

## Επίδραση των επιπέδων απελίνης και βισφατίνης σε αρρώστους με συγκεκαλλυμένη υπέρταση

Π.Γ. Μαλτέζου<sup>2</sup>

Ι. Μουρούζης<sup>2</sup>

Δ. Περέας<sup>3</sup>

Δ.Π. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η συγκεκαλλυμένη υπέρταση (ΣΥ) είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η ρελαξίνη και η απελίνη είναι δύο νέοι παράγοντες με προέχοντα ρόλο στην αγγειακή ρύθμιση. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνήσουμε εάν τα επίπεδα της απελίνης και της ρελαξίνης στο πλάσμα επηρεάζονται σε ασθενείς με ΣΥ και να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με αυτά υγιών νορμοτασικών. Μελετήθηκαν 130 υγιή άτομα (60 άνδρες, 70 γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας τα  $45 \pm 12$  έτη που είχαν αρτηριακή πίεση  $< 140/90$  mmHg. Όλος ο πληθυσμός της μελέτης υπεβλήθη σε περιπατητική εικοσιτετράωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (ABPM). Σύμφωνα με τις καταγραφές του ABPM, 24 άτομα (8 άνδρες, 16 γυναίκες) είχαν ΣΥ και τα εναπομείναντα 106 άτομα (52 άνδρες, 54 γυναίκες) είχαν φυσιολογικές καταγραφές Αρτηριακής Πίεσης (ομάδα Β). Τα επίπεδα απελίνης και ρελαξίνης του πλάσματος προσδιορίστηκαν και στις δύο ομάδες με τη μέθοδο ELISA. Τα επίπεδα απελίνης ( $220 \pm 121$  vs.  $315 \pm 147$  pg/ml,  $p=0.001$ ) και ρελαξίνης ( $35.2 \pm 6.7$  vs.  $56.8 \pm 13.6$  pg/ml,  $p<0.001$ ) στο πλάσμα ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα με ΣΥ συγκριτικά με τα νορμοτασικά άτομα της ομάδας ελέγχου. Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι τα άτομα με ΣΥ έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα απελίνης και ρελαξίνης. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να έχει προγνωστική σημασία για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια σε άτομα με σιωπηλή υπέρταση και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το φαινόμενο της συγκεκαλλυμένης υπέρτασης (ΣΥ) ορίζεται ως μια κλινική κατάσταση όπου η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο (ΑΠ) είναι μικρότερη από 140/90 mmHg, αλλά οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι είναι σε υπερτασικά επίπεδα<sup>1-2</sup>. Έχουν προταθεί διαφορετικά κατώτατα όρια ΑΠ για τον καθορισμό ΣΥ, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων από διάφορες μελέτες. Στην πραγματικότητα ο επιπολασμός της ΣΥ στο γενικό πληθυσμό μπορεί να φτάσει το 10%, ενώ τα δεδομένα που λαμβάνονται από διάφορες μελέτες έχουν δείξει μεγάλες αποκλίσεις με ποσοστά επιπολασμού που κυμαίνονται από ένα χαμηλό 8% μέχρι ένα υψηλό 49%<sup>3-6</sup>. Ένα σύνολο στοιχείων δείχνουν ότι

<sup>1</sup> Ιατρείο Υπέρτασης Καρδιολογικής Κλινικής Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών

<sup>2</sup> Εργαστήριο Φαρμακολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

<sup>3</sup> Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

\* Το πρωτόκολλο αυτό έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

η ΣΥ είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα στοιχεία που λαμβάνονται από διάφορες μελέτες ανέφεραν ότι η ΣΥ σχετίζεται με αύξηση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας<sup>7-9</sup> και με πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα της καρωτίδας<sup>10</sup>. Επιπλέον, σε μακροχρόνιες μελέτες, η ΣΥ ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής έκβασης<sup>11</sup>, της θνησιμότητας<sup>12</sup> και της βλάβης των οργάνων-στόχων<sup>13-14</sup>.

