

**ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY**  
REVIEW PAPER

# Apelina 12 i jej receptor jako diagnostyczne markery chorób wieku dziecięcego i osób dorosłych

## Apelin-12 and its receptor as diagnostic biomarkers of childhood and adult diseases

Małgorzata Koba<sup>1</sup>, Rafał Koba<sup>2</sup>, Alicja Nawrat<sup>1</sup>, Aneta Stachurska-Klimczak<sup>1</sup>, Urszula Godula-Stuglik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

<sup>2</sup>Oddział Kliniczny Kardiologii, Centrum Chorób Serca w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

<sup>1</sup>Department of Neonatal Intensive Care in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

<sup>2</sup>Department of Cardiac Anesthesia and Intensive Therapy, Silesian Centre for Heart Diseases in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

### STRESZCZENIE

Biała tkanka tłuszczowa jest hormonalnie aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego, zdolnym do produkcji i uwalniania wielu adipokin, w tym apelinu 12, znanej jako ligand receptora sprzężonego z białkiem G – APJ. Układ apelina/APJ występuje w wielu tkankach organizmu, odgrywając ważną rolę w utrzymaniu wrażliwości na insulinę, przyjmowaniu pokarmu i w patomechanizmie otyłości u dzieci. Apelina reguluje rozwój i czynność układu sercowo-naczyniowego, ciśnienie krwi, kurczliwość mięśnia sercowego, angiogenezę, metabolizm węglowodanów i tłuszczów, proliferację komórek, apoptozę i procesy zapalne. Hamuje wchłanianie wody i produkcję wazopresyny. Największe jej stężenie stwierdza się w śródbłonku naczyń, mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, w mózgu, sercu, płucach, jądrach, jajnikach, wątrobie, łożysku, gruczole piersiowym i mleku kobiecym. Odgrywa ona kluczową rolę w homeostazie poprzez hamowanie aktywacji płytek krwi. Ekspresja układu apelina/APJ jest znacznie nasiloną w atrezji dróg żółciowych, zwłaszcza w schyłkowej marskości wątroby. W przewlekłej niewydolności krążenia osoczowe stężenie apelinu ulega zmniejszeniu, a u pacjentów z nadciśnieniem tarczycy osiąga wysokie wartości. Apelina jest potencjalnym markerem diagnostycznym w różnicowaniu choroby moyamoya z miażdżycą naczyń mózgu i nowym biomarkerem cukrzycy typu 2 u mężczyzn. Dzieci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym mają wyższe stężenia apelinu niż dzieci zdrowe. Apelina ma znaczenie w patogenezie dziecięcej astmy oskrzelowej. U niemowląt z nadmierną urodzeniową masą ciała obserwuje się znaczną hiperapelinemię. Apelina może działać jako czynnik mitogeny dla osteoblastów, bierze udział w rozwoju nefropatii cukrzycowej, w nowotworzeniu naczyń w retinopatii wcześniaków. Podkreśla się jej wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu sepsy u noworodków.

### SŁOWA KLUCZOWE:

**apelina 12, receptor apelinu, tkanka tłuszczowa, noworodek, angiogeneza, otyłość.**

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Małgorzata Koba, Katedra i Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, ul. 3 Maja 13–15, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 370 42 80, faks: +48 32 370 44 66, e-mail: [kitipnzabrze@sum.edu.pl](mailto:kitipnzabrze@sum.edu.pl)

## ABSTRACT

White adipose tissue is a dynamic endocrine organ able to produce and release several bioactive adipokines, among them apelin, known as the ligand of the G-protein-coupled receptor APJ. The apelin/APJ system, distributed in diverse periphery organ tissues, is mainly involved in insulin sensitivity, food intake, and in the pathomechanism of childhood obesity. It regulates cardiovascular development and function, blood pressure, cardiac contractility, angiogenesis glyco- and fat metabolism and cell proliferation, apoptosis, and inflammation. Apelin inhibits water intake and vasopressin production. Apelin is mainly expressed in the endothelium, vascular smooth muscle cells, brain, heart, lung, testis, ovary, liver, placental tissue, mammary gland, and breast milk. This hormone is a key player in haemostasis with an ability to inhibit thrombin- and collagen-mediated platelet activation. The hepatic apelin/APJ system is markedly activated in progression of biliary atresia, especially in end-stage cirrhosis. In chronic heart failure plasma apelin concentrations are decreased and in patients with hypothyroidism are abnormally high. Apelin is a potential diagnostic marker for differentiating moyamoya disease and intracranial atherosclerosis and a novel biomarker for predicting type 2 diabetes in men. Children with primary hypertension show higher apelin concentration than healthy children. Apelin is implicated in the pathogenesis of childhood atopic asthma. In infants large for gestational age hiperapelinemia is noted. Apelin may function as a mitogenic agent for osteoblasts, may be involved in the development of diabetic nephropathy, retinal neovascularisation of retinopathy of prematurity, and have a diagnostic value in neonatal sepsis.

