

PRACE POGLĄDOWE

Zofia Rosińska^{1(B,D,E)}, Joanna Boinska^{2(C,D,E,F)}, Paulina Giemza-Kucharska^{2(B,F)},
Justyna Przybyszewska^{1(D,G)}, Ewa Żekanowska^{2(D,E)}

Rola apeliny w regulacji gospodarki węglowodanowej i układu sercowo-naczyniowego

Role of apelin in the regulation of glucose metabolism and of the cardiovascular system

¹ Katedra i Zakład Żywienia i Dietetyki, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

² Katedra Patofizjologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Apelina jest jedną z aktywnych biologicznie adipokin syntetyzowanych przez tkankę tłuszczową. Należy do grupy białek transbłonowych sprzężonych z białkiem G i wykazuje największą homologię z receptorem angiotensyny II. Badania ostatnich lat wykazały obecność apeliny w różnych narządach, takich jak: układ pokarmowy, układ krążenia, mózg, płuca, wątroba, śledziona, nerki, gruczoł sutkowy człowieka, tkanka tłuszczowa i łożysko. Apelina poprzez działanie na swoisty receptor jest zaangażowana w regulację funkcji układu sercowo-naczyniowego, gospodarki wodno-elektrolitowej (kontrola łaknienia i przyjmowania płynów), szlaku sygnałowego w centralnym układzie nerwowym, odpowiedzi immunologicznej, a także w proces embriogenezy i stymulację angiogenezy. Apelina wydaje się odgrywać istotną rolę w patofizjologii chorób metabolicznych. Wykazano, że poprawia wrażliwość komórek na insulinę i może opóźnić rozwój zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Ponadto, jej silne działanie inotropowo dodatnie oraz hipotensyjne powoduje, że może ona znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i nadciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: apelina, receptor apeliny (APLNR), tkanka tłuszczowa

ABSTRACT

Apelin is one of biologically active adipokines synthesised by adipose tissue. It belongs to the group of transmembrane G protein-coupled proteins and has the highest homology to the angiotensin II receptor. Recent studies has shown the presence of apelin in many different organs, such as: digestive system, circulatory system, brain, lungs, liver, spleen, kidney, human mammary gland, adipose tissue, and placenta. Apelina by acting at specific receptor is involved in the regulation of the cardiovascular, gastrointestinal and immune functions, hypothalamus-hypophysis axis modulation, as well as fluid homeostasis (water intake control), embryonal development and angiogenesis. Apelina seems to play an important role in the pathophysiology of metabolic diseases. It has been shown that apelin improves insulin sensitivity and delays the development of obesity-related metabolic disorders. Furthermore, the strong positive inotropic and hypotensive effect of apelin may find application in the treatment of cardiovascular diseases and hypertension.

Key words: apelin, apelin receptor (APLNR), adipose tissue.

Udział współautorów / Participation of co-authors: A – przygotowanie projektu badawczego/ preparation of a research project; B – zbieranie danych / collection of data; C – analiza statystyczna / statistical analysis; D – interpretacja danych / interpretation of data; E – przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; F – opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; G – pozyskanie funduszy / obtaining funds

Wstęp

Tkanka tłuszczowa syntetyzuje liczne, biologicznie czynne peptydy zwane adipokinami, które odgrywają istotną rolę w regulacji procesów zapalnych, metabolicznych i immunologicznych [1, 2]. Ilość wydzielanych adipokin jest uzależniona od ilości tkanki tłuszczowej i znamienne wzrasta w nadwadze i otyłości. Wiele badań wskazuje na ścisły związek pomiędzy poziomem adipokin a rozwojem insulinooporności u ludzi otyłych, rozwojem zaburzeń metabolicznych, obecnością i/lub stopniem zaawansowania chorób układu sercowo-naczyniowego, szczególnie w odniesieniu do leptyny, rezystyny i adiponektyny [3, 4, 5]. W ciągu ostatnich kilku lat odkryto wiele nowych adipokin, wśród których szczególne zainteresowanie budzi apelina. Badania kliniczne wskazują, że odgrywa ona znaczącą rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, nadciśnienia płucnego, gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Budowa i wydzielanie apeliny

Apelina została wyizolowana po raz pierwszy przez Tatemoto i wsp. w 1998 roku z ekstraktów tkankowych żołądków wołowych [6]. Obecnie wiadomo, że gen kodujący apelinę znajduje się na ramieniu długim chromosomu X (Xq25-26.1). W wyniku hydrolizy enzymatycznej 77 aminokwasowego białka prekursorowego – preproapeliny, powstają aktywne biologicznie izoformy – apelina 36, 17, 13 i 12. Cząsteczki apeliny o różnej długości posiadają odmienne właściwości biologiczne, a farmakokinetyka tych peptydów pozostaje w dużej mierze nieznaną. Apeliny 12, 13 i 17 wiążą się ze swoistym receptorem z dużo większym powinowactwem niż apelina 36, która z kolei szybciej dysocjuje z kompleksu białko-receptor. Najnowsze badania wskazują, że apelina 13, która w N-końcowym fragmencie cząsteczki posiada grupę piroglutamyłową (Pyr-apelin 13), wydaje się być aktywnym peptydem, najbardziej odpornym na hydrolizę enzymatyczną [7-9]. Badania eksperymentalne i kliniczne dotyczące apeliny są niespójne i nie pozwoliły jak dotąd na określenie zakresu wartości referencyjnych tego białka w populacji ludzi zdrowych. Ze względu na zróżnicowaną metodologię oraz oznaczanie wielu izoform apeliny, porównywanie wyników badań jest problematyczne.