Η απελίνη, αν και δεν συντίθεται στο λιπώδη ιστό, είναι μια λιποκίνη που περιγράφηκε πρόσφατα. Υπάρχει σε τουλάχιστον τρεις μορφές, οι οποίες αποτελούνται από 13, 17 ή 36 αμινοξέα και προέρχονται από μια κοινή πρόδρομο πρωτεΐνη 77-αμινοξέων. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, η απελίνη προκαλεί αγγειοχάλαση, εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο και διαμεσολαβούμενη από το νιτριτικό οξείδιο μειώνοντας την ΑΠ. Επιπλέον, η απελίνη επιδεικνύει ισχυρή και μακράς διαρκείας θετική ινότροπο δράση, η οποία διατηρείται ακόμη και σε τραυματισμένο μυοκάρδιο και δε συνοδεύεται από μυοκαρδιακή υπερτροφία. Η σύνθεση απελίνης σε λιποκύτταρα διεγείρεται από την ινσουλίνη και τα επίπεδα απελίνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά στην παχυσαρκία που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναίμια<sup>15</sup>. Εκτός από τη ρύθμιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας, η απελίνη αναστέλλει την πρόσληψη νερού και την παραγωγή βαζοπρεσίνης.

Η ρελαξίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1926 από τον Frederick Hisaw. Στους ανθρώπους αποτελείται από επτά μέλη, ρελαξίνη-1, -2 και -3 και ινσουλινομιμητικά (INSL) πεπτίδια 3, 4, 5 και 6. Πρόκειται για ένα παρακλάδι της μεγάλης υπεροικογένειας της ινσουλίνης. Κάθε μέλος αποτελείται από δύο αλυσίδες, που συνήθως αναφέρονται ως Α και Β, οι οποίες συγκροτούνται μεταξύ τους με δύο δι-σουλφιδικούς δεσμούς και έναν άλλο δι-σουλφιδικό δεσμό εντός της Α αλυσίδας. Τα κατάλοιπα κυστεΐνης που υπάρχουν σε κάθε αλυσίδα, μαζί με το χαρακτηριστικό μοτίβο δι-σουλφιδικών δεσμών, είναι συντηρημένα σε όλα τα μέλη της υπεροικογένειας<sup>16-18</sup>. Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο τα επίπεδα της απελίνης και της ρελαξίνης στο πλάσμα επηρεάζονται σε ασθενείς με ΣΥ και να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων με εκείνα των υγιών νορμοτασικών.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Εξετάστηκε ένα σύνολο από 285 ασθενείς που προσήλθαν στην Κλινική Υπέρτασης του Νοσοκομείου μας. Κανένας από τους ασθενείς δεν έκανε λήψη αντι-υπερτασικών φαρμάκων ή άλλων φαρμάκων που παρεμβαίνουν στις μετρήσεις που έγιναν σε αυτή τη μελέτη. Όλοι ήταν μη-καπνιστές. Οι 145 από τους 285 ασθενείς πληρούσαν αυτά τα κριτήρια. Πέντε ασθενείς από τους 145 που είχαν αρχικά εγγραφεί αποκλείστηκαν από τη μελέτη επειδή οι καταγραφές ABPM δεν ήταν κατάλληλες. Δέκα ακόμα άτομα από την ομάδα των νορμοτασικών αποκλείστηκαν λόγω ακατάλληλων δειγμάτων αίματος. Τέλος, η μελέτη διεξήχθη σε 130 άτομα (60 άνδρες, 70 γυναίκες) από την Ελλάδα, με μέση ηλικία τα  $45 \pm 12$  έτη, τα οποία είχαν κλινική ΑΠ < 140/90 mmHg και προσήλθαν στην Κλινική Υπέρτασης του Νοσοκομείου μας. Το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης υπεβλήθη σε 24ώρη περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ (ABPM). Σύμφωνα με τις καταγραφές ABPM, 24 άτομα (8 άνδρες, 16 γυναίκες), μέσης ηλικίας  $46 \pm 7$  ετών και δείκτη μάζας σώματος  $\Delta\text{Μ}\Sigma 25,9 \pm 2,1 \text{ Kg/m}^2$  είχαν ΜΗ (19%) (ημερήσια συστολική BP  $\geq 135 \text{ mmHg}$  ή ημερήσια διαστολική πίεση  $\geq 85 \text{ mmHg}$  – ομάδα Α). Τα εναπομείναντα 106 άτομα (52 άνδρες, 54 γυναίκες), μέσης ηλικίας  $44 \pm 6$  ετών και  $\Delta\text{Μ}\Sigma 25,5 \pm 2,4 \text{ Kg/m}^2$  είχαν φυσιολογικές καταγραφές ABPM, ομάδα Β. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Όλα τα άτομα ήταν υπό συγκεκριμένη διατροφή πριν από τη δειγματοληψία και κανένα από αυτά δεν είχε κάποια ανωμαλία της θυρεοειδικής λειτουργίας. Η κατανάλωση αλκοόλ προσδιορίστηκε

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές εξετάσεις του πληθυσμού της μελέτης.