## KEY WORDS:

**apelin-12, APJ receptor, adipose tissue, newborn, angiogenesis, obesity.**

## AKTYWNOŚĆ HORMONALNA TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Tkanka tłuszczowa (biała i brunatna) jest metabolicznie wyspecjalizowanym narządem wydzielania wewnętrznego, regulującym łaknienie, funkcje neuroendokrynne i immunologiczne [1, 2]. Czynnościowa różnica między tkankami polega na tym, że biała magazynuje energię w postaci trójglicerydów i uwalnia kwasy tłuszczowe, a brunatna wytwarza energię z lipidów [3]. Tkanka tłuszczowa biała pod wpływem układu współczulnego może przekształcać się w tkankę brunatną [4]. W tkance tłuszczowej oprócz głównego jej składnika – adipocytów – znajdują się inne elementy komórkowe, takie jak subpopulacje komórek macierzystych SVF (*stroma vascular fraction*), preadipocyty, fibroblasty, leukocyty, makrofagi, monocyty oraz komórki endotelialne. Główną rolą komórek macierzystych jest wydzielanie cytokin prozapalnych i hematopoetycznych [1, 5]. Tkanka tłuszczowa stanowi źródło wielu bioaktywnych polipeptydów, zwanych adipokinami lub adipocytokinami, których znaczenie systematycznie wzrasta od 1994 r., w którym odkryto leptynę [6]. Do najlepiej poznanych należą: adiponektyna, adiposyna, chemeryna, obestatyna, omentyna, rezystyna, surowiczy amyloid A, waspina, wisfatyna, białko 4 wiążące retinol, inhibitor 1 aktywatora plazminogenu, glikoproteina cynkowa  $\alpha 2$  oraz prozapalne cytokiny syntetyzowane przez makrofagi naciekające białą tkankę tłuszczową, takie jak czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i interleukina 6 (IL-6) [1, 7]. Tkanka tłuszczowa trzewna jest hormonalnie bardziej aktywna niż podskórna, ponieważ wydziela takie związki, jak adiponektyna, IL-6, TNF- $\alpha$ , rezystyna, wisfatyna. Tkanka podskórna wydziela znaczne ilości leptyny.

Adipokiny swoje działanie endokrynne wywierają głównie w wątrobie, mięśniach szkieletowych, komórkach  $\beta$  trzustki, w mózgu, w układzie naczyniowym i rozrodczym, biorąc udział w metabolizmie glukozy i lipidów, w reakcjach immunologicznych, w kontroli ciśnienia tętniczego, w procesach zakrzepowych oraz w regulacji łaknienia [7]. Dynamiczne zmiany profilu adipokin następują w odpowiedzi na zmiany ilości i jakości tkanki tłuszczowej [7]. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się znaczeniu adipokin w rozwoju płodu i noworodka [8–13]. Podkreśla się ich rolę w patogenezie zakażeń u noworodków o różnej dojrzałości ciążyowej, zwracając uwagę na wpływ wczesnych zakażeń na stężenia niektórych adipokin w surowicy [14–18].

## BUDOWA, BIOSYNTeza ORAZ WYSTĘPOWANIE APELINY I JEJ RECEPTOR

Apelina jest stosunkowo niedawno odkrytą adipokiną, wydzielaną głównie przez trzewną tkankę tłuszczową. Została wyizolowana w 1998 r. z nabłonka gruczołowego żołądka wołu i zidentyfikowana jako poszukiwany ligand znanego już wcześniej receptora „sierocego” o nazwie APJ (AGTRL-1-*angiotensin like receptor 1*, receptor apeliny), przy którego udziale apelina wywołuje efekt biologiczny [19]. Gen kodujący apelinę, zlokalizowany na X chromosomie w pozycji Xq 25 – 25.1, jest zbudowany z 1726 par zasad i zawiera trzy egzony, natomiast gen dla receptora umiejscowiony jest na krótkim ramieniu chromosomu XI. Obecność mRNA dla apeliny i jej receptora potwierdzono w większości tkanek organizmu, w śródbłonku naczyń ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w mięśniach szkieletowych, w przewodzie pokarmowym i w komórkach obwodowych krwi [20]. Receptor

APJ zidentyfikowano również w jądrze komórkowym, a jego ekspresję wykazują neurony – głównie mózdzku, którego 75% komórek posiada ten receptor, a także podwzgórza [21]. Endocytoza receptora APJ wiąże się również ze zjawiskiem jego recyklingu. Procesy te zachodzą przy udziale arestyn i jednej z cytoplazmatycznych kinaz serynowo-treoninowych [21].

Tatemoto i wsp. wyizolowali z ekstraktów tkankowych kilka rozpuszczalnych peptydów spokrewnionych z apeliną i opisali jej izoformy [22]. Pierwszym wyizolowanym peptydem był 77-aminokwasowy peptyd preproapelina – apelina 77. Badacze wykazali, że 36-aminokwasowy, C-końcowy fragment wykrytego związku jest poszukiwanym agonistą odkrytego wcześniej „sierocego” receptora APJ. Preproapelina jest prekursorem nie tylko apeliny 36, lecz także apeliny 17, 13 i 12. Inne krótsze formy tego peptydu nie mają aktywności biologicznej. Wykazano istotną międzygatunkową homologię w sekwencji preproapeliny, dotyczącą 23-aminokwasowego, C-końcowego fragmentu peptydu [23].

W wyniku połączenia apeliny z receptorem APJ następuje rozpad kompleksu białka G z uwalnianiem podjednostki  $\alpha$  GTP oraz  $\beta$  i  $\gamma$ , co aktywuje generację wtórnych przekaźników odpowiadających za efekt biologiczny komórki, m.in. aktywację kanałów jonowych, skurcz, rozkurcz, zmianę metabolizmu, w tym ekspresji genów i syntezy białek [24].