Z badań Kleinz'a i Davenporta'a (2005 r.) wynika, że apelina u zwierząt występuje głównie w komórkach mózgu, rdzenia kręgowego, serca, płuc, jąder, gruczołu sutkowego i tkanki tłuszczowej [10]. Badania z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimeryzacji w czasie rzeczywistym (Real time PCR) wykazały natomiast obecność ludzkiej apeliny w komórkach: mięśnia sercowego, mózgu, płuc, wątroby (komórki Kupfera), śledziony, nerek, gruczołu sutkowego, łożyska, błony śluzowej żołądka i tkance tłuszczowej [10, 11]. Występowanie apeliny w tak wielu różnych narządach sugeruje, że efekty jej działania mogą mieć charakter ogólnoustrojowy.

Introduction

Adipose tissue synthesizes numerous biologically active peptides known as adipokines, which play an important role in the regulation of inflammatory, metabolic and immunological processes [1, 2]. Concentration of adipokines secreted into blood depends on the amount of body fat and significantly increases in overweight and obesity. Many studies have shown a close relationship between the level of adipokines (especially leptin, resistin and adiponectin) and the development of insulin resistance in obese individuals, the development of metabolic disorders, the presence and / or progression of the cardiovascular diseases [3,4,5]. From the wide range of new adipokines discovered over the past few years, apelin is of the highest interest. Clinical studies indicate that apelin plays an important role in the regulation of blood pressure, pulmonary hypertension, lipid and glucose metabolism and the development of cardiovascular diseases.

Structure and secretion of apelin

Apelina was isolated for the first time by Tatemoto et al in 1998 from bovine stomach tissue extracts [6]. Apelin gene is located on the long arm of chromosome X (Xq25-26.1). As a result of enzymatic hydrolysis of the precursor protein (77-preproapelin), biologically active isoforms of apelin-apelin 36, 17, 13 and 12 are produced. Apelin isoforms have different biological properties and pharmacokinetics of these peptides are largely unknown. Apelin 12, 13 and 17 bind to a specific receptor with much higher affinity than apelin 36 which, in turn, rapidly dissociates from the protein-receptor complex. Recent studies indicate that apelina 13, which in the N-terminal region of the molecule has a pyroglutamyl group (Pyr-apelin 13), appears to be an active peptide, the most resistant to enzymatic hydrolysis [7-9]. *Experimental and clinical studies on apelin are inconsistent and not allowed so far to determine the reference values of this protein in healthy people. Due to the various methods used to measure apelin concentration and its multiple isoforms, comparing the test results is problematic.*

The research by Kleinz'a and Davenporta'a (2005) indicate that the animals apelin is present mainly in cells of the brain, spinal cord, heart, lung, testis, mammary gland and adipose tissue [10]. Studies using polymerase chain reaction in the real time (real time PCR) indicated the presence of human apelin in cells of myocardium, brain, lung, liver (Kupffer cells), spleen, kidney, mammary gland, placenta, stomach mucosa and adipose tissue [10,11]. Presence of apelin in so many different organs suggests that apelin exerts systemic effect.

The receptor of apelin (APLNR)

Apelin receptor gene was discovered in 1993 by O'Dowd et al. It is located on chromosome 11 at position 11q12.

Receptor dla apelinu (APLNR)

Gen dla receptora apelinu został odkryty w 1993 roku przez O'Dowd i wsp. Znajduje się on na chromosomie 11 w pozycji 11q12. Receptor APLNR, składający się z 377 aminokwasów, należy do grupy białek transbłonowych sprzężonych z białkiem G i wykazuje największą homologię z receptorem angiotensyny (AT1) [11]. Badania eksperymentalne, prowadzone w hodowlach komórkowych wykazały, że pomimo podobieństwa strukturalnego obu receptorów, angiotensyna II nie wiąże się z receptorem APLNR [6,11]. Co więcej, nie odkryto jak dotąd żadnego innego, poza apeliną, endogenego ligandu dla receptora APLNR.

Mechanizmy regulacji transkrypcji genu APLNR są złożone i poznane zaledwie w wąskim zakresie w oparciu o modele zwierzęce. Wśród czynników zaangażowanych w aktywację/inhibicję sznurczego genu APLNR wymienia się: czynnik transkrypcyjny Sp1, *białko wiążące* sekwencję wzmacniającą CCAAT (*CCAAT/Enhancer-Binding Protein*) i estrogen [12].

