

APELÍN, JEHO KLINICKÝ VÝZNAM V KARDIOVASKULÁRNOM SYSTÉME A MOŽNÝ FARMAKOTERAPEUTICKÝ POTENCIÁL

Apelin, its clinical importance in cardiovascular system and possible pharmacotherapeutic potential

Andrej DUKÁT¹, Juraj PAYER¹, Helena ŠTEFANIČKOVÁ¹, Ján KYSELOVIČ¹, Peter JACKULIAK¹, Patrik VALENT¹, Marián BERNADIČ³, Peter STANKO³, Fedor ŠIMKO³

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

²Institute of Science and Technology, Austria

³Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FRCP

Abstrakt

Apelinergický systém sa dostáva do pozornosti klinikov v posledných rokoch pre jeho patofyziologické vzťahy so systémom renín-angiotenzín a možnosti potenciálnej modifikácie tohto systému cieľenou terapeutickou intervenciou. Tento bioaktívny peptid a G-proteínový receptor môže byť cieľovým miestom terapie v rámci ochorení kardiovaskulárneho systému typu srdcového zlyhávania, artériovej a pľúcnej hypertenzie, aterosklerózy, diabetes mellitus 2. typu, a pravdepodobne aj preeklampsie a septického šoku. Prezentovaný prehľad prináša aktuálny pohľad na vzájomné vzťahy medzi apelinovým systémom a orgánovými a cievnyimi alteráciami, ako aj možné terapeutické modulácie apelinového systému pri viacerých kardiovaskulárnych patológiách z hľadiska možnosti redukcie stále vysokej kardiovaskulárnej morbidity a mortality (tab. 1, obr. 3, lit. 50). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: apelin, elabela, renín-angiotenzín, farmakoterapia.

Lek Obz 2024, 73 (7): 242-247

Abstract

The apelinergic system has been receiving clinical attention in recent years due to its pathophysiological relationships with the renin-angiotensin system and the possibility of potential modification of this system by targeted therapeutic intervention. This bioactive peptide and G-protein receptor can be a target site for therapy for cardiovascular system diseases such as heart failure, arterial and pulmonary hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus type 2, and possibly also preeclampsia and septic shock. The presented review provides an up-to-date view of the relationship between the apelin system and cardiovascular alterations, as well as the view on the possibilities of its therapeutic modulations of the apelin system in several cardiovascular pathologies, concerning the possibility of reducing the still high cardiovascular morbidity and mortality (Tab. 1, Fig. 3, Ref. 50). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: apelin, elabela, renin-angiotensin, pharmacotherapy.

Lek Obz 2024, 73 (7): 242-247

Úvod

Neuropeptid apelin je exprimovaný v supraoptických a paraventriculárnych jadrách a pôsobí na špecifické receptory vo vazopresorových neurónoch. Má dôležitú úlohu udržiavať homeostázu tekutín, keď pôsobí ako intenzívny diuretický neuropeptid a reguluje fyziológiu systémov renín-angiotenzínu a vazopresínu. Aktiváciou apelinového receptora apelin zlepšuje vazodilatáciu ciev, inotropiu, znižuje krvný tlak a podporuje angiogénu. Apelinový systém inhibuje trombózu, chráni pred dysrhythmiami, má protizápalové a protifibrotické účinky a zvyšuje diurézu (1). Agonizmus apelinového systému tak môže predstavovať liečebné miesto nielen v kardiovaskulárnej farmakoterapii, ale aj pri

ochoreniach, ako sú diabetes mellitus, obezita a ďalšie metabolické poruchy (2).

Patofyziologické implikácie

Apelin je zakódovaný v jeho géne na dlhom ramene chromozómu X. Jeho peptidy sa tvoria ako prekursorzy (pre-proapelin) (3). Predominantná izoforma apelinu je v kardiovaskulárnom systéme a v plazme, kde sú detegovateľné aj ostatné biologické aktívne izoformy. Tieto peptidy majú krátky polčas (rádovo v minútach), limitáciou ich klinického použitia je rozloženie plazmatickým kalikreínom, neprilyzínom a angiotenzín-konvertujúcim enzýmom 2 (ACE2). Iba neprilyzín úplne inaktívuje peptidy apelinu. Apelinová mRNA je exprimovaná v ciev-

nom systéme, centrálnom nervovom systéme, v srdci, pľúcach a obličkách (4). Apelinové bielkoviny sa nachádzajú prevažne v bunkách endokardu a cievneho endotelu, kde majú zrejme aj svoj pôvod (5). Do cirkulácie sa dostávajú aj z magnocelulárnych neurónov, ktoré tak participujú na ich sérovej hladine. Keďže plazmatické koncentrácie apelinu sú nízke, ich funkcia sa uplatňuje typom autokrinne-parakrinneho pôsobenia.