Apelina występuje nie tylko w białej tkance tłuszczowej, lecz także w wielu innych tkankach, m.in. w układzie sercowo-naczyniowym, gdzie wraz z receptorem wykazuje podobną ekspresję do elementów układu renina-angiotensyna-aldosteron [7, 25]. Największe jej stężenie stwierdza się w śródbłonku mięśni gładkich naczyń krwionośnych [26]. Wykryto ją także w nerkach (udowadniając zależności między stężeniem apeliny a wartościami cytokin zapalnych), płucach, OUN (zwłaszcza w podwzgórzu, jądrze nadwzrostkowym i przykomorowym), gdzie w osi podwzgórza-przysadka bierze udział w regulacji wydzielania hormonów tropowych i wazopresyny, a także w układzie odpornościowym OUN (blokując zakażenie wirusem HIV komórek CD4), w mięśniach szkieletowych, gruczołach piersiowych, nadnerczach, jajnikach, łożysku, komórkach okładzinowych i nabłonku gruczołowym dna żołądka, komórkach Kupffera wątroby oraz w mleku kobiecym [24, 26–29].

Bodźcem fizjologicznym do wydzielania apeliny jest przyjmowanie pokarmu, co udowodnili Hu i wsp., stwierdzając wzrost stężenia apeliny i insuliny w doustnym teście obciążenia glukozą [30]. Pewną rolę w sekrecji apeliny odgrywa hipoksja. Niedotlenienie związane z zapaleniem w przewodzie pokarmowym zwiększa stężenie apeliny i jej receptora APJ. Podobnie w adipocytach, w hodowli komórek śródbłonka, w komórkach mięśni gładkich naczyń i w płucach niedotlenienie stymuluje ekspresję apeliny [31–33]. Mechanizm molekularny regulujący ekspresję apeliny pozostaje nadal nieznanym. W badaniach

przeprowadzonych na niedotlenionych kardiomiocytach i adipocytach wykazano udział transkrypcji czynnika indukowanego niedotlenieniem [34]. Podobną obecność tego fragmentu wykryto w regionie promotorowym genu apeliny. W badaniach eksperymentalnych wykazano wpływ apeliny na wywołaną niedotlenieniem proliferację komórek śródbłonka oraz jej udział w regeneracji naczyń w przypadku mutacji genu czynnika indukowanego niedotlenieniem oraz mutacji genu apeliny [32].

## APELINA A GOSPODARKA WĘGLOWODANOWA I INSULINOOPORNOŚĆ

Apelina odgrywa ważną rolę w gospodarce węglowodanowej, głównie jako hormon niezbędny do utrzymania wrażliwości na insulinę. Podobnie jak insulina zmniejsza stężenie glukozy w surowicy, zwiększając jej wchłanianie oraz zużycie przez komórki mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Procesy te mają różne mechanizmy, w których bierze udział m.in. kinaza fosfotyloinozytolu oraz szlak AMP-kinazy [35]. W badaniach doświadczalnych udowodniono, że syntezę apeliny pobudza ekspresja jej genu wywołana bezpośrednio insuliną. Natomiast apelina hamuje wydzielanie insuliny [31].

Apelina odgrywa istotną rolę w patomechanizmie powikłań cukrzycowych [36]. Chen i wsp. sugerują, że u chorych na cukrzycę występuje oporność na apelinę podobna do oporności na insulinę i leptynę. Obserwacja powyższa może stanowić podstawę do praktycznego zastosowania w przyszłości apeliny i jej analogów w zapobieganiu i leczeniu powikłań cukrzycowych [36]. Wyniki badań eksperymentalnych dowodzące, że apelina zwiększa zużycie glukozy i poprawia wrażliwość na insulinę, sugerują możliwość zastosowania tego hormonu w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz niektórych zaburzeń metabolicznych [29]. Dożylna podaż apeliny u mężczyzn z nadwagą poprawia tolerancję glukozy i insulinowrażliwość, nie powodując objawów ubocznych [37]. Według Gourdy i wsp. może to być wskazówką dla stosowania alternatywnych strategii leczniczych w kontrolowaniu insulinooporności u chorych na cukrzycę typu 2 [37].

Heinonen i wsp. wykazali istotnie zwiększone stężenia apeliny 12 w osoczu osób dorosłych z otyłością ołbrzymią oraz dodatnią korelację między stężeniem apeliny i leptyny a wskaźnikiem masy ciała [38]. Inni badacze stwierdzili istotnie zwiększone stężenie apeliny u 10-letnich otyłych dzieci i u otyłych dorosłych z insulinoopornością [39, 40]. Jednakże związek zwiększenia stężenia apeliny z otyłością i ryzykiem chorób układu krążenia u dzieci budzi kontrowersje. Reinhet i wsp. przeprowadzili długofalową analizę i stwierdzili brak takich zależności [41]. Natomiast u dorosłych po zmniejszeniu masy ciała zaobserwowano zmniejszenie stężenia apeliny, najpewniej wskutek zmniejszenia jej ekspresji w tkance tłuszczowej. Potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki badań eksperymentalnych [42]. Higushi i wsp. zastoso-

wali dożylną 14-dniową podaż apeliny, co spowodowało zmniejszenie masy białej tkanki tłuszczowej, stężenia insuliny, trójglicerydów oraz cukru [42]. Powyższe badania mogą potwierdzać sugestię niektórych badaczy o roli apeliny w rozwoju miażdżycy i jej powikłań [43]. Cekmez i wsp., badając zdrowe noworodki z nadmierną masą ciała i uwzględniając insulinooporność u matki w okresie ciąży, uznali apelinę za dobry wskaźnik rokowniczy rozwoju cukrzycy typu 2 i otyłości u dzieci obciążonych hiperapelinem po urodzeniu [44].