Dotychczasowe badania wskazują na zróżnicowaną ekspresję receptora APLNR w tkankach zwierzęcych i ludzkich. Obecność receptora APLNR u szczurów zaobserwowano w obrębie mózgu, tkanki tłuszczowej i serca. Najwyższą ekspresję mRNA receptora odnotowano w płucach. Natomiast u ludzi umiarkowaną ekspresję mRNA APLNR zaobserwowano w układzie nerwowym (jądra podwzgórza, hipokamp, przysadka, mózdzek, szyszynka), śledzionie, łożysku oraz w krążeniu wieńcowym. Szczególnie wysoką aktywność zarówno receptora APLNR jak i apelinu odnotowano w śródbłonku naczyń o różnym przekroju w obrębie płuc i nerek [10, 13, 14, 15].

Układ apelinu – receptor

Z wielu badań wynika, że receptor APLNR jest aktywowany zarówno na drodze auto i parakrynej, oraz w mniejszym stopniu, na drodze endokrynej. W warunkach fizjologicznych układ apelinu /APLNR są zaangażowane w [9, 10, 15, 16]:

- regulację funkcji układu sercowo-naczyniowego (silna substancja o działaniu hipotensyjnym i inotropowym dodatnim),
- regulację gospodarki wodno-elektrolitowej (kontrola łaknienia i przyjmowania płynów),
- regulację szlaku sygnałowego w centralnym układzie nerwowym (oś podwzgórze-przysadka – nadnercza),
- regulację odpowiedzi immunologicznej (koreceptor zakażenia wirusem HIV),
- proces embriogenezy,
- regulację gospodarki węglowodanowej,
- stymulację angiogenezy.

Interakcja apelinu z receptorem, w zależności od miejsca jej występowania (komórki śródbłonka naczyniowego, kardiomiocyty, komórki mięśni gładkich), obejmuje różne szlaki sygnałowe. Jeden z mechanizmów jest związany z pobudzeniem kinazy fosfatydylo-inozyto-

APLNR consisting of 377 amino acids, belongs to a group of transmembrane proteins/G protein-coupled receptors and has the highest homology with the angiotensin receptor (AT1) [11]. Experimental studies carried out in cell cultures revealed that despite the structural similarity of these two receptors, angiotensin II does not bind to the apelin receptor [6,11]. Moreover, there has been discovered no other than apelin endogenous ligand for the APLNR.

Mechanisms of transcriptional regulation of APLNR gene are complex and the current knowledge is based on animal models. There are many factors involved in the activation/inhibition of the rat APLNR gene such as: transcriptional factor Sp1, CCAAT / Enhancer-Binding Protein and estrogen [12].

Many studies indicate a differential expression of receptor APLNR in animal and human tissues. The presence of APLNR in rats was discovered in the brain, heart and adipose tissue. The highest mRNA expression was observed in the lungs. However, in humans moderate APLNR mRNA expression was observed in the nervous system (the nucleus of the hypothalamus, hippocampus, pituitary, cerebellum, pineal gland), spleen, placenta, and coronary circulation. Especially high activity of both APLNR and apelin was observed in the endothelial cells of blood vessels located in the lungs and kidneys [10,13,14,15].

Apelin-APLNR system

Many studies have shown that the APLNR is activated in an auto/ para and endocrine manner. Under physiological conditions apelin-APLNR system is involved in [9,10,15,16]:

- regulation of the cardiovascular system (hypotensive and positive inotropic effect)
- regulation of water- electrolyte system (appetite and fluid intake control)
- regulation of the signaling pathway in central nervous system (the hypothalamic-pituitary – adrenal axis)
- regulation of the immune response (coreceptor for HIV infection)
- embryogenesis
- regulation of carbohydrate metabolism
- stimulation of angiogenesis.

Apelin-APLNR interaction, depending on where it occurs (the vascular endothelial cells, cardiomyocytes, smooth muscle cells), includes various signaling pathways. One mechanism is associated with stimulation of phosphatidylinositol kinase 3 (PI3K) and kinase B protein (Akt / KB), which results in the activation of nitric oxide synthase (eNOS), the release of NO and cGMP (result of apelin action on blood vessels) [17]. Positive inotropic effect is a result of a co-interaction of APLNR and Gi protein, which leads to activation of protein kinase C (PKC), Na⁺/H⁺ and Na⁺/Ca²⁺ exchangers. This causes

lowej 3 (PI3K) i kinazy białkowej B (Akt/KB), co skutkuje aktywacją syntazy tlenu azotu (eNOS), uwolnieniem NO i cGMP (rezultat działania apeliny na naczynia) [17]. Efekt inotropowy dodatni jest natomiast wynikiem współdziałania receptora APLNR z białkiem Gi, co doprowadza do aktywacji kinazy białkowej C (PKC) a w konsekwencji do uruchomienia wymienników Na^+/H^+ i $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Powoduje to wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia jonów wapnia i wzrost wrażliwości kardiomiocytów na Ca^{2+} [18]. Ponadto niektóre efekty działania apeliny są związane z uruchomieniem szlaku kinaz regulowanych czynnikami zewnętrznymi (ERK – extracellular signal-regulated kinases) [19].