Druhým ligandom apelinového receptora jeho génu je aminopeptid nazvaný *elabela* (APJ). Má niekoľko izoformiem a jediným miestom, kde bola dokázaná, je cievny endotel a obličky, pričom počas má násobne vyšší ako apelin. Apelin a elabela spolupôsobia s rôznymi aminokyselinami na apelinovom receptore, presnú signalizačnú cestu však zatiaľ nepoznáme.

Apelinový receptor je spolovice homológny s receptorom pre angiotenzín II (Ang II) typu 1 (AT1), ale neaktivuje ho Ang II. Apelinový systém v podstate funguje opačne ako renín-angiotenzínový systém, pričom úlohu v jeho aktivácii majú β -arestíny (6, 7, 8). Expresia apelinu nastáva vo viacerých tkanivách, ako srdce, pľúca, obličky, kostrový sval a centrálny nervový systém, a k expresii proteínu apelinového receptora dochádza v mozgu, srdci, obličkách, pľúcach, mieche a v celom srdcovocievnom systéme a je prítomný v endotele ciev, bunkách hladkého svalstva a kardiomyocytoch. Podobnosť lokalizácie expresie apelinu a apelinových receptorov poukazuje na ich autokrinne a parakrinne mechanizmy účinkov (9). Zvýšená aktivácia renín-angiotenzínového systému má principiálnu úlohu vo vývoji kardiovaskulárnych ochorení. Ang II svojimi účinkami na retenciu soli a vody, zvýšenie krvného tlaku a aktiváciu zápalových buniek vedie k systémovému zápalu a indukuje vznik hypertrofických a fibrotických alterácií rozličných tkanív vrátane srdca. V srdcovocievnom systéme sú apelin a AT1 receptory oba exprimované, pričom účinky apelinového systému sú opačné, ako renín-angiotenzínového systému (10). ACE-2 je hlavným negatívnym regulátorom angiotenzínu II, konvertuje ho na angiotenzín 1-7 s vazodilatačnými, protizápalovými a antiproliferatívnymi účinkami. ACE-2 tiež rozkladá receptory apelinu na menej aktívne látky. Elabela nepôsobí na ACE-2, ale downreguluje expresiu ACE (11). Apelinové analógy by tak mohli pôsobiť synergisticky s blokátormi renín-angiotenzínového systému, v čom spočíva perspektíva jeho kardioprotektívneho využitia.

V tabuľke 1 sú uvedené patofyziologické princípy pôsobenia na apelinový receptor a AT1 receptor. Schematické znázornenie pôsobenia renín-angiotenzínového a apelinového systému je v prehľade na obrázku 1.

Tabuľka 1. Vplyvy pôsobenia na apelinový receptor a receptor 1 pre angiotenzín II.

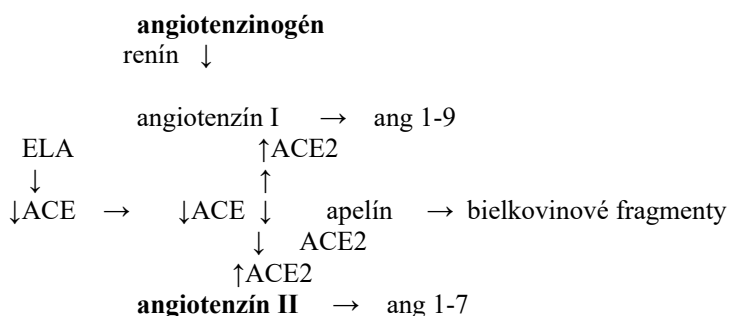
AT1 receptor	Apelinový receptor
retencia sodíka a vody	diuréza
vazokonstrikcia, \uparrow TK	vazodilatácia, \downarrow TK
hypertrofia ĽK	inhibícia hypertrofie
arytmogenicita	antiarytmia
profibrotizácia	antifibrotizácia
prozápalová	protizápalová