Boucher i wsp. wykazali wysokie stężenia apeliny w tkance tłuszczowej i we krwi u otyłych osób i otyłych myszy [31]. Brak insuliny był związany z obniżoną ekspresją apeliny w białej tkance tłuszczowej. Ekspresja apeliny jest hamowana w okresie głodu, a nadmierna synteza apeliny wyprzedza często powikłania otyłości, takie jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia sercowo-naczyniowe [31]. Stężenia apeliny u otyłych dzieci z wysokim ciśnieniem tętniczym są istotnie większe niż u dzieci zdrowych oraz większe niż u dzieci z prawidłową masą ciała obciążonych nadciśnieniem tętniczym [45]. Wyższe stężenia apeliny stanowią czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u mężczyzn i z tego względu można ten hormon uznać za nowy biomarker tego typu cukrzycy u płci męskiej [46]. Ostatnio potwierdzono polimorfizm receptora genu apeliny (G212A) u otyłych młodych osób z zaburzonym metabolizmem glukozy, które mają zmniejszone stężenie apeliny [47].

## AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA I ANGIOGENEZA

Aktywność biologiczna apeliny i jej wiązanie z receptorem zależą głównie od trzynastu C-końcowych reszt aminokwasowych 65–77 preproapeliny [20]. Spośród izoform apeliny, apelina 36 jako forma prekursorowa ulega modyfikacji do bardziej aktywnych form, w tym apeliny 17 i apeliny 13. Apelina 13, apelina 17 i apelina 36, działając na śródbłonek układu sercowo-naczyniowego, obniżają ciśnienie tętnicze i wpływają na kurczliwość kardiomiocytów, co odgrywa istotną rolę w rozwoju niewydolności serca [48]. Według Chonga i wsp. w przewlekłej niewydolności serca ze znacznie uszkodzonym śródbłonkiem występuje zmniejszone stężenie apeliny powodujące poważne problemy lecznicze [49]. Jednakże najnowsze badania Lakomkina i wsp. oceniające apelinę 12 jako biomarker przewlekłej niewydolności serca, głównie w chorobie niedokrwiennej i kardiomiopatii rozstrzeniowej, wskazują na małą przydatność oznaczania tego hormonu jako wskaźnika ciężkości tych schorzeń [50]. Mimo to sprawny układ apelina–APJ uważany jest za istotny czynnik chroniący mięsień sercowy podczas ostrego niedokrwienia, a patomechanizm tego działania polega m.in. na aktywacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu i fosfatazy [48, 51, 52]. Zmiany w ekspresji receptora APJ w układzie sercowo-naczyniowym badano także u dzieci poddanych operacjom kardiochirurgicznym z powodu wad serca, jednak wyniki nie były jednoznaczne [53].

Apelina jest jedną z najsilniejszych endogennych substancji działających długotrwale dodatnio inotropowo na mięsień sercowy, indukując zwiększenie stężenia jonów wapnia w komórkach i uwrażliwiając wewnątrzkomórkowy aparat kurczący na jej działanie. Efekt hipotensyjny apeliny wiąże się z wpływem na napięcie ściany naczyń krwionośnych poprzez zwiększenie syntezy i uwalniania tlenu azotu z komórek śródbłonna, a także poprzez hamowanie wydzielania wazopresyny [54]. Apelina wywołuje również ośrodkowo efekt hipotensyjny na drodze autokrynej w neuronach podwzgórza, hamując syntezę wazopresyny w jądrach nadwzrokowych i przykomorowych oraz nasilając wydalanie sodu przez nerki [54]. Na modelu zwierzęcym udowodniono, że podaż apeliny do komórki mózgu hamuje uwalnianie wazopresyny, obniża stężenie wazopresyny w osoczu i nasila diurezę. W nerkach zwiększa mikrokrążenie i przeciwdziała efektowi antydiuretycznemu wazopresyny w cewkach nerkowych [55]. W przypadkach zaburzeń gospodarki wodnej, głównie w hiponatremii, chorobach przebiegających z poliurią i polidypsją, wydzielanie apeliny i wazopresyny jest zaburzone [55]. Apelina i jej receptor odgrywają istotną rolę w wielu schorzeniach nerek, w tym w zwłóknieniu, nefropatii cukrzycowej, wielotorbielowatości, zmniejszając uszkodzenie spowodowane głównie niedokrwieniem i reperfuzyją na drodze hamowania apoptozy komórek nerkowych. Apelina zapobiega również niektórym powikłaniom u pacjentów hemodializowanych, może hamować zwapnienie naczyń nerkowych [56].

Zwiększoną aktywność apeliny zaobserwowano również w łożysku kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono ujemne korelacje między stężeniem apeliny a ciśnieniem tętniczym i ciężkością stanu przedrzucawkowego [57].

Apelina zwiększa uwalnianie kortykoliberyny z podwzgórza, hormonu adrenokortykotropowego z przedniego płata przysadki, oksytocyny z jąder przykomorowych i nadwzrokowych podwzgórza oraz kortykosteronu z nadnerczy [58]. Hamuje sekrecję prolaktyny, tyreotropiny i gonadotropin [59]. Jej stężenie zwiększa się w gruczole piersiowym wraz z czasem trwania ciąży, osiągając najwyższe wartości w okresie porodu. Stopniowe zmniejszanie się jego wartości następuje w trakcie laktacji [41].

Apelinę uważa się również za marker komórek endokrynnych przewodu pokarmowego. Odgrywa ona rolę w trawieniu pokarmów, stymulując proliferację komórek żołądka i wydzielanie cholecystokininy [27]. Fizjologiczne znaczenie apeliny w przewodzie pokarmowym człowieka wskazuje na jej udział w kontroli łaknienia i poborze pokarmu w tzw. pętli leptynopodobnej (tkanka tłuszczowa-podwzgórze). Badania na zwierzętach potwierdzają jej znaczenie w modulacji apetytu, trawienia i metabolizmie związanym z przyjmowaniem pokarmu [60].