Rola apeliny w regulacji układu sercowo-naczyniowego

Wpływ apeliny na ścianę naczyń

Pierwsze dowody potwierdzające udział apeliny w regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego pochodzą z badań na zwierzętach. W 2000 r. Lee i wsp. wykazali, że iniekcje dożylnie apeliny-13 wywołują u szczurów przejściowy spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o ok. 10 mmHg, któremu towarzyszy minimalny wzrost tętna. W toku dalszych badań stwierdzili, że efekt hipotensyjny zależy od zastosowanej izoformy apeliny – apelina 13 wywiera najsilniejszy efekt hipotensyjny. Ponadto autorzy zaobserwowali, że podanie apeliny w obecności inhibitora syntazy tlenu azotu (NOS) nie powoduje spadku ciśnienia tętniczego, co pozwoliło sformułować hipotezę, że w mechanizm działania apeliny na naczynia jest zaangażowany NO [20]. Co więcej, u myszy z defektem genetycznym skutkującym brakiem receptora APLNR w komórkach, nie zaobserwowano żadnego efektu po podaniu egzogennej apeliny wskazując, że działa ona aktywnie jedynie w układzie tandemowym apelina - receptor APLNR [21].

Badania eksperymentalne znalazły potwierdzenie w dwóch, jak dotąd, opublikowanych badaniach klinicznych Japp'a i wsp. W pierwszym z nich wykazano, że iniekcje apeliny-13 wywołują u zdrowych mężczyzn rozkurcz naczyń tętniczych, zależny od tlenu azotu, natomiast nie powodują takiego efektu w naczyniach żylnych [9]. W drugim badaniu, przeprowadzonym u chorych z niewydolnością serca, stwierdzono, że iniekcje apeliny wywołują obniżenie oporu naczyń obwodowych i spadek ciśnienia tętniczego [22].

Analiza dostępnego piśmiennictwa utwierdza w przekonaniu, że efekt działania apeliny na ścianę naczyń krwionośnych może być dwukierunkowy. Poza licznymi badaniami dokumentującymi efekt hipotensyjny działania apeliny [9, 21, 22] pojedyncze wskazują, że apelina może także działać naczynioskurczowo. Zaobserwowano m. in., że apelina wywołuje *ex vivo* zwężenie segmentów wyizolowanej żyły odpiszczelowej [23] oraz odgrywa istotną rolę w procesie fosforylacji łańcuchów lekkich miozyny w komórkach mięśni gładkich naczyń (kluczowy etap skurczu) [24].

the increase of intracellular calcium ion concentration and an *calcium sensitivity* in cardiac myocytes [18]. In addition, some apelin effects are caused by activation of the extracellular signal-regulated kinases (ERK) [19].

Apelin role in the regulation of cardiovascular system

Apelin impact on the vascular wall

The first evidence that apelin is involved in the regulation of the cardiovascular system derives from animal studies. In 2000, Lee et al. demonstrated that intravenous apelin-13 in rats causes a temporary drop in systolic and diastolic blood pressure (10 mmHg), accompanied by a minimal increase in heart rate. Further investigation found that the hypotensive effect depends on the apelin isoform: apelin-13 has the most powerful hypotensive effect. The authors also observed that apelin administration in the presence of nitric oxide synthase (NOS) inhibitor does not lower blood pressure. This observation allowed to formulate a hypothesis that nitric oxide (NO) is involved in the mechanism of apelin action on blood vessels [20]. Furthermore, in mice with a genetic defect that causes absence of APLNR in cells, no effect was observed after administration of exogenous apelin, indicating that apelin is actively working in tandem apelin- APLNR [21].

Results of experimental studies were confirmed in two, so far, published clinical trials by Japp'a et al. In the first one, it has been shown that apelin-13 injections cause nitric oxide-dependent arterial vasodilation *in vivo* in men [9]. In the second study, conducted in patients with heart failure, it was found that apelin injections cause a reduction in peripheral vascular resistance and a decrease in blood pressure [22].

Analysis of the available literature confirms the belief that apelin effect on the vascular wall can be bi-directional. Numerous studies document hypotensive effect of apelin activity [9, 21, 22], however, there is one that shows that apelin may cause vasoconstriction of *ex vivo* isolated saphenous vein segments [23]. Moreover, apelin plays an important role in the phosphorylation of myosin light chain in vascular smooth muscle cells (key stage of vascular contraction) [24].

Currently, it is believed that under physiological conditions apelin released from endothelial cells acts on APLNR receptor located on the cell surface, which leads to phosphorylation and activation of nitric oxide synthase, what in turn leads to NO release and its diffusion into vascular smooth muscle cells. As a result, the activation of guanylyl cyclase, increased cGMP and relaxation of vascular smooth muscle (vasodilatation) are observed. The clinical conditions running with vascular endothelial damage, apelin mechanism of action is different. Apelin activates directly the receptor located on pathologically exposed vascular smooth muscle cells which, probably through Gq proteins, triggering their contraction.

Obecnie uważa się, że w warunkach fizjologicznych apelina uwalniana z komórek śródbłonka działa na receptor APLNR zlokalizowany na ich powierzchni, co prowadzi do fosforylacji i aktywacji syntazy tlenu azotu, wskutek czego dochodzi do uwolnienia NO i jego dyfuzji do komórek mięśni gładkich naczyń. W konsekwencji następuje aktywacja cykazy guanylowej, wzrostu cGMP i relaksacja mięśniówki naczyń (wazodylatacja). W stanach klinicznych przebiegających z uszkodzeniem śródbłonka naczyniowego mechanizm działania apeliny jest odmienny. Apelina aktywuje bezpośrednio receptor APLNR znajdujący się na odsłoniętych w stanach patologicznych komórkach mięśni gładkich naczyń, co, prawdopodobnie za pośrednictwem białka Gq, wywołuje ich skurcz.