	Ομάδα Α (n=24)	Ομάδα Β (n=106)	P
Ηλικία	46±7	44±6	0.2
Φύλο (Α/Θ)	11/13	49/57	0.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9±2.1	25.5±2.4	0.42
SBP κλινική (mmHg)	125±8	124±7	0.6
DBP κλινική (mmHg)	80±3	79±4	0.18
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	234±26	232±25	0.75
HDL (mg/dl)	44±7	41±5	0.41
LDL (mg/dl)	155±25	152±24	0.52
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	99±31	102±32	0.7

από ένα ερωτηματολόγιο, το οποίο ζητούσε την καθημερινή κατανάλωση κρασιού, μπύρας και οινόπνευματων ποτών. Η πρόσληψη αλκοόλ εκφράστηκε σε γραμμάρια ανά ημέρα. Πληροφορίες σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα ελήφθησαν από ερωτηματολόγια τα οποία έχουν περιγραφεί προηγουμένως<sup>20</sup>. Πριν από τη μελέτη, λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση από κάθε συμμετέχοντα, η οποία εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου. Κατά την αρχική εξέταση, όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση με λήψη ιατρικού ιστορικού, εργαστηριακή εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και ηλεκτροκαρδιογράφημα ρουτίνας. Ο ΔΜΣ υπολογίζεται ως βάρος/ύψος<sup>2</sup> (Kg/m<sup>2</sup>).

## ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΒΡ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Μετρήσεις της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και της διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) έγιναν στο δεξί χέρι με τη χρήση ενός σφυγμομανόμετρου Hg. Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε ύπτια θέση και αφότου ο ασθενής είχε αναπαυθεί για 15 λεπτά. Τα αποτελέσματα είναι ο μέσος όρος των μετρήσεων που επανελήφθησαν τουλάχιστον 3 φορές. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εκπαιδευμένο νοσηλευτή, ο οποίος δεν γνώριζε το ιστορικό των ατόμων.

Ο προσδιορισμός των ατόμων με ΣΥ έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Ομάδας Εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για την παρακολούθηση της πίεσης του αίματος, το οποίο ορίζει ως άτομα με ΣΥ, εκείνα που έχουν κλινική ΑΠ < 140/90 mmHg και ημερήσια μέση ΣΑΠ > 135 mmHg ή ημερήσια μέση ΔΑΠ > 85 mmHg<sup>20</sup>. Οι μετρήσεις της ΑΠ αποτελούνταν από μετρήσεις της ΑΠ στην κλινική (βλέπε παραπάνω), μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι (ο μέσος όρος από τις πρωινές και τις βραδινές μετρήσεις με χρήση ημιαντόματης συσκευής), και ABPM με συσκευή Spacelabs 90207, που κατέγραφε την ΒΡ κάθε 20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας (μεταξύ 10:00 π.μ. και 8:00 μ.μ.) και κάθε 40 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας (από τα μεσάνυχτα έως και 6:00 π.μ.) για 24 ώρες<sup>3</sup>. Τα άτομα κατέγραψαν ένα ημερήσιο προφίλ δραστηριοτήτων, από το οποίο ελήφθησαν πληροφορίες σχετικά με τις ακριβείς ώρες του ύπνου και της αφύπνισης. Δείγματα φλεβικού αίματος συλλέχθηκαν μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης σε ύπτια θέση. Οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να αποφύγουν την έντονη σωματική δραστηριότητα

και να μην καπνίσουν για μια ώρα πριν από την εξέταση αυτή, η οποία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 8 και 9 το πρωί. Όλα τα άτομα ήταν νηστικά για τουλάχιστον 12 ώρες. Τα επίπεδα χοληστερόλης ορού και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων προσδιορίστηκαν με μια ενζυματική μέθοδο και η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο Friedwald, δεδομένου ότι κανένα άτομο δεν είχε επίπεδα τριγλυκεριδίων υψηλότερα από 400 mg/dl.