Związek apeliny z układem naczyniowym wyraża się także w jej udziale w procesie angiogenezy, podczas którego zwiększa się ekspresja tego hormonu i jego receptora



(APJ) w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. We wczesnej fazie embriogenezy układ apelina–receptor APJ odpowiada również za rozwój naczyń siatkówki, co udowodniono w badaniach eksperymentalnych [20, 21, 61]. Silną ekspresję apeliny zaobserwowano w komórkach śródbłonka ludzkich żył pępowinowych. Malamitsi-Puchner i wsp. badali stężenie apeliny we krwi pępowinowej oraz u jedno- i czterodniowych noworodków. Autorzy ci sugerują, że wzrost jej stężenia jest związany z intensywną angiogenezą [62]. Podobnie w tkance tłuszczowej apelina i jej receptor odgrywają rolę w procesie angiogenezy, wpływając na średnicę naczyń krwionośnych [63]. Potwierdzają to obserwacje u gryzoni pozbawionych genu apeliny, u których stwierdzono wąskie naczynia krwionośne podczas procesu ich tworzenia [63]. Zwiększona ekspresja apeliny i jej receptora reguluje proces neoangiogenezy w jednej trzeciej guzów nowotworowych u ludzi, a także przyczynia się do rozwoju retinopatii cukrzycowej i retinopatii wcześniaków, u których istotną rolę w powstaniu tego powikłania odgrywa czynnik  $1\alpha$  wywołujący hipoksję (*hypoxia-induced factor-1 $\alpha$*  – HIF-1 $\alpha$ ) [33, 64, 65]. Według Hu i wsp. apelina 12 może stanowić potencjalny marker diagnostyczny w różnicowaniu między chorobą moyamoya (niezwykle rzadko występującą chorobą tętnic podstawy mózgu), w której stwierdza się wysokie stężenia apeliny oraz tlenu azotu, a miażdżycą naczyń mózgu [66].

## INNE MECHANIZMY DZIAŁANIA APELINY

Apelina bierze udział w wielu procesach immunologicznych [67, 68]. Hamuje syntezę klasycznych cytokin prozapalnych, czyli TNF- $\alpha$  (który zwiększa ekspresję molekuł adhezyjnych na powierzchni komórek endotelialnych oraz nasila syntezę endoteliny 1) oraz IL-6. Nasila również aktywność chemotaktyczną komórek i proces zapalny w ścianie naczyń, zmniejszając stężenie cytokin zapalnych i aktywację chemokin. U osób z nadmierną masą ciała pośredniczy w progresji stanu zapalnego, co zostało udowodnione również w badaniach eksperymentalnych [68]. W badaniach *in vitro* zwraca się uwagę na rolę receptora APJ jako alternatywnego koreceptora w infekcji komórek CD4 w OUN wirusem HIV. Apelina, łącząc się z tym receptorem, blokuje jego dostępność dla wirusa HIV i przez to uniemożliwia wniknięcie wirusa do komórki [67].

Apelina jest czynnikiem przeciwzakrzepowym hamującym aktywację, sekrecję i agregację płytek krwi za pośrednictwem innych mechanizmów niż te, w których uczestniczy tromboksan A2 [69]. W badaniach doświadczalnych udowodniono, że podaż dożylna apeliny zapobiega zakrzepicy, a jednocześnie indukuje masywne krwawienie. Stanowi zatem obiecującą terapię antypłytkową dla pacjentów zagrożonych zakrzepicą naczyń [70]. W innych badaniach eksperymentalnych wykazano, że we wstrząsie krwotocznym wywołanym urazem wielonarządowym

przebiegającym z wysokim stężeniem TNF- $\alpha$ , a więc z nasilonym procesem zapalnym, podanie apeliny istotnie zmniejszyło syntezę tego czynnika [70]. U zwierząt, które otrzymały apelinę, w badaniu mikroskopowym stwierdzono mniejsze nacieki zapalne i mniejsze „obrzęki” mitochondrialne w komórkach niż u tych, które nie otrzymywały apeliny. Można zatem w przyszłości uznać ten hormon na nowy, możliwy do zastosowania u ludzi środek leczniczy zapobiegający rozwojowi wstrząsu krwotocznego w następstwie urazu wielonarządowego, pod warunkiem podania go bardzo wcześnie, jeszcze przed podjęciem jakichkolwiek zabiegów resuscytacyjnych [69].

Osoby dorosłe z dysfunkcją tarczycy, u których występują zmiany masy ciała, zaburzenia w wytwarzaniu ciepła i lipoliza tkanki tłuszczowej, mają wysokie stężenia apeliny, najwyższe w przypadku niedoczynności [71]. U pacjentów z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc, bez zaburzeń czynnościowych mięśnia sercowego, wykazano niższe jej stężenia [72]. W badaniach doświadczalnych potwierdzono rolę apeliny w zmniejszaniu zmian zapalnych i włóknistych płuc, a także przerostu prawej komory w przebiegu przewlekłej choroby płucnej, w tym w dysplazji oskrzelowo-płucnej [68]. Apelina 12 ma istotny udział w patogenezie dziecięcej astmy atopowej [73].

Ekspresja apeliny i jej receptora odzwierciedla ciężkość zwłóknienia wątroby i rozwój żyłaków przełyku. Jej stężenie wzrasta wraz z postępowaniem marskości wątroby [74].