Efekt inotropowy dodatni apeliny

W 2002 r. Szokodi i wsp., badając wpływ apeliny –16 na czynność mięśnia sercowego u szczurów, zaobserwowali istotny wzrost jego kurczliwości [25]. Apelina, jak wskazują również wyniki wielu innych badań eksperymentalnych, działa silnie inotropowo dodatnio [26–28]. Ponadto w badaniach hemodynamicznych prowadzonych na myszach wykazano, że podanie apeliny obniża objętość wrzutową i wyrzutową lewej komory oraz zwiększa rezerwę kurczliwości [29]. Efekt inotropowy apeliny może być związany z przejściowym wzrostem stężenia jonów wapnia w komórkach oraz większą wrażliwością miofilamentów na Ca^{2+} .

Pomimo iż zdecydowana większość badań wskazuje na silne inotropowo dodatnie działanie apeliny, to odmiennie wyniki uzyskali Falcao-Pires i wsp. w wyizolowanych komórkach mięśnia sercowego. Badacze zaobserwowali, że podanie egzogennej apeliny wywołuje efekt inotropowy ujemny oraz nie wpływa na czynność rozkurczową komórek [30]. Autorzy tych badań wskazują, że apelina powoduje wzrost kurczliwości mięśnia sercowego poprzez działanie na inne, poza kardiomiocytami, komórki.

Apelina w niewydolności mięśnia sercowego

Z badań na zwierzętach wynika, że czynnikiem, który w istotny sposób reguluje stężenie apeliny i jej receptora w komórkach jest niedotlenienie. U szczurów z niewydolnością serca odnotowano istotny wzrost ekspresji genu apeliny w ciągu 24 h po indukowanym zawale mięśnia sercowego oraz wzrost jej stężenia w osoczu 6 tygodni po zawale [28]. W badaniach prowadzonych na myszach z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że ekspresja mRNA apeliny i receptora APLNR ulega obniżeniu dopiero w jawnej klinicznie niewydolności serca, natomiast pozostawała bez zmian w fazie skompensowanego przerostu lewej komory [31].

Interesujące obserwacje płynące z badań na zwierzętach zapoczątkowały nowy kierunek badań klinicznych, dotyczący oceny stężenia apeliny u chorych z niewydolnością serca. Z przeglądu piśmiennictwa wynika,

The positive inotropic effect of apelin

In 2002 Szokodi et al, examining the impact of apelin-16 on myocardial function in rats, observed a significant increase of myocardial contractility [25]. Apelin, as indicated by many other experimental studies, has a strong positive inotropic effect [26–28]. Furthermore, hemodynamic studies in mice have shown that apelin administration reduces *left ventricular* preload and afterload, and *increases contractile reserve* [29]. Positive inotropic effect of apelin may be associated with transient increase in intracellular concentration of calcium ion, and greater *Ca²⁺ sensitivity of myofilaments*. Although the vast majority of studies have shown a strong positive inotropic effect of apelin, the different results obtained Falcao-Pires et al in isolated cardiac muscle cells. Researchers found that the administration of exogenous apelin exerts negative inotropic effect [30]. Authors of these studies make a hypothesis that apelin increases myocardial contractility by acting on other than cardiomyocytes cells.

Apelin in heart failure

Animal studies indicate that the main factor that significantly regulates apelin and APLNR concentration in the cells is hypoxia. In rats with heart failure, a significant increase of apelin gene expression within 24 h after induced myocardial infarction as well as increased apelin concentration in plasma 6 weeks after myocardial infarction were observed [28]. Studies in mice with hypertension showed that apelin and APLNR mRNA expression is reduced in overt heart failure, but remained unchanged at a stage of compensated left ventricular hypertrophy [31].

Interesting observations derived from animal studies initiated a new direction in clinical trials for the evaluation of apelin concentrations in patients with heart failure. A review of the literature shows that the concentration of apelin significantly decreases with the severity of heart failure according to NYHA (New York Heart Association) functional class [32–36]. The reason for lowering the level of apelin in the advanced stages of the disease may be, according to the authors, the growing endothelial cell damage and compensatory mechanism induced by hypertension. In addition, Chen et al. studies have shown that in healthy individuals apelin expression is restricted to the coronary endothelial cells, whereas in patients with heart failure also to cardiomyocytes [32].

Apelin association with obesity and diabetes

In 2005 Boucher et al. showed that apelin is produced and secreted by mouse and human adipocytes [16]. Therefore, it *belongs to the adipokine family*.