Τα επίπεδα απελίνης πλάσματος ποσοτικοποιήθηκαν με τη μέθοδο της ραδιοανοσοανάλυσης με αντιδραστήρια της εταιρείας Phoenix Pharmaceuticals Inc, Burlingame, Καλιφόρνια, (ΗΠΑ). Η ρελαξίνη προσδιορίστηκε με ειδική μέθοδο ανοσοανίχνευσης με βάση το αντιδραστήριο Quantikine Human Relaxin Immunoassay (DRL 200, R & D Systems Inc, Minneapolis, MN, USA). Το αντιδραστήριο χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή για να προσδιοριστεί η ρελαξίνη των δειγμάτων. Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν εις τριπλούν και οι τιμές συγκέντρωσης ρελαξίνης στον ορό υπολογίστηκαν με βάση την πρότυπη καμπύλη.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αναλύθηκαν με μονόδρομη ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Οι μεταβλητές που έδειξαν σημαντικές διαφορές συγκρίθηκαν στη συνέχεια ανάμεσα σε κάθε ομάδα με τη χρήση της δοκιμής Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Η τιμή  $p < 0.05$  έγινε αποδεκτή ως στατιστικά σημαντική.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι κλινικές και οι περιπαθητικές τιμές ΑΠ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Τα επίπεδα απελίνης και ρελαξίνης προσδιορίστηκαν σε 26 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΣΥ, και 104 υγιείς νορμοτασικούς. Οι 2 ομάδες δεν διέφεραν ως προς την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, και το προφίλ των λιπιδίων (Πίν. 1). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, την κατανάλωση αλκοόλ και την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Τα επίπεδα απελίνης και ρελαξίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα ΣΥ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου των νορμοτασικών (Πίν. 2).

**Πίνακας 2.** Μετρήσεις απελίνης και ρελαξίνης και μετρήσεις ΑΠ μετά από 24ωρη καταγραφή

	Ομάδα Α (n=24)	Ομάδα Β (n=106)	P
Απελίνη (mg/dl)	220±121	315±147	<0.001
Ρελαξίνη (mg/dl)	35.2±6.7	56.8±13.6	<0.001
Μέση ημερήσια SBP (mmHg)	134±5	121±8	<0.01
Μέση ημερήσια DBP (mmHg)	88±4	77±4	<0.01

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έχουν δείξει ότι η ΣΥ σχετίζεται με μειωμένη απελίνη και ρελαξίνη πλάσματος σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ΑΠ. Το εύρημα αυτό μπορεί ενδεχομένως να συμβάλλει στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε αυτή την ομάδα. Το φαινόμενο της ΣΥ ορίζεται ως μια κλινική κατάσταση στην οποία η ΑΠ ενός ασθενούς στο ιατρείο είναι σε επίπεδο <140/90 mm Hg, αλλά οι περιπατητικές ή στο σπίτι μετρήσεις ΑΠ είναι στην υπερτασική περιοχή<sup>21</sup>. Ο επιπολασμός της ΣΥ στο γενικό πληθυσμό μπορεί να είναι τόσο υψηλός που ξεπερνά το 10%<sup>5</sup>. Ο επιπολασμός της ΣΥ στην ομάδα της μελέτης μας βρέθηκε 19%, η οποία βρίσκεται στην περιοχή των τιμών που έχουν αναφερθεί στο γενικό πληθυσμό<sup>21-22</sup>. Ένας σημαντικός όγκος στοιχείων υποδεικνύει ότι η ΣΥ είναι ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών νοσημάτων<sup>23-25</sup>.

Η απελίνη είναι ένα νέο ενδογενές πεπτιδίο που ανιχνεύθηκε σε μία ποικιλία ιστών και οργάνων, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς και των αγγείων, η οποία έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία και παθολογία του καρδιαγγειακού συστήματος. Με την ενεργοποίηση του υποδοχέα της G-πρωτεΐνης, η απελίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή με επακόλουθη μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω ενός NO-εξαρτώμενου μηχανισμού, ενισχύει τη διούρηση μέσω ανταγωνισμού της αγγειοτενσίνης και εξασκεί θετική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο<sup>26-29</sup>. Η παραγωγή απελίνης ρυθμίζεται επίσης από παράγοντες όπως η νηστεία, η ινσουλίνη, η υποξία, η αυξητική ορμόνη και ο TNFα<sup>30</sup>. Η υπέρταση, με αιμοδυναμικές μεταβολές και καρδιακές επιπλοκές, μπορεί να είναι ένα ενδιαφέρον πεδίο προς διερεύνηση. Πράγματι τα επίπεδα απελίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους

μάρτυρες<sup>31</sup>, ενώ υπερτασικοί ασθενείς χωρίς άλλες συνοσηρότητες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έδειξαν χαμηλότερη απελίνη πλάσματος από την ομάδα ελέγχου<sup>32</sup>. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η ΜΗ συνδέεται με μειωμένα επίπεδα απελίνης στο πλάσμα και αυτό σύμφωνα με τις ανωτέρω παρατηρήσεις δείχνει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ συγκεκαλλυμένης υπέρτασης και λιπώδους ιστού.

Η ρελαξίνη είναι μια ορμόνη των ωοθηκών που εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο κατά την κύηση σε τρωκτικά και ανθρώπους. Ο ρόλος της στο αναπαραγωγικό σύστημα είναι καλά τεκμηριωμένος. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι είναι μια πλειοτρόπος ορμόνη, που στοχεύει επίσης πολυάριθμα το καρδιαγγειακό, το νευρικό, το αναπνευστικό, και το πεπτικό σύστημα<sup>33-34</sup>. Επιπλέον, τα επίπεδα ρελαξίνης έχει δείχθει ότι επηρεάζονται από παράγοντες όπως η νηστεία και η παχυσαρκία, η κύηση, η καρδιακή ανεπάρκεια και το στρες<sup>35-36</sup>. Πράγματι, στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας τα αποτελέσματα της ρελαξίνης περιλαμβάνουν την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου, την αναστολή της ενδοθηλίνης, την παρεμπόδιση της αγγειοτενσίνης II, την παραγωγή του VEGF και την παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών<sup>36</sup>. Σε ηλικιωμένους υπερτασικούς αρουραίους, έχει αποδειχθεί ότι είναι η ρελαξίνη που μεσολαβεί στην αναστροφή της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης και τη βελτίωση της αρτηριακής δομής<sup>37</sup>. Στον άνθρωπο τα επίπεδα ρελαξίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε υπερτασικούς ασθενείς, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, το οποίο είναι σύμφωνο και με τα δικά μας αποτελέσματα<sup>38</sup>.

Συμπερασματικά, τα επίπεδα ορού απελίνης και ρελαξίνης μειώθηκαν σε ασθενείς με συγκεκαλλυμένη υπέρταση. Αυτό μπορεί να έχει προγνωστική σημασία για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια σε άτομα με συγκεκαλλυμένη υπέρταση. Απ' όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη για τη διερεύνηση των επιπέδων της απελίνης και ρελαξίνης σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών.

## SUMMARY

**Maltezos P-G, Mourouzis I, Perrea D, Papadopoulos DP. Apelin and relaxin levels in patients with masked hypertension. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 51-56.**