Higuchi i wsp. wykazali, że apelina w tkankach obwodowych może podnosić temperaturę ciała, zwiększać zużycie tlenu oraz zmniejszać współczynnik oddechowy [42].

Apelina bierze również udział w metabolizmie kostnym, hamując apoptozę ludzkich osteoblastów wywołaną niedokrwieniem. Wykazano, że pobudza wprawdzie ich proliferację, ale nie uczestniczy w różnicowaniu i dojrzewaniu tych komórek [75]. Nie wpływa na syntezę fosfatazy alkalicznej, osteokalcyny oraz sekrecję kolagenu typu I w osteoblastach. Briana i wsp. udowodnili, że apelina pozytywnie wpływa na metabolizm kości u płodu i noworodka, zarówno z prawidłową urodzeniową masą ciała, jak i z wewnątrzmacicznym zahamowaniem rozwoju [8]. Potwierdzono jej udział, wraz z innymi czynnikami wzrostu, w tym z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu I i czynnikami wzrostu śródbłonka naczyniowego, w patogenezie retinopatii wcześniaczej [9, 59, 65].

Stężenie apeliny zwiększa się też istotnie w noworodkowych zakażeniach uogólnionych, zwłaszcza we wczesnych sepsach potwierdzonych wyizolowaniem bakterii z krwi, co koreluje ze wzrostem stężenia białka ostrej fazy i mleczanów, przy czym ciężkość zakażeń nie ma znaczenia dla zwiększenia stężenia apeliny 12 [14].

## PODSUMOWANIE

Apelina to ligand receptora sierocego APJ i endogenny peptyd, wyizolowany po raz pierwszy w 1998 r. Wy-

stępuje w tkance tłuszczowej, głównie trzewnej, układzie sercowo-naczyniowym, nerkach, płucach, OUN (zwłaszcza w podwzgórzu, jądrze nadwzrokowym i przykomorowym), mięśniach szkieletowych, gruczole piersiowej, nadnerczach, jajnikach, żołądku, komórkach wątroby, łożysku i mleku kobiecym. Układ apelina i jej receptor uczestniczy w wielu procesach komórkowych, takich jak proliferacja, migracja, apoptoza, oraz w stanach zapalnych. Apelina odgrywa istotną rolę w rozwoju układu sercowo-naczyniowego i jego schorzeń, angiogenezie, metabolizmie kostnym, regulacji gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej, regulacji pragnienia i apetytu. Uważana jest za biomarker zespołu metabolicznego u dzieci i osób dorosłych, zwłaszcza z otyłością olbrzymią i/lub insulinoopornością. Fizjologicznym bodźcem do jej wydzielania jest przyjmowanie pokarmu. Podobnie jak insulina obniża stężenie glukozy w surowicy, zwiększając jej wchłanianie oraz zużycie przez komórki mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Bierze udział w rozwoju wewnątrzmacicznym układu kostnego płodu i noworodka, zarówno z prawidłową, jak i małą masą ciała. Potwierdzono jej udział wraz z czynnikami wzrostowymi, w tym z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu i czynnikami wzrostu śródbłonna naczyniowego, w patogenezie retinopatii wcześniaków. Istotne zmiany stężeń tej adipokiny stwierdza się we wczesnych sepsach u noworodków. U noworodków z nadmierną masą ciała, po uwzględnieniu insulinooporności u matki w ciąży, apelina uważana jest za dobry wskaźnik rokowniczy rozwoju cukrzycy typu 2 i otyłości u dzieci obciążonych hiperapolipemią po urodzeniu. U otyłych dzieci z wysokim ciśnieniem tętniczym stężenia apeliny są istotnie większe niż u dzieci z prawidłową masą ciała i obciążonych nadciśnieniem tętniczym. Udokumentowano udział apeliny w patogenezie nadciśnienia tętniczego u kobiet ciężarnych. Apelina jest jedną z najsilniejszych endogennych substancji działających długotrwale dodatnio inotropowo na mięsień sercowy, indukując wzrost stężenia jonów wapnia w komórkach. Apelina zwiększa uwalnianie kortykoliberyny, hormonu adrenokortykotropowego, kortykosteronu i oksytocyny. Hamuje sekrecję prolaktyny, tyreotropiny i gonadotropin. Jej stężenie zwiększa się w gruczole piersiowym wraz z czasem trwania ciąży, osiągając najwyższe wartości w okresie porodu. W trakcie laktacji zmniejsza się jej stężenie w mleku. Apelina bierze udział w procesach immunologicznych, hamując syntezę cytokin prozapalnych. Jest czynnikiem przeciwzakrzepowym, który hamuje aktywację, sekrecję i agregację płytek krwi. Wysokie stężenia tego hormonu występują u osób z dysfunkcją tarczycy i w marskości wątroby, natomiast u pacjentów z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc stwierdza się niskie ich wartości. Apelina ma istotne znaczenie w patogenezie dziecięcej astmy atopowej. Poznanie stężeń apeliny w różnych etapach rozwoju dziecka i młodzieży, zwłaszcza populacji zagrożonej zespołem metabolicznym, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym oraz u dzieci

z problemami układu sercowo-naczyniowego, wydaje się ważnym zagadnieniem, nie tylko diagnostycznym, lecz przede wszystkim profilaktycznym. Leczenie zaburzeń odżywiania i promowanie zdrowego trybu życia mogłoby zmniejszyć ryzyko szybko współcześnie postępujących zagrożeń zdrowia i życia młodego pokolenia. Apelina obok innych, dobrze już poznanych hormonów tkanki tłuszczowej, takich jak leptyna czy adiponektyna, mogłaby być miarodajnym biomarkerem umożliwiającym ocenę ryzyka rozwoju chorób cywilizacyjnych. Niezbędne są dalsze badania eksperymentalne i kliniczne na dużych populacjach noworodków, dzieci i młodzieży nad rolą apeliny i jej receptora w ogólnym rozwoju człowieka.

## OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Siemińska L. Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 330-342.
- Woźniak SE, Gee LI, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1847-1856.
- Jacobi D, Stanya KJ, Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte* 2012; 1: 4-12.
- Nedergaard J, Petrovic N, Lingren EM i wsp. PPARgamma in the control of brown adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1740: 293-304.
- Kilroy GE, Foster SJ, Wu X i wsp. Cytokine profile of human adipose-derived cells: expression of angiogenic, hematopoietic and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol* 2007; 212: 702-709.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M i wsp. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- Leal V de O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 87-94.
- Briana DD, Boutsikou M, Boutsikou T, Malamitsi-Puchner A. Associations of novel adipocytokines with bone biomarkers in intrauterine growth-restricted fetuses/neonates at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 984-988.
- Cekmez F, Pirgon O, Aydemir G i wsp. Correlation between cord blood apelin and IGF-1 levels in retinopathy of prematurity. *Biomar Med* 2012; 6: 821-825.
- Bury A, Kulik-Rechberger B, Migielska-Wołyńiec M. Zależność między stężeniem leptyny a płcią, sposobem urodzenia i masą ciała noworodków w pierwszych dniach życia. *Endokrynol Ped* 2011; 3: 29-36.
- Hellgren G, Engström E, Smith LE i wsp. Effect of preterm birth on postnatal alipoprotein and adipocytokine profiles. *Neonatology* 2015; 108: 16-22.
- Farias DR, Poston L, Franco-Sena AB i wsp. Maternal lipids and leptin concentrations are associated with large-for gestational age birth: a prospective study. *Sci Rep* 2017; 7: 804.
- Lazo-de-la-Vega-Monroy ML, Gonzalez-Dominguez MI, Zaina S i wsp. Leptin and its receptors in human placenta of small, adequate and large for gestational age newborns. *Horm Metab Res* 2017; 49: 350-358.

14. Gad GI, Ismail RI, El-Masry SA, Gouda HR. Serum apelin in early-onset neonatal sepsis: it is diagnostic. *J Neonatal Perinatal Med* 2014; 7: 207-212.
15. Sadownik B, Lukas W, Behrendt J i wsp. An analysis of factors determining serum leptin concentrations in healthy and infected newborns. *Neuroendocrinol Lett* 2010; 31: 221-228.
16. Stojewska M, Wnęko-Masłoń B, Nawrat A i wsp. Stężenie rezystyny w surowicy noworodków donoszonych, z zakażeniami wewnątrzmacicznymi. *Pediatr Pol* 2016; 91: 325-331.
17. Wiśniewska-Ulfik D, Godula-Stuglik U, Szymańska A i wsp. Stężenie waspiny u noworodków donoszonych z ostrą niewydolnością oddechową w przebiegu zakażeń wewnątrzmacicznych. *Postępy Neonatologii* 2016; 1-2: 68-71.
18. Godula-Stuglik U, Wnęko Masłoń B, Stojewska M i wsp. Stężenie greliny i leptyny u noworodków donoszonych, z zakażeniem wewnątrzmacicznym. *Postępy Neonatologii* 2015; 2: 18-22.
19. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y i wsp. Isolation and characterization of novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochim Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
20. Kumar P, Ashokan A, Aradhyam GK. Apelin binding to human APJ receptor leads to biased signaling. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1864: 1748-1756.
21. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K i wsp. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regul Pep* 2005; 125: 55-59.
22. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX i wsp. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric-oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
23. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T i wsp. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146: 231-236.
24. Kalea AZ, Battle D. Apelin and ACE2 in cardiovascular disease. *Curr Opin Invest Drugs* 2010; 11: 273-282.
25. Tycińska AM, Lisowska A, Musiał WJ, Sobkowicz B. Apelin acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 406-410.
26. Ladeiras-Lopez R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90: 343-349.
27. 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.
28. Badillo-Suarez PA, Rodriguez-Cruz M, Nieves-Morales X. Impact of metabolic hormones secreted in human breast milk on nutritional programming in childhood obesity. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2017; 22: 171-191.
29. Hwangbo C, Wu J, Papangeli I i wsp. Endothelial APLNR regulates tissue fatty acid uptake and is essential for apelin's glucose-lowering effects. *Sci Transl Med* 2017; 9. pii: eaad4000. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4000.
30. Hu L, Deeney JT, Nolan CJ 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.
31. Boucher J, Masri B, Daviaud D i wsp. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
32. Eyries M, Siegfried G, Ciumas M i wsp. Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis. *Circ Res* 2008; 103: 432-440.
33. Sorli SC, Le Gonidec S, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin is a potent activator of tumor neoangiogenesis. *Oncogene* 2007; 26: 7692-7699.
34. Glassford AJ, Yue P, Sheikh AY i wsp. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1590- E1596.
35. Yeu P, Jin H, Aillaud M i wsp. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: 59-67.
36. Chen H, Liu C, Cheng C i wsp. Effects of apelin peptides on diabetic complications. *Curr Protein Pept Sci* 2018; 19: 179-189.
37. Gourdy P, Cazals L, Thalamas C i wsp. Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 157-164.
38. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P i wsp. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pep* 2005; 130: 7-13.
39. Ba HJ, Chen HS, Su Z i wsp. Association between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS One* 2014; 9: e86577.
40. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D i wsp. Effects 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: 905-910.
41. 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: 1349-1354.
42. Higuchi K, Masaki TE, Gotoh K i wsp. Apelin, an APJ receptor ligand, regulated body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 2007; 148: 2690-2697.
43. Hashimoto T, Kihara M, Imai N i wsp. Requirement of apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 1705-1717.
44. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O i wsp. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine* 2011; 56: 387-391.
45. Jędzura A, Adamczyk P, Bianid O i wsp. Non-dipping status and selected adipokines concentration in children with primary hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2017; 21: 1-8.
46. Ma WY, Yu TY, Wei JN i wsp. Plasma apelin: a novel biomarker for predicting diabetes. *Clin Chim Acta* 2014; 435: 18-23.
47. Kotanidou EP, Kalinderi K, Kyrgios J i wsp. Apelin and G212 A apelin receptor gene polymorphism in obese and diabese youth. *Pediatr Obes* 2015; 10: 213-219.
48. Folino A, Montarolo PG, Samaja M, Rastaldo R. Effects of apelin on the vascular system. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 505-518.
49. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ i wsp. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 355-360.
50. Lakomkin SV, Tereshchenko SN, Sychev AV i wsp. Biomarkers in heart failure: apelin levels is not associated with presence and severity of the disease. *Kardiologija* 2015; 55: 37-41.
51. Pisarenko OI, Shulzhenko VS, Pelogeykina YA, Studneva IM. Enhancement of crystalloid cardioplegic protection by structural analogs of apelin-12. *J Surg Res* 2015; 194: 18-24.
52. Folino A, Accomasso L, Giachino C i wsp. Apelin-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury: roles of epidermal growth factor and Src. *Acta Physiol (Oxf)* 2017. doi: 10.1111/alpha.12924.
53. Walker S, Danton MH, Lang AD, Lyall F. Apelin receptor (APJ) expression during cardiopulmonary bypass in children undergoing surgical repair. *PLoS One* 2014; 9: e106262.
54. Busch R, Strohbach A, Pennewitz M i wsp. Regulation of the endothelial apelin/APJ system by hemodynamic fluid flow. *Cell Signal* 2015; 27: 1286-1296.