Further studies in mice have shown that obese mice with concomitant hyperinsulinemia have significantly increased apelin concentration in adipose tissue and plasma. Moreover, the same study analyzed the apelin

że stężenie apeliny istotnie maleje wraz ze stopniem zaawansowania niewydolności serca wg NYHA (New York Heart Association) [32-36]. Przyczyną obniżenia poziomu apeliny w zaawansowanych stadiach choroby może być, zdaniem autorów, pogłębiające się uszkodzenie komórek śródbłonka oraz mechanizm kompensacyjny wywołany nadciśnieniem. Ponadto z badań Chen i wsp. wynika, że u ludzi zdrowych ekspresję apeliny stwierdza się wyłącznie w obrębie komórek śródbłonka naczyń wieńcowych, natomiast u chorych z niewydolnością serca dodatkowo także w kardiomiocytach [32].

Związek apeliny z otyłością i cukrzycą

W 2005 r. Boucher i wsp. wykazali, że apelina jest produkowana oraz wydzielana przez mysie i ludzkie adipocyty [16]. W związku z tym zaliczono ją do szerokiej rodziny adipokin.

W toku badań na myszach reprezentujących cztery typy otyłości o zróżnicowanej etiologii zaobserwowano, że tylko w modelu ze współistniejącą hiperinsulinemią dochodzi do istotnego wzrostu stężenia apeliny w tkance tłuszczowej i osoczu. Ponadto w tym samym badaniu analizowano stężenie apeliny w czasie głodzenia i po posiłku. Udowodniono bezpośrednią zależność między poziomem insuliny i apeliny wskazując, że wysokim wartościom jednej z nich towarzyszył wzrost drugiej i odwrotnie [16]. Rezultaty tego badania pozwalają sądzić, że jednym z najistotniejszych czynników determinujących wydzielanie apeliny przez adipocyty jest insulina.

Nowego spojrzenia na potencjalną rolę apeliny w regulacji gospodarki węglowodanowej dostarczyły liczne badania eksperymentalne polegające na iniekcjach apeliny zwierzętom laboratoryjnym. Podawanie tej adipokiny obwodowo powodowało obniżenie masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej, poziomu insuliny, triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, oraz wzrost wrażliwości komórek na insulinę i zwiększenie wychwytu glukozy [37-40]. Iniekcje apeliny do ośrodkowego układu nerwowego wywierały zróżnicowany efekt wyraźnie zależny od dawki. Niskie dawki powodowały m. in. wzrost produkcji tlenu azotu, wzrost tolerancji na glukozę i insulinowrażliwości oraz obniżenie glikemii poposiłkowej. Efektem zastosowania wysokich dawek apeliny był z kolei wzrost glikemii na czczo, wzrost stężenia insuliny i oporności tkanek obwodowych na insulinę [41-43]. Biorąc pod uwagę silną ekspresję apeliny i APLNR w strukturach centralnego układu nerwowego oraz wyniki badań eksperymentalnych, można spekulować, że wzrost stężenia apeliny w podwzgórzku może odgrywać znaczącą rolę w patomechanizmie rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Rezultaty badań klinicznych prowadzonych wśród osób otyłych nie są jednoznaczne. Pierwsze badania dotyczące oceny apeliny u osób otyłych z hiperinsulinemią wykazały istotny wzrost jej stężenia u tych chorych [16]. Istotnie podwyższone wartości tej adipokiny odnotowano

concentration during fasting and after meals. It has been proven direct positive correlation between the level of insulin and apelin indicating their close connection [16]. The results of this study suggest that one of the most important factors determining apelin release by adipocytes is insulin.

A new look at the potential role of apelin in the regulation of carbohydrate metabolism provided numerous experimental studies, in which apelin was injected to the laboratory animals. Administration of apelin peripherally led to a body weight, body fat, insulin, triglycerides and free fatty acids reduction, and increase sensitivity of cells to insulin and glucose uptake [37-40]. Injections of apelin to the central nervous system exerted different dose-dependent effects. Low doses caused increased production of nitric oxide, increased glucose tolerance and insulin sensitivity and lower postprandial glucose. High-dose of apelin increased fasting plasma glucose, insulin and resistance of peripheral tissues to insulin [41-43]. Taking into account the strong expression of apelin and APLNR in the structures of the central nervous system and the experimental studies results, we can speculate that the increase in apelin concentration in the hypothalamus may play a significant role in the pathogenesis of the development of glucose intolerance.

The results of clinical trials in obese people are inconclusive. One of the first studies showed a significant increase of apelin concentration in obese patients [16]. Significantly increased values of apelin were also observed in major obesity [44], obesity with glucose intolerance and type 2 diabetes [45]. Different results were obtained in a group of children. Tapan et al. showed significantly lower levels of plasma apelin in obese children compared to children of normal weight [46]. However, the studies of Reinehr et al. showed no difference in apelin concentration in obese children in relation to the group of children with normal weight. The authors found no correlation between apelin and body fat, leptin and HOMA (Homeostasis Model Assessment) indicator [47].