Recent evidence demonstrates that masked

hypertension (MH) is a significant predictor of cardiovascular disease, while apelin and relaxin are two novel factors with a significant role in vascular regulation. Apelin is an adipokine that elicits endothelium-dependent vasorelaxation and reduces arterial blood pressure, while relaxin is a protein hormone that induces the production of nitric oxide and vascular endothelial growth factor and inhibits endothelin and angiotensin II. This study aimed to investigate whether apelin and relaxin plasma levels are affected in patients with MH and compare the findings with those of healthy normotensives. One hundred-thirty (60 men, 70 women) healthy patients with a mean age of  $45 \pm 12$  years who had clinic blood pressure  $<140/90$  mmHg were studied. The whole study population underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). According to the ABPM recordings, 24 individuals (8 men, 16 women) had MH and the remaining 106 patients (52 men, 54 women) had normal ABPM recordings. Apelin and relaxin plasma levels were determined in both groups (enzyme-linked immunosorbent assay method). The apelin ( $220 \pm 121$  vs  $315 \pm 147$  pg/mL,  $P = .001$ ) and relaxin ( $35.2 \pm 6.7$  vs  $56.8 \pm 13.6$  pg/mL,  $P < .001$ ) plasma levels were significantly lower in the masked hypertensive group compared with normotensive controls. Our findings suggest that patients with masked hypertension have significantly lower apelin and relaxin levels. This observation may have prognostic significance for future cardiovascular events in patients with MH and needs further investigation.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
2. McKay DW, Myers MG, Bolli P, Chockalingam A. Masked hypertension: a common but insidious presentation of hypertension. *Can J Cardiol* 2006; 22: 617-20.
3. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995 12 Pt 1: 1377-90.
4. Waeber B. What is behind masked hypertension? *Rev Med Suisse* 2005; 1: 2089-91.
5. Pickering TG. Effects of stress and behavioral interventions in hypertension: what is masked hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003; 5: 171-4, 176.
6. Palatini P. Masked hypertension: how can the condition be detected? *Blood Press Monit* 2004; 9: 297.
7. Mancia G, Carugo S, Grassi G, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. *Hypertension* 2002; 39: 744-9.
8. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population PAMELA Study. *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
9. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 212-9.
10. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study. *J Hypertens* 2007; 25: 321-327.
11. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
12. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
13. Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19: 880-6.
14. Kato T, Horio T, Tomiyama M, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 911-6.
15. Be towsck J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12(6): RA112-9.
16. Time Magazine. 1944-0410 <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,796530,00.html>. Retrieved 2009-05-20.
17. Becker GJ, Hewitson TD. "Relaxin and renal fibrosis". *Kidney Int.* March 2001; 59 (3): 1184-5.
18. Wilkinson TN, Speed TP, Tregear GW, Bathgate RA. "Evolution of the relaxin-like peptide family". *BMC evolutionary biology.* February 2005; 5: 14.
19. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-53.
20. *Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105-87.
21. D.P. Papadopoulos, Th. Makris. "Masked Hypertension-Definition-Impact-Outcomes A critical review" *J Clin Hypertens* 2007; 9 (12): 956-963.
22. Waeber B. What is behind masked hypertension? *Rev Med Suisse* 2005; 1(32): 2089-2091.
23. Daich Shimbo, Jonathan D. Newman and Joseph E. Schwartz Masked Hypertension and Prehypertension: Diagnostic Overlap and Interrelationships With Left Ventricular Mass: The Masked Hypertension Study. *Am J Hyperten* 2012; 25 (6): 664-671.

24. James E. Sharman, James L, et al. Marwick Association of Masked Hypertension and Left Ventricular Remodeling With the Hypertensive Response to Exercise. *Am J Hypertens* 2011; 24: 898-903.
25. Hänninen M-R, Niiranen TJ, Puukka PJ, Mattila AK, Jula AM. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn-Home study *J Hypertens* 2011; 29 (10): 1880-1888.
26. Charles CJ. Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5: 1-10.
27. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
28. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *RegulPept* 2001; 99: 87-92.
29. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J BiolChem* 2004; 279: 26274-26279.
30. Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenço AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today* 2012; 17 (15-16): 880-9.
31. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *ClinExp Hypertens*. 2010; 32 (3): 179-83.
32. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction *J Hypertens* 2011; 29: 971-979.
33. Sherwood O. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocrinol Rev*. 2004; 25: 205-234.
34. Conrad KP, Novak J. The emerging role of relaxin in renal and cardiovascular function. *Am J Physiol* 2004; 287: R250-R261.
35. Bani D, Bigazzi M. Relaxin as a cardiovascular drug: a promise kept *Curr Drug Saf* 2011; 6(5): 324-8.
36. Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, et al. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *HeartFailRev* 2009; 14 (4): 321-9.
37. Xu Q, Chakravorty A, Bathgate RA, Dart AM, Du XJ. Relaxin therapy reverses large artery remodeling and improves arterial compliance in senescent spontaneously hypertensive rats *Hypertension*. 2010 May; 55 (5): 1260-6.
38. Gedikli O, Yilmaz H, Kiris A, et al. Circulating levels of relaxin and its relation to cardiovascular function in patients with hypertension *Blood Press* 2009; 18 (1-2): 68-73.