

# Rola apeliny w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego i zaburzeniach metabolicznych

The role of apelin in pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic disorders

Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska, Katarzyna Czarzasta, Ryszard Gomółka, Ewa Szczepańska-Sadowska

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

## Streszczenie

Apelina jest niedawno odkrytym biologicznie czynnym peptydem występującym w kilku postaciach izoformicznych, będących agonistami dla sierocego receptora APJ. Zarówno apelinę, jak i jej receptory wykryto w mózgu oraz w wielu narządach obwodowych. W układzie sercowo-naczyniowym występuje ona w sercu, w śródbłonku oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń. Działając na kardiomyocyty, apelina wywiera wpływ inotropowy dodatni. W śródbłonku uwalnia tlenek azotu, pośredniczący w jej działaniu naczyniorozszerzającym, podczas gdy jej bezpośredni wpływ na mięśnie gładkie naczyń prowadzi do ich skurczu. Apelina wchodzi w interakcję z innymi związkami regulującymi ciśnienie tętnicze, m.in. z angiotensyną II i wazopresyną oraz z układem współczulnym. Szczególną uwagę poświęca się możliwości jej korzystnego działania w nadciśnieniu tętniczym, początkowych stadiach niewydolności serca (HF), a także w chorobie niedokrwiennej serca. Synteza apeliny w adipocytach pozwala zaliczyć ją do adipokin. Wytwarzanie apeliny w tkance tłuszczowej wzrasta w otyłości i pod wpływem insuliny, dlatego wydaje się, że może ona odgrywać istotną rolę w patogenezie otyłości z towarzyszącą insulinopornością. U pacjentów z cukrzycą typu 2 apelina poprawia tolerancję glukozy w początkowych etapach choroby. Do pełnej oceny fizjologicznego znaczenia apeliny i jej roli w chorobach układu sercowo-naczyniowego i zaburzeniach metabolicznych konieczne są jednak dalsze badania.

**Słowa kluczowe:** apelina, receptor APJ, układ sercowo-naczyniowy, zaburzenia metaboliczne

## Abstract

Apelin is a recently discovered biologically active peptide present in several isoforms that are agonists for orphan receptor APJ. Apelin and APJ receptor were found in the central nervous system and in different peripheral tissues. In the cardiovascular system the peptide is present both in the heart and in the endothelium and smooth muscles cells of the vascular wall. Acting on cardiomyocytes apelin exerts positive inotropic effect, in the endothelium it releases nitric oxide, which mediates its vasodilatory action, while acting directly on smooth muscles cells it causes vasoconstriction. Apelin interacts with other compounds regulating blood pressure; for instance with angiotensin II, vasopressin, and with the sympathetic nervous system. Special attention is focused on the possibility of positive role of apelin in hypertension, initial stages of heart failure and ischaemic heart disease. Synthesis of apelin in adipocytes permits to include this peptide among adipokines. In the adipose tissue its production is increased in obesity and by insulin. It appears that apelin may play essential role in pathogenesis of insulin-resistant obesity. In patients with type 2 diabetes apelin improves glucose tolerance in initial stages of the illness. However, further experimental and clinical studies are required for full evaluation of significance of positive and negative aspects of the role of apelin in the cardiovascular and metabolic diseases.

**Key words:** apelin, APJ receptor, cardiovascular system, metabolic disorders

Kardiol Pol 2011; 69, supl. III: 89–93

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska, Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00–927 Warszawa, tel: +48 22 828 11 55, e-mail: agnieszka.cudnoch@wum.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