The relationship between nutritional status and the concentration of apelin was also studied by a group of Polish scientists. Ziara et al. analyzed the concentration of apelin in girls aged 14-18 years, scheduled for three subgroups (with simple obesity, anorexia and other eating disorders not classified) as well as in the control group. The highest concentration of apelin was observed in a group of obese girls and the lowest in both groups with eating disorders. According to the authors there is a direct positive relationship between body fat and apelin level [48]. However, studies evaluating the effect of weight loss (caused by the *low energetic diet*) on apelin level showed a statistically significant reduction in the apelin concentration only in women with moderate obesity, but not significant in obese children and people with metabolic syndrome [47,49,50]. Moreover, reduction

także w otyłości olbrzymiej [44], otyłości ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, a także w cukrzycy typu 2 [45]. Odmienne wyniki uzyskano w grupie dzieci. Tapan i wsp. wykazali istotnie niższe stężenie osoczowej apeliny u dzieci otyłych w stosunku do dzieci o prawidłowej masie ciała [46]. Natomiast w badaniach Reinehr'a i wsp. nie zaobserwowano różnic w stężeniu apeliny u dzieci otyłych w stosunku do grupy dzieci szczupłych. Ponadto autorzy nie stwierdzili żadnych korelacji pomiędzy apeliną a zawartością tkanki tłuszczowej, leptyną i wskaźnikiem HOMA [47].

Zależność pomiędzy stanem odżywienia a stężeniem apeliny była także przedmiotem badań grupy polskich naukowców. Ziara i wsp. analizowali stężenie tej adipokiny u dziewcząt w wieku 14–18 lat, zakwalifikowanych do trzech podgrup (z otyłością prostą, anoreksją oraz innymi niesklasyfikowanymi zaburzeniami odżywiania), a także w grupie kontrolnej. Najwyższe stężenie apeliny badacze zaobserwowali w grupie dziewcząt otyłych, a najniższe w obu analizowanych grupach z zaburzeniami odżywiania. Zdaniem autorów istnieje bezpośrednia dodatnia zależność pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej a poziomem apeliny [48]. Słuszności tej hipotezy nie potwierdzają jednak badania oceniające wpływ utraty masy ciała na poziom apeliny. Spadek masy ciała, wskutek zastosowania diety ubogoenergetycznej powodował istotne statystycznie obniżenie stężenia apeliny wyłącznie u kobiet z otyłością umiarkowanego stopnia, natomiast nieistotne u dzieci otyłych i osób z zespołem metabolicznym [47, 49, 50]. Natomiast redukcja masy ciała, będąca konsekwencją operacji bariatrycznej, powodowała obniżenie apeliny jedynie w przypadkach otyłości olbrzymiej ze współistniejącymi zaburzeniami glikemii na czczo lub cukrzycą typu 2 występującymi jeszcze przed operacją [51].

Analiza dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że istnieje wyraźny związek pomiędzy poziomem apeliny a zawartością tkanki tłuszczowej i stężeniem insuliny. Wiele badań potwierdza dodatnią korelację pomiędzy stężeniem apeliny a wskaźnikiem masy ciała (BMI), HOMA-IR, stężeniem triglicerydów, glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [45, 47, 50, 51, 52, 53, 54]. Zdania autorów co do tego, który z tych czynników w największym stopniu determinuje poziom apeliny są jednak podzielone.

Podsumowanie

Apelina wydaje się odgrywać istotną rolę w patofizjologii chorób metabolicznych. Wykazano, że poprawia wrażliwość komórek na insulinę i może opóźnić rozwój zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Z drugiej strony jej silne działanie inotropowo dodatnie oraz hipotensyjne powoduje, że w przyszłości może ona znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych.

of body weight, as a result of bariatric surgery, caused a reduction of apelin in obese patients with fasting glucose disorders or type 2 diabetes patients [51].

Analysis of the literature indicates that there is a close link between apelin level and body fat as well as insulin. Many studies have confirmed a positive correlation between apelin concentration and body mass index (BMI), HOMA indicator, triglycerides, glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) [45,47,50,51,52,53,54]. However, which of these factors has the greatest impact on apelin level are divided.

Summary

Apelin seems to play an important role in the pathophysiology of metabolic diseases. It has been shown that apelin improves insulin sensitivity and may delay the development of obesity-related metabolic disorders. On the other hand, the strong positive inotropic and hypotensive effect of apelin may find application in the treatment of cardiovascular diseases.