AT – angiotenzín, TK – krvný tlak, ĽK – ľavá komora srdca

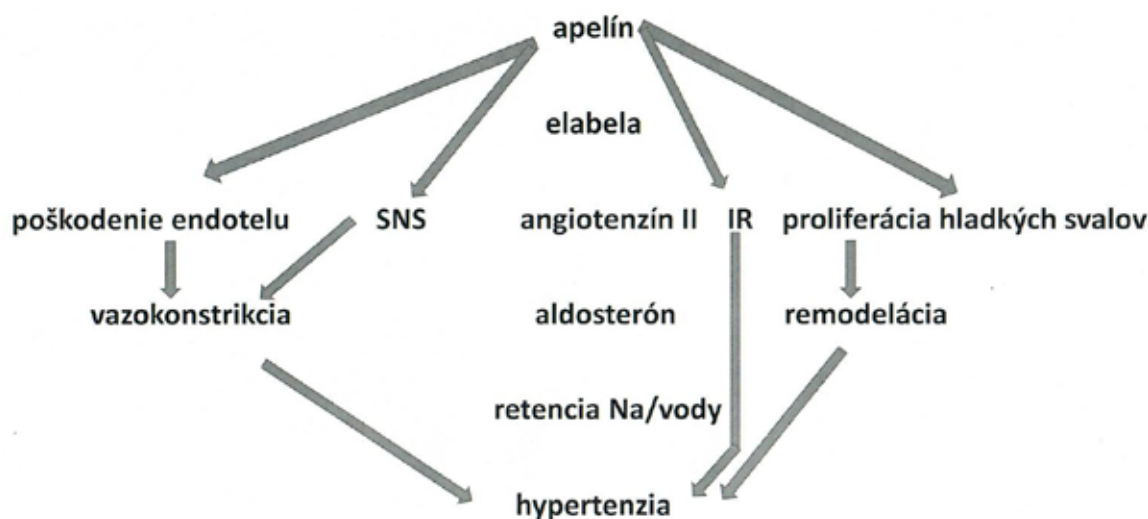
Klinické implikácie

Apelinový systém má veľmi pravdepodobne významnú úlohu vo vzniku a priebehu viacerých kardiovaskulárnych ochorení. Jeho úloha je významná pri *hypertenzii*, kde sa tento systém zúčastňuje na regulácii cievneho tonusu (12). Aktiváciou apelinových receptorov na cievny endotel apelinové peptidy – ale aj elabela – podporujú tvorbu oxidu dusnatého (NO) a β -arestínu s následnou vazodilatáciou, a to za fyziologických aj patologických okolností (13). Obe látky, apelin aj elabela v experimente chránili pred vznikom hypertenzie, pričom zvýšená expresia elabely znižovala rozsah poškodenia obličiek a redukovala vznik fibrózy (14). Klinické štúdie na zdravých dobrovoľníkoch preukázali na apelinom vyvolanú vazodilatáciu dependentnú na NO (15). Apelin viedol k vazodilatácii aj pri aktivácii renín-angiotenzínového systému, pričom cirkulujúce hladiny apelinu boli vyššie u pacientov s hypertenziou (16). Nie sú však klinické dôkazy, že by apelin viedol k vazokonstrikcii ani u zdravých dobrovoľníkov, ani u pacientov (17). Apelinový systém je alterovaný u pacientov s hypertenziou, pričom apelin a elabela tu vedú k vazodilatácii odlišnými mechanizmami na cievny systém. Schematické znázornenie apelinu a vzťahy k artériovej hypertenzii sú na obrázkoch 2 a 3.