55. Flahault A, Couvinneau P, Alvear-Perez R i wsp. Role of the vasopressin/apelin balance and potential use of metabolically stable apelin analogs in water metabolism disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2007; 8: 120.
56. Huang Z, Wu L, Chen L. Apelin/APJ system: a novel potential therapy target for kidney disease. *J Cell Physiol* 2018; 233: 3892-3900.
57. Simsek Y, Celik O, Yilmaz E i wsp. Serum levels of apelin, salusin-alpha and salusin-beta in normal pregnancy and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1705-1708.
58. Reaux-le Goazigo A, Alvear-Perez Z, Zizzari P i wsp. Cellular localization of apelin and its receptor in the anterior pituitary: evidence for a direct stimulatory action of apelin on ACTH release. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 7-15.
59. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P i wsp. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 2-20.
60. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 15: 1-4.
61. Novakova V, Sandhu GS, Dragoni-Daescu D, Klabusay M. Ape-linergic system in endothelial cells and its role in angiogenesis in myocardial ischemia. *Vascul Pharmacol* 2016; 76: 1-10.
62. Malamitsi-Puchner A, Gourgiotis D, Boutsikou M i wsp. Circulating apelin concentrations in mother/infant pair at term. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1751-1754.
63. Kojima Y, Kundu RK, Cox CM i wsp. Upregulation of the apelin-APJ pathway promotes neointima formation in the carotid ligation model in mouse. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 156-165.
64. Kasai A, Ishimaru Y, Kinjo T i wsp. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2182-2187.
65. Zhang Y, Jiang YR, Lu Q i wsp. Apelin in epiretinal fibrovascular membranes of patients with retinopathy of prematurity and the changes after intravitreal bevacizumab. *Retina* 2013; 33: 613-620.
66. Hu W, Jiang W, Ye L i wsp. Prospective evaluation of the diagnostic value of plasma apelin – 12 for differentiating patients with moyamoya and intracranial atherosclerosis diseases. *Sci Rep* 2017; 7: 5452.
67. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M i wsp. Apelin, the natural ligand of the orphan seven transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2000; 74: 11972-11976.
68. Visser YP, Walther FJ, Laghmani el H i wsp. Apelin attenuates hyperoxic lung and heart injury in neonatal rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1239-1250.
69. Adam F, Khatib AM, Lopez JJ i wsp. Apelin: an antithrombotic factor that inhibits platelet function. *Blood* 2016; 127: 908-920.
70. Soliman M, Arafah M. Apelin protect against multiple organ injury following hemorrhagic shock and decrease the inflammatory response. *Int Apol Basic Med Res* 2015; 5: 195-199.
71. Gürel A, Doğantekin A, Özkan Y, Aydın S. Serum apelin levels in patients with thyroid dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 16394-16398.
72. Lewczuk J. Nadciśnienie płucne w śródmiąszkowych chorobach płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2007; 75: 153-157.
73. Machura E, Ziora K, Ziora D i wsp. Serum apelin-12 level is elevated in schoolchildren with atopic asthma. *Respire Med* 2013; 107: 196-201.
74. Lim YL, Choi E, Jang YO i wsp. Clinical implications of the serum apelin level on portal hypertension and prognosis of liver cirrhosis. *Gut Liver* 2016; 10: 109-116.
75. Wattanacharaga L, Lu WD, Kundu RK i wsp. Increased bone mass in mice lacking the adipokine apelin. *Endocrinology* 2013; 154: 2069-2080.