## WSTĘP

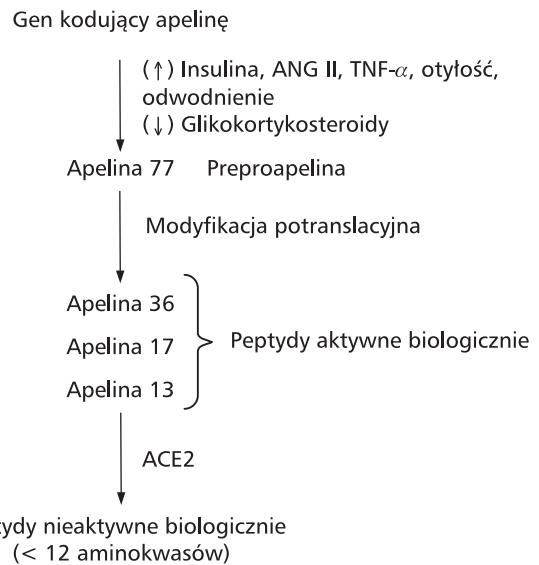
Apelinę odkryto pod koniec lat 90. XX wieku w ścianie przewodu pokarmowego. Wkrótce okazało się, że występuje ona w licznych narządach, m.in. w sercu, płucach, nerkach i tkance tłuszczowej oraz w mózgu, co wskazywało na jej pleiotropowe działanie regulacyjne. Prace doświadczalne i kliniczne, w których badano zmiany stężenia endogennej apeliny w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych lub efekty jej działania, wskazują na jej udział w regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, immunologicznego, gospodarki wodno-elektrolitowej, a także w embriogenezie i rozwoju narządów w życiu płodowym. Podjęto badania nad rolą apeliny w stanach patofizjologicznych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, HF, otyłość, cukrzyca typu 2, a także w chorobie wrzodowej, osteoporozie, zakażeniu wirusem HIV.

## PEPTYDY UKŁADU APELINERGICZNEGO

Po raz pierwszy apelinę wyizolowali w 1998 r. Tatemoto i wsp. z nabłonka gruczołowego żołądka wołu jako 77-aminokwasowy peptyd (preproapelina, apelina 77). Ta sama grupa badaczy wykazała, że 36-aminokwasowy C-końcowy fragment wykrytego związku jest agonistą dla odkrytego wcześniej sierociego receptora APJ [1]. N-końcowy fragment apeliny wpływa prawdopodobnie z kolei na proces interakcji ligandu z receptorem. Stwierdzono, że stopniowe odcinanie aminokwasów od N-końca przyspiesza dysocjację peptydu od receptora APJ. Gen kodujący apelinę zlokalizowano na chromosomie X w pozycji Xq25-26.1. Ekspresję mRNA dla apeliny stwierdzono w nerkach, sercu, płucach, gruczole sutkowym i w łożysku. W układzie sercowo-naczyniowym występuje ona w sercu, w śródbłonku oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń. Preproapelina (apelina 77) jest prekursorem nie tylko apeliny 36, ale także apeliny 17 (apelina 61-77) oraz apeliny 13 (apelina 66-77), związków o dużej aktywności biologicznej (ryc. 1). W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* najczęściej stosuje się postać glutamylową apeliny 13, charakteryzującą się najdłuższym okresem półtrwania [2, 3].

## RECEPTOR APJ

Gen dla receptora APJ, odkryty w 1993 r. przez O'Dowd i wsp. [4], znajduje się w chromosomie 11 w pozycji 11q12. Receptor APJ wykazuje znaczną analogię do receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyn, jednak angiotensyna II (Ang II) nie powoduje jego aktywacji. Wykazano, że receptor APJ należy do rodziny siedmiodomenowych receptorów transbłonowych sprzężonych z białkiem G (GPCRs). Obecność receptora APJ stwierdzono w strukturach ośrodkowego układu nerwowego, m.in. w jądrach podwzgórza, hipokampie i przegrodzie oraz w szyszynce i przysadce. Receptory APJ wykryto także w narządach obwodowych, m.in. w płucach i sercu. Szczególnie dużą aktywność receptorów APJ wykazano w śródbłonku naczyń nerkowych i płucnych,