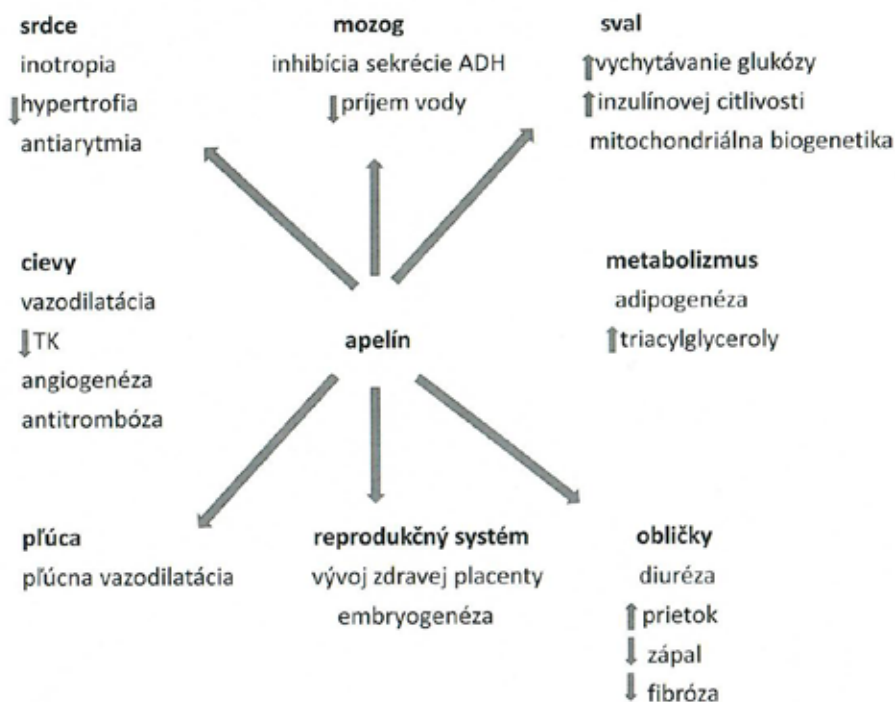
Obrázok 1. Pôsobenia renín-angiotenzínového a apelinového systému (podľa 2). ELA – elabela, ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, ang – angiotenzín.



Obrázok 2. Schematické znázornenie apelínu a vzťahy ku arteriálnej hypertenzii (podľa 2). SNS – sympatikový nervový systém, IR – inzulínová rezistencia, Na – sodík.



Obrázok 3. Regulácia apelínového systému.



Ďalšou možnou skupinou pacientov s uplatnením apelínového systému sú pacienti s *infarktom myokardu*. Predklinické štúdie ukazujú, že agonizmus apelínových receptorov môže zmenšiť rozsah infarktového ložiska, a tak zmenšiť poškodenie myokardu a stupeň dysfunkcie ľavej komory srdca, pričom apelín môže mať aj antikoagulačný potenciál (18). Takéto štúdie sú však limitované chýbaním možnosti perorálnej aplikácie. Zdá sa však zrejme, že apelín aj jeho receptor sú exprimované v trombocytoch. V experimente apelín preukazoval antitrombotické vlastnosti a ovplyvňoval trombózu reguláciou inhibítora plazminogén aktivátora 1 (PAI-1) (19). Klinické štúdie v oblasti antitrombotických účinkov apelínu v humánnej medicíne zatiaľ nie sú dostupné.

Apelínový systém však stimuluje neoangiogenézu, čím by mohol redukovať rozsah infarktového poškodenia (20). Preklinické štúdie naznačujú, že liečba kombináciou apelínu a losartanu má synergický benefit a znižuje ischemicko-reperúzne poškodenie so zmenšením infarktového ložiska približne o polovicu (21).

Apelínový systém má dôležitú úlohu v homeostáze srdcovocievneho systému pri *srdcovom zlyhavaní*. V experimente na izolovanom srdci mal apelín významný inotropný efekt (22). Tradičné inotropné látky zvyšujú intracelulárne hladiny kalcia a požiadavky myokardu na kyslík. Presnejšie mechanizmy, ako vedie apelín k inotropným účinkom, nie sú úplne známe, môže však zlepšiť kontraktilitu cez fosfolipázu C a proteínkinázu C (23,

