym, przewodzie pokarmowym i komórkach obwodowych krwi [1]. Celem pracy było jest przedstawienie roli apeliny w patogenezie otyłości.

Apelina kodowana jest przez gen *APLN* znajdujący się w obrębie długiego ramienia chromosomu X. Gen *APLN* koduje pre-proproteinę składającą się z 77 aminokwasów, która ulega posttranslacyjnej modyfikacji, generując różne izoformy białka różniące się między sobą długością łańcucha polipeptydowego oraz funkcją biologiczną [2]. Wyróżnia się następujące formy endogenne: apelinę-13, apelinę-16, apelinę-17, apelinę-36 oraz zsyntetyzowaną egzogennie apelinę-12. Długołańcuchowe postacie cechują się ograniczoną aktywnością biologiczną i przekształcane są od kilku do kilkudziesięciokrotnie bardziej aktywnych postaci krótkołańcuchowych [3].

Apelina jest jedną z badanych obecnie szeroko adipokin — hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową (głównie trzewną) powiązanych z patologią wielu schorzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 2 czy otyłość. Omawiana cytokina została po raz pierwszy wyizolowana w 1998 roku z komórek nabłonka gruczołowego żołądka przez grupę japońskich badaczy jako poszukiwany ligand zidentyfikowanego wcześniej receptora APJ [3].

Działanie apeliny najlepiej poznano w obrębie układu sercowo-naczyniowego. W badaniach nad wpływem omawianego białka na siłę skurczu mięśnia sercowego i jego działania hipotensyjnego wykazano, że jest jedną z najsilniejszych endogennych substancji działających inotropowo dodatnio [4]. Apelina indukuje wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w komórkach i uwrażliwia wewnątrzkomórkowy aparat kurczący na ich działanie [5].

W badaniach nie wykazano wpływu apeliny na wzrost masy mięśnia. Brak hipertroficznego efektu tłumaczy się jednoczesnym działaniem wazodylatoryjnym — omawiana cytokina stymuluje syntezę tlenu azotu, co ma bezpośredni wpływ na zmniejszenie obciążenia następczego [6]. Jednocześnie wykazano, że działanie wazodylacyjne wywiera także przez hamowanie wydzielania wazopresyny [7].

Poza licznymi badaniami nad funkcją, jaką apelina pełni w układzie sercowo-naczyniowym, podkreśla się także jej wpływ na działanie układu wewnątrzwydzielniczego, a szczególnie na gospodarkę węglowodanową i jej rolę w patogenezie otyłości. Badania nad wpływem apeliny na homeostazę glukozy rozpoczęto, gdy Boucher i wsp. w 2005 roku wykazali obecność jej mRNA w wyizolowanych komórkach tkanki tłuszczowej — mysiej i ludzkiej. Dowiedziono, że odpowiedzialna jest ona między innymi za kontrolę metabolizmu, apetytu, ośrodka łaknienia i rozrostu tkanki tłuszczowej [8].

Utrzymanie homeostazy gospodarki węglowodanowej i wydzielanie insuliny są regulowane przez wiele

czynników humoralnych oraz przez podwzgórze i układ autonomiczny [9, 10]. Mimo że działanie apeliny nie zostało do końca poznane, zwraca się na nią coraz większą uwagę ze względu na wykazanie jej obecności na wszystkich „piętrach” kontrolujących zaspokojenie głodu i sytość: w przewodzie pokarmowym [2, 11], adipocytach [8] i podwzgórzem [2].

Apelina modyfikuje działanie insuliny, stąd przyrównuje się ją do innych adipokinin, takich jak wisfatyna, adiponektyna czy rezystyna. Wykazano, że ma działanie insulinopodobne — obniża stężenie glukozy w surowicy przez zwiększenie jej wchłaniania i zużycia przez komórki mięśni i tkanki tłuszczowej [12].