Piśmiennictwo / References

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 1994; 372: 425-432.
2. Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. *White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity*. Arch Med Res. 2008;39:715-728.
3. Stępień M, Wlazel RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal M, Rysz J. *Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients - pilot study*. Arch Med Sci. 2012; 8: 431-436.
4. Janowska J, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M. *Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance*. Metabolism. 2006; 55:1495-1499.
5. Galletti F, D'Elia L, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinara E, et al. *High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study*. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 3922-3926.
6. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. *Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor*. Biochem Biophys Res Commun. 1998; 251: 471-476.
7. Langelaan DN, Bebbington EM, Reddy T, Rainey JK. *Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin*. Biochemistry. 2009; 48: 537-548.
8. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, O'Dowd BF. *Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action*. Endocrinology. 2005; 146: 231-236.
9. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, et al. *Vascular effects of apelin in vivo in man*. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 908-913.
10. Kleinz MJ, Davenport AP. *Emerging roles of apelin in biology and medicine*. Pharmacol Ther. 2005;107:198-211.
11. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. *Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding*. Biochim Biophys Acta. 2001; 1538: 162-171.
12. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL et al. *A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11*. Gene. 1993;136: 355-60.
13. Anne-Marie O'Carroll, Stephen J Lolait, Gillian M Howell. *Transcriptional regulation of the rat apelin receptor gene: promoter cloning and identification of an Sp1 site necessary for promoter activity*. J Mol Endocrinol 2006, 36: 221-235.
14. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. *Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding*. Biochim Biophys Acta. 2001; 1538:162-71.
15. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. *Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin*. J Neurochem. 2003; 84:1162-72.
16. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. *Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity*. Endocrinology. 2005;146:1764-71.
17. Japp AG, Newby DE. *The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential*. Biochem Pharmacol. 2008; 75: 1882-92.
18. Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppen SR, Siedlecka U, Lee J, Soppa GK, et al. *Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology*. Biochem Biophys Res Commun. 2007;357:889-95.
19. Masri B, Morin N, Pedebnarde L, Knibiehler B, Audigier Y. *The apelin receptor is coupled to Gi1 or Gi2 protein and is differentially desensitized by apelin fragments*. J Biol Chem. 2006; 281:18317-26.
20. Lee DK, Cheng R, Ngyuen T, Fan T, Kariyavasam AP, Liu Y, et al. *Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor*. J Neurochem 2000; 74: 34-41.
21. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, et al. *Regulatory roles of APJ, a seven transmembrane receptor related to angiotensin - type 1 receptor in blood pressure in vivo*. J Biol Chem 2004; 279: 26274-9.
22. Japp AG, Cruden NL, Barnes G, van Gemeren N, Mathews J, Adamson J, et al. *Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure*. Circulation. 2010; 121: 1818-27.
23. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. *[(125)I]-(Pyr(1))Apelin-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;132:1255-60.
24. Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, Fukamizu A, Kitamura H, Umemura S. *Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26:1267-72.
25. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, et al. *Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility*. Circ Res. 2002; 91: 434-40.
26. Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. *Apelin increases contractility in failing cardiac muscle*. Eur J Pharmacol. 2006; 553: 222-8.
27. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, Woo YJ. *Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts*. Circulation. 2004; 110: II187-93.
28. Atluri P, Morine KJ, Liao GP, Panlilio CM, Berry MF, Hsu VM, et al. *Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression*. Cell Mol Biol Lett. 2007;12:127-38.
29. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. *The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo*. Cardiovasc Res. 2005; 65: 73-82.

30. 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: 1263-76.
31. 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.
32. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, et al. *Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction.* Circulation. 2003; 108:1432-9.
33. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, Videbaek R, Andersen CB, Boesgaard S, Friis-Hansen L. *Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease.* Regul Pept. 2006; 133:134-8.
34. Francia P, Salvati A, Balla C, De Paolis P, Pagannone E, Borro M, et al. *Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope apelin.* Eur J Heart Fail. 2007; 9:306-9.
35. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. *Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure.* Eur J Heart Fail. 2006; 8(4):355-60.
36. Chandrasekaran B, Kalra PR, Donovan J, Hooper J, Clague JR, McDonagh TA. *Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction.* J Card Fail. 2010; 16(7):556-61.
37. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, et al. *Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice.* Endocrinology. 2007; 148(6):2690-7. Epub 2007 Mar 8.
38. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. *Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms.* Endocrinology. 2011; 152(1):59-68.
39. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. *Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010; 298: E59-67.
40. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. *Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice.* Cell Metab. 2008; 8: 437-45.
41. Clarke KJ, Whitaker KW, Reyes TM. *Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet.* J Neuroendocrinol. 2009; 21: 83-9.
42. 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.
43. Duparc T, Colom A, Cani PD, Massaly N, Rastrelli S, Drougard A, et al. *Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice.* Antioxid Redox Signal. 2011; 15:1477-96.
44. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. *Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding.* Regul Pept. 2005; 130: 7-13.
45. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. *Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects.* Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114: 544-8.
46. Tapan S, Tascilar E, Abaci A, Sonmez A, Kilic S, Erbil MK, Ozcan O. *Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children.* J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23:1039-46.
47. Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. *Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis.* Metabolism. 2011; 60:1349-54.
48. Ziora K, Oświecimska J, Swietochowska E, Ziora D, Ostrowska Z, Stojewska M, et al. *Assessment of serum apelin levels in girls with anorexia nervosa.* J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2935-41.
49. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z, et al. *Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ.* Eur J Endocrinol. 2008;158:905-10.
50. Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S, et al. *Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome.* Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19:626-33.
51. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E. *Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus.* Obes Surg. 2009;19:1574-80.
52. Telejko B, Kuzmicki M, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Szamatowicz J, Nikolajuk A, Zonenberg A, et al. *Plasma apelin levels and apelin/APJ mRNA expression in patients with gestational diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87:176-83.
53. Aydin S. *The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus.* Peptides. 2010; 31:2236-40.
54. Dray C, Debard C, Jager J, Disse E, Daviaud D, Martin P, et al. *Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;298:E1161-9.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Zofia Rosińska
 Katedra i Zakład Żywienia i Dietetyki,
 Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy
 ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz
 tel.: (52) 585-54-01
 e-mail: zo.rosinska@cm.umk.pl