24). Nielen apelín, ale aj elabela zvyšovala inotropiu v experimente na izolovanom srdci (25). Zaujímavá je skutočnosť, že apelínový systém má dôležitú úlohu v patogenéze srdcového zlyhávania pravdepodobne zvýšenou expresiou apelínu a jeho receptorov v bunkách myokardu už vo včasných štádiách tohto ochorenia, ale apelínový proteín sa dokázal sa aj pri závažnom srdcovom zlyhávaní (26). Na druhej strane hladiny apelínu v plazme sa zvyšujú už vo včasných štádiách srdcového zlyhávania, ale klesajú s progresiou tohto ochorenia (27), pri resynchronizačnej terapii však boli znova prítomné (28). Predklinické štúdie na modeloch srdcového zlyhania ukázali, že apelín a elabela sú protektívnymi faktormi, ktoré zlepšujú kontraktilitu myokardu a majú aj preventívny vplyv na vývoj hypertrofie (29, 30). Tieto účinky sú sprostredkované interakciou apelínového a renín-angiotenzínového systému (31). Apelínový systém má zrejme kompenzačnú úlohu pri srdcovom zlyhaní, čo pravdepodobne funguje v počiatočných štádiách srdcového zlyhania, ale s progredujúcou dysfunkciou ľavej komory tento systém prestáva byť účinný.

Apelínový systém by mohol mať významnú úlohu aj pri pacientoch s *fibriláciou predsiení*. Táto najčastejšia arytmia totiž predstavuje v súčasnosti veľmi závažný medicínsky problém. Apelín reguluje elektrofyziológiu kardiomyocytov, pôsobí na niekoľkých iónových kanáloch, skracaje akčný potenciál a zvyšuje rýchlosť vedenia (32, 33). V predklinických štúdiách predlžuje refraktérnu dobu v predsieňach a inhibuje účinok angiotenzínu II (34). U pacientov s fibriláciou predsiení a trombózou je znížená expresia apelínu a jeho receptora. Spolu so zvýšenou expresiou AT1 receptora a PAI-1 dochádza k zväčšeniu ľavej predsieni a jej appendixu v porovnaní so stavom týchto štruktúr pri sínusovom rytme (35). Navyše sérové hladiny apelínu a elabela sú u pacientov s fibriláciou predsiení znížené (36) a po úspešnej kardioverzii sa zvyšujú. Hladiny apelínu v plazme sú nezávislým prediktorom pre fibriláciu predsiení a jej rekurencie po úspešnej kardioverzii, či po ablácii (37) a apelín sa stal prognostickým biomarkerom pri fibrilácii predsiení.

Apelínový systém by sa mohol stať aj možným cieľom v liečbe pacientov s *chronickým obličkovým ochorením*. Apelín reguluje glomerulovú hemodynamiku, pričom má opačný efekt, ako má Ang II na aferentnú aj eferentnú arteriolu glomerulov pomocou produkcie NO (38). Ako už bolo spomenuté, apelín sa podieľa aj na regulácii rovnováhy tekutín, a to v opačnom smere ako vazopresínový systém. V centrálnom nervovom systéme je apelín spolu s jeho receptorom lokalizovaný v magnocelulárnych neurónoch hypotalamu (39, 40). Apelín zvyšuje diurézu centrálnym aj periférnym účinkom (41). V experimentoch na modeloch akútneho obličkového poškodenia majú apelín aj elabela protektívne vlastnosti v zmysle protizápalového, antiapoptotického a antifibrotického účinku (42).

Apelínový systém má významnú úlohu aj v metabolizme glukózového a lipidového metabolizmu, teda aj

v kontexte obezity a diabetes mellitus 2. typu. Apelín a jeho receptor sú prítomné v adipocytoch a bunkách ostrovčekov pankreasu (43). Expresia apelínu v týchto bunkách je regulovaná inzulínom a glukokortikoidmi (44). Apelín má tiež bifázický vplyv na inzulín: pri nižších koncentráciách inhibičný a pri vyšších koncentráciách stimulačný na sekréciu inzulínu (45). V experimente chronické podávanie apelínu viedlo k inhibícii steatózy pečene, zlepšilo uptake glukózy a inhibovalo príjem potravy; viedlo aj k zvýšeniu inzulínémie, zlepšeniu glukózového tolerančného testu a zníženiu hladiny triacylglycerolov. V klinickom sledovaní zdravých mužov s nadhmotnosťou apelín zlepšil inzulínovú citlivosť (46). V súčasnosti sa v klinickom sledovaní testuje vplyv apelínu na glykémiu pri obezite a diabetes mellitus 2. typu.