Opisano istotny związek między stężeniem osoczym insuliny a wydzielaniem przez komórki tkanki tłuszczowej apeliny. W badaniach przeprowadzonych na myszach u otyłych osobników z hiperinsulinemią zarówno stężenie osocze omawianego białka, jak i ekspresja jego mRNA w adipocytach były wyraźnie wyższe [8]. Boucher i wsp. wykazali ponadto, że u myszy niewytwarzających insuliny, którym podawano streptozotocynę (niszczącą komórki β trzustki), apelinemia była istotnie niższa. Podobne wnioski otrzymano w analogicznych badaniach przeprowadzonych u ludzi [8]. Wzajemny wpływ otyłości i hiperinsulinemii na osocze stężenie apeliny badano w grupie mężczyzn. Porównywano grupę osobników otyłych z grupą mężczyzn o wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) w granicach normy. Poza różnicą w stężeniach takich parametrów, jak triglicerydy i leptyna, zaobserwowano wyraźnie wyższe stężenia apeliny w grupie mężczyzn otyłych w porównaniu z grupą kontrolną. Podobny związek prezentowały zmierzone w tej grupie osocze stężenie insuliny, sugerujące wpływ insuliny na regulację wydzielania apeliny. Badanie *ex vivo* na wyizolowanych z organizmu komórkach tkanki tłuszczowej, hodowanych w obecności insuliny, wykazało 6-krotny wzrost ekspresji mRNA omawianego białka w porównaniu z grupą kontrolną hodowaną bez insuliny [8]. Na podstawie badań przeprowadzonych nad związkiem apelinemii i insulinemii u chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością postawiono również hipotezę o prawdopodobnym zjawisku apelinoooporności wraz z narastaniem insulinoooporności w przebiegu cukrzycy typu 2, na co wskazuje brak wspomnianego wyżej wywieranego przez apelinę efektu poprawiającego tolerancję glukozy i działania insulinopodobnego u osób w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [6, 13].

Boucher i wsp. badali również odwrotną zależność między omawianym białkiem a insuliną. W badaniach na myszach, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, wykazano,

że apelin-36 hamuje sekrecję insuliny stymulowaną dożylnym podaniem glukozy [8]. Na bezpośrednie działanie omawianej adipokiny na komórki β wskazuje ekspresja receptora APJ w wyizolowanych komórkach wysepek trzustkowych potwierdzona w badaniach Sörhede i wsp. [14]. Mechanizm leżący u podstaw tego bezpośredniego działania nie został jeszcze do końca poznany. Nie tylko obwodową, ale i ośrodkową rolę apeliny w regulacji wydzielania insuliny może sugerować liczna ekspresja mRNA receptorów APJ wykryta w jądrze okołokomorowym i nadwzrokowym [3, 7].

Wcześniejsze doniesienia na temat obniżania ciśnienia tętniczego w badaniach na szczurach mogą potwierdzać to pośrednie działanie przez układ autonomiczny [15]. Reasumując — insulina, wpływając bezpośrednio na ekspresję genu dla apeliny, stymuluje jej syntezę i wydzielanie do krwiobiegu i odwrotnie — apelina hamuje wydzielanie insuliny [16].

W wielu badaniach wykazano, że o stężeniu apelinemii wyraźnie decyduje stan odżywienia organizmu i stopień rozwoju tkanki tłuszczowej [8, 13]. Grupa polskich badaczy badała stężenie osoczowe apeliny oraz ekspresję jej mRNA w grupie chorych na jądłowstręt psychiczny. W porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiły zdrowe kobiety o prawidłowym BMI, oraz grupą kobiet otyłych, mierzone u anorektyczek stężenia apelinemii były istotnie niższe, co wiązano z atrofią tkanki tłuszczowej [17]. Do podobnych wniosków prowadzą wyniki badań prowadzonych przez Heinonen i wsp. — u pacjentów ekstremalnie otyłych kwalifikowanych do operacji zmniejszenia żołądka obserwowano znaczny wzrost apelinemii. W badaniach tych wykazano pozytywną korelację między stężeniem osoczym apeliny a wartością BMI [18].

Badano także bezpośredni wpływ apeliny i jej osoczowego stężenia na poziomy glikemii we krwi. W badaniach na myszach wykazano, że apelina obniża stężenie glukozy przez pobudzenie jej pobierania i zużycia, także u myszy otyłych i z rozwiniętą insulinoopornością [12].