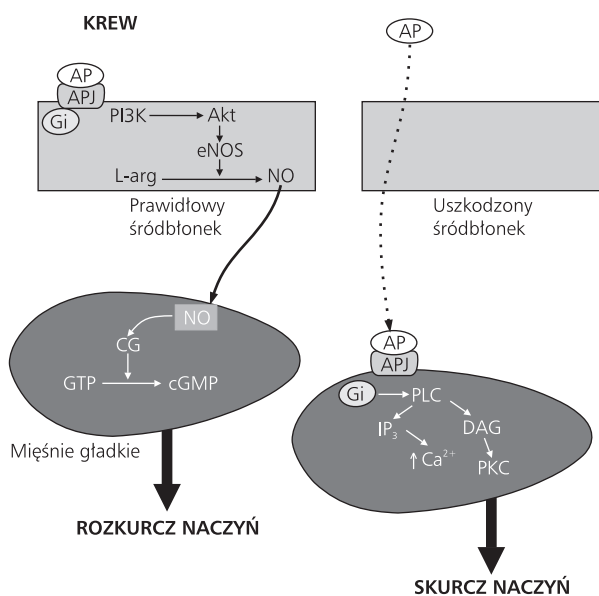


**Rycina 1.** Synteza, modyfikacja potranslacyjna oraz metabolizm apeliny; Ang II — angiotensyna II; ACE2 — enzym konwertujący typu 2; TNF- $\alpha$  — czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$

a także w krążeniu wieńcowym, wsierdzu oraz w mięśniach gładkich naczyń [2, 3].

## INTERAKCJA APELINA–RECEPTOR APJ

Podstawowy szlak transdukcji związany z działaniem apeliny w śródbłonku naczyniowym charakteryzuje się współdziałaniem receptora APJ z białkiem Gi. Przyłączenie się ligandu (apeliny) do receptora APJ pobudza kinazę fosfatydyloinozytolową 3 (PI3K), która z kolei aktywuje kinazę białkową B (białko Akt). Fosforylacja i aktywacja śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS) prowadzi do uwolnienia tlenku azotu (NO) oraz cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), wpływających relaksacyjnie na mięśniówkę naczyń. W procesach patologicznych przebiegających z uszkodzeniem śródbłonka naczyniowego receptory APJ obecne w błonie komórek śródbłonkowych są mniej aktywne. Apelina łączy się wówczas w większym stopniu z aktywnymi receptorami APJ w mięśniach gładkich naczyń. Kaskada sygnałów, która następuje w konsekwencji tego procesu, rozpoczyna się od współdziałania receptorów APJ z białkiem Gi. Dochodzi do pobudzenia kinazy białkowej typu C (PKC), która następnie aktywuje wymienniki Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE) oraz 3Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> (NCX). W pobudzonej komórce prowadzi to do dokomórkowego napływu jonów Ca<sup>2+</sup>. Konsekwencją wzmożonego dokomórkowego prądu wapniowego jest alkalizacja środowiska wewnątrzkomórkowego oraz zwiększona podatność miofilamentów na jony Ca<sup>2+</sup> i fosforylacja łańcuchów lekkich miozyny (ryc. 2). Wzrost aktywności wymiennika Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> i 3Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> wydaje się odpowiadać także za 40% inotropowego dodatniego działania apeliny [3].



**Rycina 2.** Interakcja apeliny z receptorem APJ w naczyniach z prawidłowym i uszkodzonym śródbłonkiem; Akt (białko Akt) — kinaza białkowa B; AP — apelina; APJ — receptor apeliny; CG — cykloaza guanylanowa; cGMP — cykliczny guanozynomonofosforan; DAG — diacyloglicerol; eNOS — syntaza tlenku azotu; Gi — hamujące białko G; GTP — trifosforan guanozyny; IP<sub>3</sub> — trifosforan inozytolu; L-arg — L-arginina; NO — tlenek azotu; PI3K — kinaza fosfatydyloinozytolowa 3; PKC — kinaza białkowa typu C; PLC — fosfolipaza C