Apelín (a jeho receptor) je ďalej priamo zapojený do *hemostázy* schopnosťou inhibovať trombín a aktivovať trombocyty: trombocyty exprimujú apelín a jeho receptor. Apelín sa zúčastňuje na procese aktivácie trombocytov, nie však cestou mediátorov adenozíndifosfátu (ADP) a tromboxánu A2 (TXA2) (18), ale aktiváciou trombocytov a agregability cez indukciu trombínu a kolagénu, čo otvára zároveň nové možnosti antitrombotickej liečby.

Napokon ešte ostáva otvorená otázka vplyvu apelínu na proces *aterosklerózy / aterotrombózy*, ktorá je najmenej preskúmaná. Apelín modifikuje proliferáciu hladkých svalových buniek, ale výsledky experimentálnych prác v oblasti aterosklerózy prinášajú dosiaľ nejednotné výsledky. V humánnych sledovaniach expresia apelínu je upregulovaná vnútri aterosklerotických plátov v koronárnych artériách. Apelín a jeho receptor sa nachádzajú v aterosklerotických plakoch spolu s makrofágmi a bunkami hladkého svalstva. Zatiaľ nevieme, či je to protektívny, alebo patologický prejav. Pacienti s koronárnou chorobou srdca majú nižšie hladiny apelínu v cirkulácii, pričom najnižšie sú u symptomatických pacientov (47). Zaujímavý je vzťah medzi apelínom a liečbou statínmi. Pri statínoch je dokázaný ich pleiotropný účinok okrem zníženia hladín LDL-cholesterolu, v zmysle napr. aktivácie endotelovej NO syntetázy a trombomodulínu. Protizápalový a protitrombotický účinok zlepšuje vazorelaxáciu a závisí od intaktnej apelínovej signalizačnej cesty (48). Liečba statínmi tiež znižuje adhéziu monocytov na endotelových bunkách, čo zhoršuje stratu apelínu. Statíny zlepšujú expresiu endotelového apelínového receptora na úrovni mRNA a bielkovín a zvyšujú hladiny cirkulujúceho apelínového peptidu (49, 50). Hypoteticky je teda možné, že sa ukáže synergický benefit kombinácie liečby statínom a apelínom u pacientov s prítomnou klinickou manifestáciou aterosklerózy.

Záver

V rámci hľadania terapeutických možností modifikácie hladiny apelínu sa hľadajú látky, ktoré by mali dlhodobý účinok. Analógy apelínu s rezistenciou na peptidázy a malé molekuly agonistov apelínového receptora zatiaľ nevedli k významnému výsledku, podobne ako

ani úprava apelinového peptidu pegyláciou. Niektoré novovytvorené analógy majú predĺžený polčas pri zachovanej účinnosti in vivo a preukázali aj dobrú liečebnú účinnosť a jeden z analógov dokladoval aj protekciu proti poškodeniu myokardu. Súčasný vývoj je zameraný aj na alternatívu malej molekuly agonistov apelinu v perorálnom podaní. Dve látky v predklinickom sledovaní vo fáze I sa ukázali bezpečné a dobre tolerované u zdravých dobrovoľníkov, výsledky z hľadiska ich klinickej účinnosti nie sú však konzistentné. Napriek tomu apelinový systém už teraz predstavuje sľubný liečebný cieľ v celom spektre srdcovocievnych ochorení. Presnú úlohu elabela vo vzťahu k apelinovej signalizačnej ceste zatiaľ úplne nepoznáme predovšetkým z hľadiska odlišnosti jeho fyziologických, patofyziologických a farmakologických účinkov od apelinu. Má dlhší biologický polčas ako apelin a môže aktivovať aj iné cesty. Látky povahy agonistu malej molekuly apelinu sú však ešte len na úrovni predklinických sledovaní.*

***Vyhlasenie o ľudských právach.** Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Konflikt záujmov: Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov

Literatúra

- SHIN K, KENWARD C, RAINEY JK. Apelinergic system structure and function. *Compr Physiol* 2018, 8: 407 – 450.
- CHAPMAN FA, MAGUIRE JJ, NEWBY DE, et al. Targeting the apelin system for the treatment of cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2023, 119: 2683 – 2696.
- ZHEN EY, HIGGS RE, GUTTEREZ JA. Pyroglutamyl apelin-13 identified as the major apelin isoform in human plasma. *Anal Biochem* 2013, 442: 1 – 9.
- MCKINNIE SM, FISCHER C, TRAN KM, et al. The metalloproteinase neprilysin degrades and inactivates apelin peptides. *Chembiochem* 2016, 17: 1495 – 1498.
- 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.
- READ C, NYIMANU D, WILLIAMS TL, et al. Structure and pharmacology of the apelin receptor with a recommendation that elabela/toddler is a second endogenous peptide ligand. *Pharmacol Rev* 2019, 71: 467 – 502.
- COUVINEAU P, LLORENS-CORTES C, ITURRIOZ X. Elabela/Toddler and apelin ligand bind differently to the apelin receptor. *Faseb J* 2020, 34: 7989 – 8000.
- SCIMIA MC, HURTADO C, RAY S, et al. APJ acts as a dual receptor in cardiac hypertrophy. *Nature* 2012, 488: 394 – 398.
- MARSAULT E, LLORENS-CORTES C, ITURRIO X, et al. The apelinergic system: a perspective on challenges and opportunities in cardiovascular and metabolic disorders. *Ann NY Acad Sci* 2019, 1455: 12 – 33.
- ASHLEY E, CHUN HJ, QUERTERMOUS T. Opposing cardiovascular roles for the angiotensin and apelin signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol* 2006, 41: 778 – 781.
- WANG Z, YU D, WANG M, et al. Elabela-apelin receptor signalling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep* 2015, 5: 8170.
- WU D, HE L, CHEN L. Apelin/APJ system: a promising therapy target for hypertension. *Mol Biol Rep* 2014, 41: 6691 – 6703.
- ISHIDA J, HASHIMOTO T, HASHIMOTO Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004, 279: 26274 – 26279.
- CHAPMAN FA, NYIMANU D, MAGUIRE JJ, et al. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. *Nature* 2021, 17. DOI: [10.1038/s41581-021-00461-z](https://doi.org/10.1038/s41581-021-00461-z).
- JAPP AG, CRUDEN NL, AMER DA, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 908 – 913.
- BARNES GD, ALAM S, CARTER G, et al. Sustained cardiovascular actions of APJ agonism during renin-angiotensin system activation and in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2013, 6: 482 – 491.
- BRAME AL, MAGUIRE JJ, YANG P, et al. Design, characterization, and first-in-human study of the vascular actions of a novel biased apelin receptor agonist. *Hypertension* 2015, 65: 834 – 840.
- ADAM F, KHATIB AM, LOPEZ JJ, et al. Apelin: an antithrombotic factor that inhibits platelet function. *Blood* 2015, 127: 908 – 920.
- FEENER EP, NORTHRUP JM, ALELLI LP, KING GL. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995, 95: 1353 – 1362.
- WANG W, MCKINNIE SM, PATEL VB, et al. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodelling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *J Am Heart Assoc* 2013, 2: e000249.
- AZIZI Y, FAGHINI M, IMANI A, et al. Post-infarct treatment with (Pyr1)-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides* 2013, 46: 7 – 82.
- MAGUIRE JJ, KLEINZ MJ, PITKIN SL, DAVENPORT AP. (Pyr1) apelin identified as the predominant apelin isoform in the human heart vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009, 54: 598 – 604.
- PERJES A, KILPIO T, ULVIA J, et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Res Cardiol* 2016, 111: 2.
- SZONKODI I, TAVI P, FOLDES G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002, 91: 434 – 440.
- MURZA A, SAINCILY X, COQUEREL D, et al. Discovery and structure-activity relationship of a bioactive fragment of ELABELA that modulates vascular and cardiac functions. *J Med Chem* 2016, 59: 2962 – 2972.
- CHEN MM, ASHLEY EA, DENG DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003, 108: 1432 – 1439.
- JAPP AG, NEWBY DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2008, 75: 1882 – 1892.
- 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.
- SATO T, SATO C, KADOWAKI A, et al. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res* 2017, 113: 760 – 769.