Rola apeliny w patogenezie otyłości wynika nie tylko z wywieranego przez nią wpływu na homeostazę glukozy. Nieliczne badania opisują wpływ apeliny na łaknienie oraz masę ciała. Wyniki badań, w czasie których podawano apelinę szczurom ośrodkowo, bezpośrednio do komór mózgu, nie są jednoznaczne. Sunter i wsp. w swoim badaniu wykazali, że podanie 1 i 3 nmol apeliny-13 do bocznych komór mózgu zmniejsza u szczurów łaknienie dobowe [19], podczas gdy w badaniach prezentowanych przez O'Shea i wsp. stwierdzono, że podanie dokomorowe 10 nmoli apeliny-12 stymuluje pobór jedzenia przez szczury w czasie dnia,

a hamuje nocą [20]. Taheri i wsp., podając 30 nmoli apelin-13 do III komory mózgu nie odnotowali wpływu apeliny na zwiększanie bądź zmniejszanie łaknienia, opisali natomiast jej pozytywny wpływ na pobór wody, wzrost stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i kortykosteroidów oraz spadek stężeń osoczowych prolaktyny, hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) [21]. Jak wykazano, długotrwałe, ciągłe (10 dni) podawanie apeliny-13 do III komory mózgu skutkuje wzrostem apetytu oraz zwiększa przyrost masy ciała u szczurów [22]. W przeciwieństwie do niejednoznacznych wyników dotyczących podawania apeliny ośrodkowo, przy podawaniu jej do naczyń obwodowych nie wykazano wpływu na łaknienie [19].

Istnieje także pozytywny związek między ekspresją apeliny i czynnikiem martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) (kachektyną) w obrębie tkanki tłuszczowej. Otyłość i insulinooporność wiążą się z przewlekłe podwyższonymi stężeniami insuliny i TNF- α . Kachektyna znana jest jako inhibitor działania insuliny i transmisji sygnału przez jej receptor [23]. W badaniach wykazano ścisłą pozytywną korelację między stężeniami apeliny i TNF- α [24]. Potencjalna przyczynowa zależność między zapaleniem a insulinoopornością, przypisywana kachektynie jest związana ze zwiększoną aktywnością makrofagów zasiedlających tkankę tłuszczową. Nie wyklucza się zatem wpływu apeliny na opisany rozwój zaburzeń związanych z otyłością, takich jak przewlekły stan zapalny w obrębie tkanki tłuszczowej i następujący rozwój insulinooporności. 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 [13].

Rola apeliny w otyłości wiąże się także z inną cechą tego białka. Liczne badania wykazały, że apelina jest silnym czynnikiem zwiększającym angiogenezę [25]. Tkanka tłuszczowa, pod względem szybkości wzrastania, jest bardziej podobna do tkanki nowotworowej niż do większości innych tkanek. Wykazano, że rozrost tłuszczu jest, podobnie jak rozrost nowotworu, zależny od rozwoju jego unaczynienia [26]. Angiogeneza w obrębie tej tkanki warunkuje nie tylko dostarczanie tlenu i materiału zapasowego, ale także wytwarzanych przez komórki śródbłonka cytokin niezbędnych do różnicowania się preadipocytów i rozrostu dojrzałych adipocytów [27, 28]. Na mysich modelach podejmowano próby leczenia otyłości polegające na podawaniu substancji indukujących apoptozę w naczyniach tkanki

Tabela 1. Działanie apeliny

Działanie	W obrębie układu sercowo-naczyniowego			
	Inotropowe ↑		Wazodylatacyjne ↑	Rozrost mm sercowego ↔
	W obrębie układu dokrewnego			
Gospodarka węglowodanowa	Wydzielanie insuliny ↑	Zużycie glukozy ↑	Wpływ na glikemię ↓	Insulinooporność ↓
Regulacja podwzgórzowa	Wydzielanie wazopresyny ↓	Wpływ na diurezę ↑	Wydzielanie CRF ↑	Wydzielanie ACTH ↑
Inne	Angiogeneza ↑	Proliferacja osteoblastów ↑	Sekrecja cholecytokininy ↑	Łaknienie ↑/↓

CRF (*corticotropin releasing factor*) — kortykoliberyna; ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) — hormon adrenokortykotropowy

tłuszczowej. Zniszczenie tych naczyń prowadziło do resorpcji tkanki tłuszczowej i spadku masy ciała, bez wyraźnych działań niepożądanych [29]. Bazując na tych badaniach, sugeruje się, że podobne wykorzystanie inhibitorów angiogenezy mogłyby być pomocne w leczeniu otyłości u ludzi. Rayalam i wsp. w swojej pracy sugerują, że bezpośrednie podanie przeciwciał antyapelinowych do naczyń tkanki tłuszczowej doprowadzi nie tylko do miejscowego zahamowania angiogenezy, ale także do zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej, co otwiera nowe możliwości w walce z otyłością [30].

Szeroko opisywana jest także rola apeliny w regulacji podwzgórzowej. Obecność mRNA opisywanej cytokiny i jej receptora APJ stwierdzono w jądrze nadwzrokowym i przykomorowym w obrębie podwzgórza, gdzie jak wykazano, spełnia istotną funkcję w regulacji wydzielania wazopresyny (*AVP, arginine vasopressin*) i gospodarki wodnej organizmu [2]. W przeprowadzonym eksperymencie na szczurach, który polegał na bezpośredniej iniekcji apeliny do komór mózgu, wykazano, że hamuje ona podstawowe i indukowane odwodnieniem uwalnianie wazopresyny oraz indukowane odwodnieniem pragnienie i pobór wody [21]. Inne badania potwierdziły, że omawiane białko ma silne działanie diuretyczne, przez co działa antagonistycznie do *AVP*, hamując także jej uwalnianie. Te wzajemnie opozycyjne efekty biologiczne odgrywają prawdopodobnie kluczową rolę w utrzymywaniu homeostazy płynowej organizmu [7]. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że silne działanie diuretyczne apeliny może mieć wpływ na obserwowane przy jej podawaniu spadki masy ciała.

Apelinie przypisuje się także istotną rolę w regulacji kontroli syntezy i wydzielania innego hormonu podwzgórzowego wydzielanego przez jądro trzykomorowe — kortykoliberyny (*CRF, corticotropin-releasing hormone*), która ma bezpośredni wpływ na wy-

działanie ACTH i regulację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza [31]. Nie wyklucza się także bezpośredniego działania omawianego białka na przysadkę. Po iniekcjach apeliny do komór mózgu szczura wykazywano istotny wzrost stężeń ACTH oraz kortyzolemii we krwi obwodowej [31]. Wszystkie badania wykazały jednoznacznie, że wydzielanie przez przysadkę ACTH jest regulowane nie tylko przez neuropeptydy podwzgórzowe i hormony obwodowe docierające do przysadki przez krążenie wrotne lub systemowe, ale także przez autokrynne i/lub parakrynne działanie apeliny [32].

Znane są także inne działania apeliny. Wykazano obecność tego białka i jego receptora w ludzkich osteoblastach. Opisano stymulujące działanie apeliny na osteoblasty. Badania wykazały, że omawiane białko działa jako czynnik pobudzający proliferację osteoblastów, ale nie promujący ich dalszego różnicowania [33].

Obecność mRNA apeliny stwierdzono także w tkankach przewodu pokarmowego szczurów. Największe stężenie omawianego białka wykryto w obrębie żołądka — badania immunohistochemiczne wykazały liczne apelino-dodatnie komórki w obrębie nabłonka tego narządu. Obserwowano stymulujący efekt proliferacyjny za pośrednictwem tej adipokiny. Dodatkowo obserwowano pod jej wpływem wzrost sekrecji cholecytokininy. Rola tego białka w przewodzie pokarmowym wymaga dalszych badań [34].

Działanie apeliny na poszczególne opisane w niniejszej pracy funkcje przedstawiono w tabeli 1.

Apelina jest adipocytokiną wykazującą ekspresję w wielu tkankach ludzkich, zarówno centralnych, jak i obwodowych. Rola apeliny w gospodarce węglowodanowej polega na zmniejszaniu insulinooporności i poprawie tolerancji glukozy w początkowym etapie rozwoju cukrzycy typu 2. Insulina stymuluje wydzielanie apeliny przez tkankę tłuszczową. Apelina odwrotnie — hamuje wydzielanie insuliny przez wysepki trzust-

ki. Oba hormony działają synergistycznie, pobudzając wychwytywanie i zużywanie glukozy przez komórki; działanie apeliny jest niezależne od insuliny i insulinooporności. W wielu badaniach wykazano, że o poziomie apelinemii wyraźnie decyduje stan odżywienia or-

ganizmu i stopień rozwoju tkanki tłuszczowej. Rola omawianego białka w patogenezie otyłości wiąże się także z jego działaniem naczyniotwórczym w obrębie tkanki tłuszczowej, którego odwrócenie może być nową metodą w walce z otyłością.

Piśmiennictwo

- Kleinz M., Skepper J.N., Davenport A.P.: Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul. Pept.* 2005; 126: 233–240.
- Lee D.K., Cheng R., Nguyen T i wsp.: Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem.* 2000; 74: 34–41.
- Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y. i wsp.: Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 251: 471–476.
- Kotwica T., Kosmala W.: Rola apeliny w fizjologii i chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2008; 10: 55–58.
- Szokodi I., Tavi P., Földes G.: Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Cir. Res.* 2002; 91: 434–440.
- Strażyńska A., Bryl W., Hoffman K., Pulek-Musialik D.: Apelina w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych — aktualny stan wiedzy. *Nadciśn. Tętn.* 2009; 13: 417–421.
- De Mota N., Reaux-Le Goazigo A., El Messari S. i wsp.: Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 10464–10469.
- Boucher J., Masri B., Daviaud D. i wsp.: Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764–1771.
- Rosen E.D., Spiegelman B.M.: Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 847–853.
- Ahre'n B.: Autonomic regulation of islet hormone secretion — implications for health and disease. *Diabetologia* 2000; 43: 393–410.
- Wang G., Anini Y., Wei W. i wsp.: Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004; 145: 1342–1348.
- Dray C., Knauf C., Daviaud D., Waget, Boucher J., Buleon M., Cani P.: Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metabol.* 2008; 8: 437–445.
- 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.
- Sörhede W.M., Magnusson C., Ahrén B.: The APJ receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul. Pept.* 2005; 131: 12–17.
- Cheng X., Cheng X.S., Pang C.C.: Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 470: 171–175.
- 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.
- Ziora K., Oswiecimska J., Swietochowska E. i wsp.: Assessment of serum apelin levels in girls with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2935–2941.
- Heinonen M.V., Purhonen A.K., Miettinen P. i wsp.: Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul. Pept.* 2005; 130: 7–13.
- Sunter D., Hewson A.K., Dickson S.L.: Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci. Lett.* 2003; 353: 1–4.
- O'Shea M., Hansen M.J., Tatemoto K., Morris M.J.: Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat. *Nutr. Neurosci.* 2003; 6: 163–167.
- Taheri S., Murphy K., Cohen M. i wsp.: The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 291: 1208–1212.
- Valle A., Hoggard N., Adams A.C., Roca P., Speakman J.R.: Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20: 79–84.
- Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M.: Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994; 91: 4854–4858.
- 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.
- Sorli S.C., Le Gonidec S., Knibiehler B., Audigier Y.: Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis. *Oncogene* 2007; 26: 7692–7699.
- Rupnick M.A., Panigrahy D., Zhang C.Y., Dallabrida S.M., Lowell B.B., Langer R., Folkman M.J.: Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 10730–10735.
- Aoki S., Toda S., Sakemi T., Sugihara H.: Coculture of endothelial cells and mature adipocytes actively promotes immature preadipocyte development in vitro. *Cell Struct. Funct.* 2003; 28: 55–60.
- Hutley L.J., Herington A.C., Shurety W. i wsp.: Human adipose tissue endothelial cells promote preadipocyte proliferation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 281: E1037–E1044.
- Kolonin M.G., Saha P.K., Chan L., Pasqualini R., Arap W.: Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat. Med.* 2004; 10: 625–632.
- Rayalam S., Della-Fera M.A., Krieg P.A., Cox C.M., Robins A., Baile C.A.: A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 368: 815–819.
- Newson M., Roberts E., Pope G., Lolait S., O'Carroll A.: The effects of apelin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis neuroendocrine function are mediated through corticotrophin-releasing factor — and vasopressin-dependent mechanisms. *J. Endocrinol.* 2009; 202: 123–129.
- Reaux-Le Goazigo A., Alvear-Perez R., Zizzari P., Epelbaum J., Bluet-Pajot M., Llorens-Cortes C.: 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: 7–15.
- Xie H., Tang S., Cui R., Huang J., Ren X. i wsp.: Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regul. Pept.* 2006; 134: 118–125.
- Wang G., Anini Y., Wei W. i wsp.: Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinol.* 2004; 145: 1342–1348.