## APELINA W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM

Synteza apeliny i receptorów APJ w układzie sercowo-naczyniowym rozpoczyna się już w życiu płodowym. Badania na modelach zwierzęcych dowiodły, że apelina stanowi główny mediator w procesie różnicowania się układu sercowo-naczyniowego, m.in. poprzez swój wpływ na proliferację komórek śródbłonna oraz kardiomiocytów [5]. Prawdopodobnie apelina jest także czynnikiem angiogennym. Podczas rozwoju postnatalnego ekspresja receptorów APJ wzrasta w mięśniu sercowym oraz w śródbłonku dużych i małych naczyń [6].

Rola apeliny w fizjologii układu sercowo-naczyniowego nie została w pełni poznana. Wyniki badań obwodowego działania apeliny, wykonanych w warunkach *in vivo* na zwierzętach, nie są jednoznaczne. Prawdopodobnie rozbieżności są spowodowane stosowaniem przez badaczy niejednakowych środków znieczulających, które w różnicowany sposób wpływają na aktywność układu autonomicznego. Mogą też się wiązać ze stosowaniem różnych dawek i postaci izoformicznych apeliny przez rozmaicie długi czas. Stwierdzono np., że w niewielkiej dawce (< 20 µg/kg mc.) apelina miała działanie hipotensyjne, powodowane pobudzeniem syntazy NO. Dawki apeliny kilku- lub kilkunastokrotnie wyższe wywoływały wzrost ciśnienia tętniczego, najprawdopodob-

niej poprzez aktywację wymienników Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> i 3Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> w mięśniówce tętnic [7]. W opublikowanych dotychczas pracach apelina zwiększała częstość rytmu serca lub nie wpływała na jej wartość w istotny sposób. Niewiele wiadomo także o ośrodkowym działaniu apeliny. W pojedynczych pracach prowadzonych na normotensyjnych szczurach opisano wzrost ciśnienia tętniczego z towarzyszącym wzrostem częstości skurczów serca [8]. Inna natomiast grupa badaczy nie obserwowała zmiany parametrów hemodynamicznych po dokomorowym podaniu apeliny [9].

Wykazano inotropowy dodatni wpływ apeliny na układ sercowo-naczyniowy. Apelina 16 zwiększała kurczliwość izolowanych serc szczurzych, osiągając 70% efektu maksymalnego izoprenaliny [2]. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniach *in vivo* na szczurach zdrowych i na zwierzętach z HF [10]. Uważa się, że inotropowo dodatnie działanie apeliny wiąże się z aktywacją lekkiego łańcucha miozyny będącą efektem pobudzającego wpływu apeliny na PKC [3].

### Apelina a układ angiotensynergiczny

Wpływ apeliny na układ sercowo-naczyniowy jest częściowo zależny od interakcji z układem renina-angiotensyna (RAS). Interakcja apeliny z receptorem APJ powoduje pobudzenie tych samych szlaków wewnątrzkomórkowych co interakcja angiotensyny II z receptorem AT<sub>1</sub>, a budowa apeliny wykazuje homologię w sekwencji aminokwasów do fragmentu angiotensynogenu i podobną do niego ekspresję narządową i tkankową. Ponadto apelina podobnie do angiotensyny I i II jest podatna na działanie enzymu konwertującego typu 2 (ACE2), który przekształca ją w postać nieaktywną poprzez odcięcie od jej C-końca fenyloalaniny (ryc. 1). Bezpośrednich dowodów na zachodzące interakcje między układem apelinerdym a angiotensynergicznym dostarczają badania przeprowadzone na szczurach. Zwierzęta z HF, leczone przewlekle telmisartanem, będącym antagonistą receptora AT<sub>1</sub>, wykazywały wzrost ekspresji apeliny i receptorów APJ [11]. U szczurów z uwarunkowanym genetycznie nadciśnieniem tętniczym (SHR) zaobserwowano znaczący spadek aktywności apeliny i receptorów APJ z towarzyszącym wzrostem mRNA receptora AT<sub>1</sub> w aorcji i mięśniu sercowym [12].

### Apelina a układ wazopresynergiczny

Badania histochemiczne wskazują na możliwość udziału apeliny w regulacji wydzielania wazopresyny. Apelina i wazopresyna są magazynowane w pęcherzykach neuronów wazopresynergicznych jąder podwzgórza. Uwalnianie obu neuropeptydów zachodzi pod wpływem wyładowań elektrycznych, o różnej częstotliwości, wpływających na zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia [13].

W nerce stwierdzono wysoką aktywność apeliny i receptorów APJ w naczyniach prostych rdzenia [14], które wykazują również wysoką ekspresję receptorów V<sub>1</sub> dla wazopresyny oraz pełnią zasadniczą funkcję w regulacji gospodarki wodnej i sodowej organizmu [15].

## **APELINA W ZABURZENIACH CZYNNOŚCI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO**

### ***Apelina w nadciśnieniu tętniczym***

U pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym stwierdzono obniżenie stężenia apeliny w osoczu [16]. Badania przeprowadzone na szczurach szczepu SHR wykazały spadek ekspresji genu dla receptora APJ oraz obniżenie stężenia apeliny w osoczu, komorach serca i w aorcie w porównaniu z normotensyjnymi szczurami szczepu WKY. U szczurów SHR poddanych wysiłkowemu treningowi fizycznemu zaobserwowano wzrost aktywności apeliny i receptorów APJ w mięśniu sercowym.

### ***Rola apeliny w niewydolności serca***

U pacjentów z HF opisano spadek stężenia apeliny w osoczu. Proces ten przebiega niezależnie od klasy czynnościowej NYHA czy też frakcji wyrzutowej lewej komory [3]. Dalsze badania dowiodły, że stężenie apeliny wzrasta w początkowym stadium HF, po czym obniża się wraz z postępem choroby. Jednak minimalne wahania stężenia apeliny w osoczu u pacjentów z HF wykluczają możliwość wykorzystania jej jako markera do oceny stopnia zaawansowania choroby [3, 17]. Obniżenie stężenia apeliny we krwi u osób z zaawansowaną HF może częściowo wynikać z zależności jej stężenia w osoczu od czynności nerek. Wykazano, że u pacjentów ze schyłkową HF poddanych terapii resynchronizacyjnej stężenie apeliny w osoczu wzrasta [18].

### ***Apelina a zawał serca***

Na podstawie badań wykonanych zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, wykazano, że w ostrej fazie zawału serca, poza-wałowej HF oraz niestabilnej chorobie niedokrwiennej serca dochodzi do obniżenia stężenia apeliny w osoczu [19, 20].

### ***Apelina w innych schorzeniach serca***

U pacjentów z samoistnym napadowym migotaniem przedsionków zaobserwowano ujemną korelację między obniżeniem się stężenia apeliny a stężeniem proBNP w osoczu [21]. Spadek stężenia apeliny we krwi był widoczny również u pacjentów z ciężką śródmiąższową chorobą płuc i prawidłową funkcją serca, a także u osób z idiopatycznym ciężkim nadciśnieniem płucnym oraz pacjentów ze schyłkową HF. Porównanie wszystkich grup badawczych dowiodło, że ujemna korelacja między stężeniem apeliny a N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) w osoczu występowała głównie u chorych z nadciśnieniem płucnym i ciężką HF. Dzięki tym spostrzeżeniom możliwe wydaje się wykorzystanie apeliny jako markera pomocnego w różnicowaniu duszności pochodzenia sercowego i płucnego [22].

### ***Kardioprotekcyjny wpływ apeliny***

Dowodów na kardioprotekcyjne działanie apeliny dostarczyły badania przeprowadzone na szczurach z uszkodzonym mię-

śniem sercowym, u których dootrzewnowo podana apelina poprawiała kurczliwość lewej komory i obniżała ciśnienie późnorozkurczowe [23]. U szczurów szczepu Lewis ekspresja genu dla apeliny wzrastała podczas pierwszych 24 godzin po dokonaniu zawału serca, ale powracała do stanu wyjściowego w ciągu 2 tygodni. Wykazano ponadto dodatnią korelację między ekspresją genu dla apeliny a aktywnością czynnika indukowanego przez hipoksję niedokrwinną (HIF-1). Przypuszcza się, że jest to mechanizm adaptacyjny w odpowiedzi na hipoksję. Bezpośrednią reakcją na hipoksję wydaje się wzrost aktywności apeliny i receptorów APJ w kardiomiocytach oraz w komórkach tłuszczowych, który może odgrywać rolę w pobudzaniu angiogenezy [24, 25].

## **APELINA A BILANS ENERGETYCZNY**

Apelina należy do adipokinin, gdyż ekspresję jej mRNA stwierdzono w tkance tłuszczowej. Stężenie apeliny w tkance tłuszczowej wzrasta wraz z różnicowaniem się adipocytów, po czym w dojrzałych komórkach tłuszczowych dochodzi do jej ekspresji. W tkance tłuszczowej na syntezę apeliny wpływają przede wszystkim insulina, hormon wzrostu i czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), który zwiększa stężenie mRNA apeliny, zarówno w tkance tłuszczowej, jak i w osoczu. Hamujące działanie wywierają zaś glikokortykosteroidy (ryc. 1) [26].

Na podstawie doświadczeń stwierdzono, że dokomoro-wa, przewlekła infuzja apeliny 13 powodowała zwiększenie przyjmowania pokarmu i wzrost masy ciała u myszy [27].

## **APELINA A ZABURZENIA METABOLIZMU**

Na podstawie doświadczeń stwierdzono, że dieta wysoko-tłuszczowa zwiększa ekspresję receptorów APJ w podwzgórzku, natomiast dokomorowe podanie apeliny 13 u tych zwierząt redukowało ekspresję wspomnianych receptorów. U otyłych pacjentów wykazano dodatnią korelację między masą ciała a stężeniem apeliny i insuliny w osoczu. Badania przeprowadzone na otyłych myszach z hiperinsulinemią wykazały, że ekspresja mRNA apeliny zależy nie tyle od otyłości, co od stężenia insuliny. Myszy, u których zredukowano sekrecję insuliny za pomocą streptozotocyny, wykazywały drastyczny spadek uwalniania apeliny przez tkankę tłuszczową; efekt ten ulegał odwróceniu po podaniu insuliny. U tych samych zwierząt dochodziło do obniżenia aktywności apeliny pod wpływem głodzenia [26]. Wykazano, że u myszy pozbawionych genu dla apeliny podanie tego związku zwiększa wrażliwość komórek mięśni szkieletowych na insulinę, przeciwdziałając tym samym hiperinsulinemii. Istnieniu dodatniej zależności między apelina a insuliną wydają się przeciwstawiać badania na komórkach beta wyspiaka trzustki, w których apelina hamowała uwalnianie insuliny [28]. Badania przeprowadzone w warunkach *in vivo* na myszach szczepu C57BL/6 potwierdzają negatywny wpływ apeliny na sekrecję insuliny.

W badaniach na zwierzętach oceniano również możliwość terapeutycznego oddziaływania apeliny w cukrzycy. Badania na myszach z cukrzycą wykazały podwyższone stężenie apeli-

ny w osoczu i obniżoną ekspresję receptora APJ w aorcie. Podanie apeliny w celach terapeutycznych myszom z cukrzycą wywoływało u nich zmniejszenie odpowiedzi naczyniozwiększającej na angiotensynę II oraz zwiększało odpowiedź naczyniorozszerzającą na acetylocholinę za pośrednictwem insulinozależnego szlaku PI3K/Akt/eNOS [29]. Znaczny wzrost stężenia apeliny i insuliny w osoczu zaobserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2. Podwyższone stężenie apeliny w osoczu w badanej grupie wykazywało dodatnią zależność ze wskaźnikiem masy ciała, stężeniem glukozy i triglicerydów, natomiast ujemną z wrażliwością na insulinę [30].

## PODSUMOWANIE

Dotychczasowe badania dostarczają wielu interesujących obserwacji wskazujących na udział apeliny w regulacji ciśnienia tętniczego, przepływu krwi, kurczliwości mięśnia sercowego i gospodarki lipidowej oraz na istnienie związku między zaburzeniami wydzielania i działania apeliny a patogenezą chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzeniami metabolizmu. Badania te wydają się bardzo obiecujące, jednak ze względu na to, że zostały podjęte stosunkowo niedawno, informacje dostępne w piśmiennictwie są zbyt fragmentaryczne, aby można było sformułować jednoznaczne wnioski co do znaczenia układu apelinergicznego i możliwości terapeutycznego zastosowania agonistów lub antagonistów apeliny.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 251: 471–476.
2. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol*, 2005; 24: 1263–1276.
3. Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol*, 2008; 75: 1882–1892.
4. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, 1993; 136: 355–360.
5. Scott IC, Masri B, D'Amico LA et al. The G protein-coupled receptor *agtr1b* regulates early development of myocardial progenitors. *Dev Cell*, 2007; 12: 403–413.
6. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*, 2004; 118: 119–125.
7. Kotwica T, Kosmala W. Rola apeliny w fizjologii i chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Pol Przegl Kardiol*, 2008; 10: 55–58.
8. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K et al. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regul Pept*, 2005; 125: 55–59.
9. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem*, 2001; 77: 1085–1096.
10. Berry MF, Pirololi TJ, Jayasankar V et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation*, 2004; 110: II187–193.
11. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol*, 2006; 41: 798–806.
12. Zhong JC, Huang DY, Liu GF et al. Effects of all-trans retinoic acid on orphan receptor APJ signaling in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*, 2005; 65: 743–750.
13. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A et al. 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.
14. O'Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta*, 2000; 1492: 72–80.
15. Llorens-Cortes C, Moos F. Opposite potentialities of hypothalamic coexpressed neuropeptides, apelin and vasopressin in maintaining body-fluid homeostasis. *Prog Brain Res*, 2008; 170: 559–570.
16. Sonmez A, Celebi G, Erdem G et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2010; 32: 179–183.
17. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1217–1224.
18. Francia P, Salvati A, Balla C et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope apelin. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 306–309.
19. Kuklińska AM, Sobkowicz B, Sawicki R et al. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*, 2010; 25: 363–367.
20. Weir RAP, Chong KS, Dalzell JR et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 551–558.
21. Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2006; 27: 222–226.
22. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept*, 2006; 133: 134–138.
23. Jia Y, Pan C, Zhang J, Geng B et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. *Regul Pept*, 2006; 133: 147–154.
24. Glassford AJ, Yue P, Sheikh AY et al. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007; 293: E1590–E1596.
25. Ronkainen V, Ronkainen JJ, Hänninen SL et al. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. *FASEB J*, 2007; 21: 1821–1830.
26. Boucher J, Masri B, Daviaud D et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 2005; 146: 1764–1771.
27. Valle A, Hoggard N, Adams AC, Roca P, Speakman JR. 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.
28. Guo L, Li Q, Wang W et al. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocr Res*, 2009; 4: 142–154.
29. Zhong JC, Huang Y, Yung LM et al. The novel peptide apelin regulates intrarenal artery tone in diabetic mice. *Regul Pept*, 2007; 144: 109–114.
30. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg*, 2009; 19: 1574–1580.