-
30. BERRY MF, PIROLLO TJ, JAYASANKAR V, et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004, 110: II187 – II193.
31. SATO T, KADOWAKI A, SUZUKI T, et al. Loss of apelin augments angiotensin II-induced cardiac dysfunction and pathological remodeling. *Int J Mol Sci* 2019, 20: 239.
32. FARKASFALVI K, STAGG MA, COPPEN SR, et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology. *Biochem, Biophys Res Commun* 2007, 357: 889 – 895.
33. CHENG CC, WEERATEERANGKUL P, LU YY, et al. Apelin regulates the electrophysiological characteristics of atrial myocytes. *Eur J Clin Invest* 2013, 43: 34 – 40.
34. KIM YM, LAKIN R, ZHANG H, et al. Apelin increases atrial conduction velocity, refractoriness, and prevents inducibility of atrial fibrillation. *JCI Insights* 2020, 5.
35. SALSKA A, DZIUBA M, SALSKI W, et al. Apelin and Atrial Fibrillation: The Role in the Arrhythmia Recurrence Prognosis. *Hindavi Disease Markers* 2018, 5285392. [Doi.org/ 10.1155/2018/5285392](https://doi.org/10.1155/2018/5285392).
36. ELLINOR PT, LOW AF, MacRAE CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008, 27: 222 – 226.
37. FALCONE C, BUZZ MP, D'ANGELO A, et al. Apelin Plasma Levels Predict Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010, 23: 917 – 925.
38. HUS-CITHAREL A, BOUBY N, FRUGIERE A, et al. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in rat kidney. *Kidney Int* 2008, 74: 486 – 494.
39. DeMOTA N, GOAZIGO ARL, MESSARI SE, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Nat Acad USA* 2004: 101. [Doi.10.1073/pnas0403518101](https://doi.org/10.1073/pnas0403518101).
40. MICHALSKA JM, LYUDCHIK J, VELICKY P, et al. Imaging brain tissue architecture across millimeter to nanometer scales. *Nature Biotech* 2023. [DOI.org/10.1038/s41587-023-01911-8](https://doi.org/10.1038/s41587-023-01911-8).
41. BOULKEROUA C, AYARI H, KHALFAOUI T, et al. Apelin-13 regulates vasopressin-induced aquaporin-2 expression and trafficking in kidney collecting duct cells. *Cell Physiol Biochem* 2019, 53: 687 – 700.
42. CHEN H, WAN D, WANG L, et al. Apelin protects against acute renal injury by inhibiting TGF-beta1. *Biochim Biophys Acta* 2015, 1852: 1278 – 1287.
43. RINGSTROM C, NITERT MD, BENNET H, et al. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept* 2010, 162: 44 – 51.
44. BOUCHER J, MASRI B, DAVIDAUD D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005, 146: 1764 – 1771.
45. BERTRAND C, PRADERE JP, GEOFFRE N, et al. Chronic apelin treatment improves hepatic lipid metabolism in obese and insulin-resistant mice by an indirect mechanism. *Endocrine* 2018, 60: 112 – 121.
46. GOURDY P, CAZALS L, THALAMAS C, et al. Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Diabetes Obes Metab* 2018, 20: 157 – 164.
47. KADOGLOU NP, LAMPROPOULOS S, KAPELOUZOU A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease-KOZANI Study. *Transl Res* 2010, 155: 238 – 246.
48. McLEAN DL, KIM J, KANG Y, et al. Apelin/APJ signaling is a critical regulator of statin effects in vascular endothelial cells-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, 32: 2640 – 2643.
49. KADOGLOU NP, SAILER N, KAPELOUZOU A, et al. Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2012, 49: 269 – 276.
50. OESTERLE A, LAUFS U, LIAO JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017, 120: 229 – 243.
- Do redakcie došlo 26. 2. 2024.
- Adresa pre korešpondenciu:**
Prof. MUDr. A. Dukát, CSc.
V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk