



Ο ρόλος της απελίνης και της ρελαξίνης στη συγκεκαλυμμένη υπέρταση και την υπέρταση της λευκής μπλούζας

Μ. Βέλλιου¹
Η. Σανίδας¹
Π. Σταύρου¹
Κ. Τσάκαλης¹
Α. Φώτσαλη¹
Κ. Ζέρβα¹

Δ. Παπαδόπουλος¹
Δ. Ηλιόπουλος²
Μ. Μαντζουράνη³
Κ. Τούτουζας⁴
Ι. Μπαρμπετσέας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συγκεκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) και η υπέρταση της λευκής μπλούζας (ΥΛΜ) αποτελούν δυο κλινικές οντότητες, των οποίων η πρόγνωση δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Είναι γνωστό ότι τα χαμηλά επίπεδα των λιποκινών, απελίνης και ρελαξίνης προάγουν την αθηρωμάτωση, ενώ παράλληλα συμβάλλουν στην εκδήλωση της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σκοπός της μελέτης ήταν να μετρηθούν τα επίπεδα της απελίνης και της ρελαξίνης στο πλάσμα ασθενών με ΣΥ και να συγκριθούν με τα αντίστοιχα ασθενών με ΥΛΜ. Μελετήθηκαν συνολικά 130 ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο. Τα επίπεδα των λιποκινών προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο ELISA. Σύμφωνα με τις μετρήσεις της ΑΠ, 24 ασθενείς είχαν ΣΥ και 32 είχαν ΥΛΜ. Τα επίπεδα της απελίνης (200 ± 111 pg/ml έναντι 305 ± 127 pg/ml, $p < 0,01$) και της ρελαξίνης ($35,2 \pm 6,7$ pg/ml vs $46,8 \pm 23,6$ pg/ml, $p < 0,01$) ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με ΣΥ σε σχέση με εκείνους με ΥΛΜ. Αυτή η παρατήρηση καταδεικνύει την ενδεχόμενη συμβολή των λιποκινών ώστε η ΣΥ να θεωρείται μια κατάσταση με δυσμενέστερη πρόγνωση προσομοιάζουσα εκείνης της ΑΥ, ενώ η ΥΛΜ να θεωρείται πιο καλοήγητη κατάσταση.

Λέξεις-κλειδιά: Απελίνη, ρελαξίνη, συγκεκαλυμμένη υπέρταση, υπέρταση της λευκής μπλούζας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συγκεκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) και η υπέρταση της λευκής μπλούζας (ΥΛΜ) αποτελούν δύο κλινικές οντότητες που συναντώνται αρκετά συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο, η πρόγνωση τους δεν έχει επαρκώς μελετηθεί¹⁻³.

Η ΣΥ χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά την 24ωρη καταγραφή

ή τις μετρήσεις στο σπίτι και φυσιολογικές τιμές στο ιατρείο^{3,4}. Ενέχει τον κίνδυνο εκδήλωσης αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ – αυξημένες τιμές ΑΠ εντός και εκτός του ιατρείου), όπως και βλάβη σε όργανα-στόχους. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΥ έχουν παρόμοια καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα με τους υπερτασικούς ασθενείς^{1,5-8}.

Αντιθέτως, στην ΥΛΜ παρατηρούνται υψηλές

¹Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης – Hypertension Excellence Centre ESH, Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» ²Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνες «Ν.Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ³Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» ⁴Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας, MD, PhD, FACC, FESC, ESH specialist, Επεμβατικός Καρδιολόγος, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, ΤΚ 115 27, Αθήνα • E-mail: easanidas@yahoo.gr

τιμές ΑΠ κατά τις μετρήσεις στο ιατρείο σε επαναλαμβανόμενες επισκέψεις και φυσιολογικές τιμές κατά την 24ωρη καταγραφή ή τις μετρήσεις στο σπίτι⁹. Παρ' όλα αυτά, δεν αποτελεί μια τελειώς αθώα κατάσταση δεδομένου ότι συνδέεται με ελαφρώς αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα, αλλά σαφώς όχι στα επίπεδα των υπερτασικών ασθενών^{10,11}.

Ο λιπώδης ιστός θεωρείται ένας τεράστιος ενδοκρινής αδένας, που μέσω της έκκρισης μιας ποικιλίας ορμονών, των επονομαζόμενων λιποκινών (adipokines), παρεμβαίνει στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Μεταξύ των λιποκινών που έχουν ταυτοποιηθεί είναι η απελίνη (apelin) και η ρελαξίνη (relaxin)¹². Η απελίνη είναι μια καρδιοπροστατευτική ορμόνη που ανταγωνίζεται τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Χαμηλά επίπεδα έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με ΑΥ¹³⁻¹⁶ και στεφανιαία νόσο (ΣΝ)¹⁷. Η ρελαξίνη συμβάλλει στη ρύθμιση της ΑΠ, ενώ παράλληλα παρεμβαίνει στη διαδικασία της φλεγμονής, της ίνωσης και της αγγειογένεσης. Επίσης, βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς προκαλώντας αγγειοδιαστολή^{18,19}.

Σκοπός της μελέτης ήταν να μετρηθούν τα επίπεδα της απελίνης και της ρελαξίνης στο πλάσμα ασθενών με ΣΥ και ΥΛΜ σε μια προσπάθεια να διερευνηθεί ο ενδεχόμενος ρόλος του λιπώδους ιστού στην εκδήλωση ΑΥ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτές τις δύο καταστάσεις.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πληθυσμός μελέτης. Συνολικά συμμετείχαν 130 ασθενείς που επισκέφτηκαν το Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης του Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» και δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Ασθενείς με δευτεροπαθή ΑΥ, ΣΝ, αρρυθμίες, νεφρική ανεπάρκεια, νόσο του ήπατος, κακοήθεια, παθήσεις του θυρεοειδούς ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους και έγκυες γυναίκες αποκλείστηκαν. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Δήλωση του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου. Μια γραπτή δήλωση συγκατάθεσης υπεγράφη από κάθε συμμετέχοντα.

Μετρήσεις της ΑΠ. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και σε μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο. Καταγράφηκαν η μέση ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας, η μέση ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας και η μέση ΑΠ 24ωρου. Η

24ωρη καταγραφή της ΑΠ έγινε με τη βοήθεια συσκευής που τοποθετήθηκε στο μη κυρίαρχο χέρι του ασθενούς και την οποία είχε πάνω του όλο το 24ωρο. Μετρήσεις γίνονταν κάθε 15 λεπτά την ημέρα και κάθε 30 λεπτά τη νύχτα. Οποιοδήποτε σύμπτωμα ή γεγονός που ενδεχομένως να επηρέαζε την ΑΠ αναφερόταν από τον ασθενή.

Ως ΑΠ ιατρείου ορίστηκε ο μέσος όρος δυο μετρήσεων της ΑΠ με χρονική διαφορά 1-2 λεπτά μεταξύ τους. Χρησιμοποιήθηκε ένα ηλεκτρονικό πιεσόμετρο που τοποθετήθηκε στο δεξί χέρι του ασθενούς, ενώ ο ίδιος βρισκόταν σε ύπτια θέση και αφού είχε ξεκουραστεί 3-5 λεπτά πριν τη μέτρηση. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από την ίδια εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια, η οποία δεν γνώριζε το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς.

Ορισμοί. Ως ΣΥ ορίστηκε η κατάσταση εκείνη κατά την οποία η ΑΠ ιατρείου ήταν <140/90 mmHg και η 24ωρη μέση ΑΠ >130/80 mmHg ή/και η μέση ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας \geq 135/85 mmHg ή/και η μέση ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας >120/70 mmHg. Ως ΥΛΜ ορίστηκε η κατάσταση κατά την οποία η ΑΠ ιατρείου ήταν \geq 140/90 mmHg, η 24ωρη μέση ΑΠ <130/80 mmHg, η μέση ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας <135/85 mmHg και η μέση ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας <120/70 mmHg^{3,20}. Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε σε κάθε ασθενή διαιρώντας το βάρος σε κιλά με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα.

Εργαστηριακές εξετάσεις. Αιμοληψία διενεργήθηκε μετά από 12ωρη νηστεία. Τα επίπεδα της απελίνης και της ρελαξίνης μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA. Επίσης, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων.

Στατιστική ανάλυση. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm σταθερή απόκλιση (SD). Συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη μέθοδο ANOVA. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SPSS 18.0. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 5% και, συνεπώς, μια τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 130 ασθενείς, οι 24 είχαν ΣΥ (ομάδα Α) και οι 32 είχαν ΥΛΜ (ομάδα Β). Δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές αναφορικά με την

ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος και το λιπιδαιμικό προφίλ μεταξύ των δυο ομάδων. Από την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ προέκυψε ότι η μέση 24ωρη συστολική ΑΠ (146 ± 5 mmHg έναντι 129 ± 8 mmHg, $p < 0,01$) και η μέση 24ωρη διαστολική ΑΠ (88 ± 5 mmHg έναντι 79 ± 6 mmHg, $p < 0,01$) ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με ΣΥ. Αντιθέτως, η συστολική ΑΠ ιατρείου (135 ± 9 mmHg έναντι 145 ± 8 mmHg, $p = 0,4$) και η διαστολική ΑΠ ιατρείου (86 ± 4 mmHg έναντι 92 ± 3 mmHg, $p = 0,2$) ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με ΥΑΜ, αλλά οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

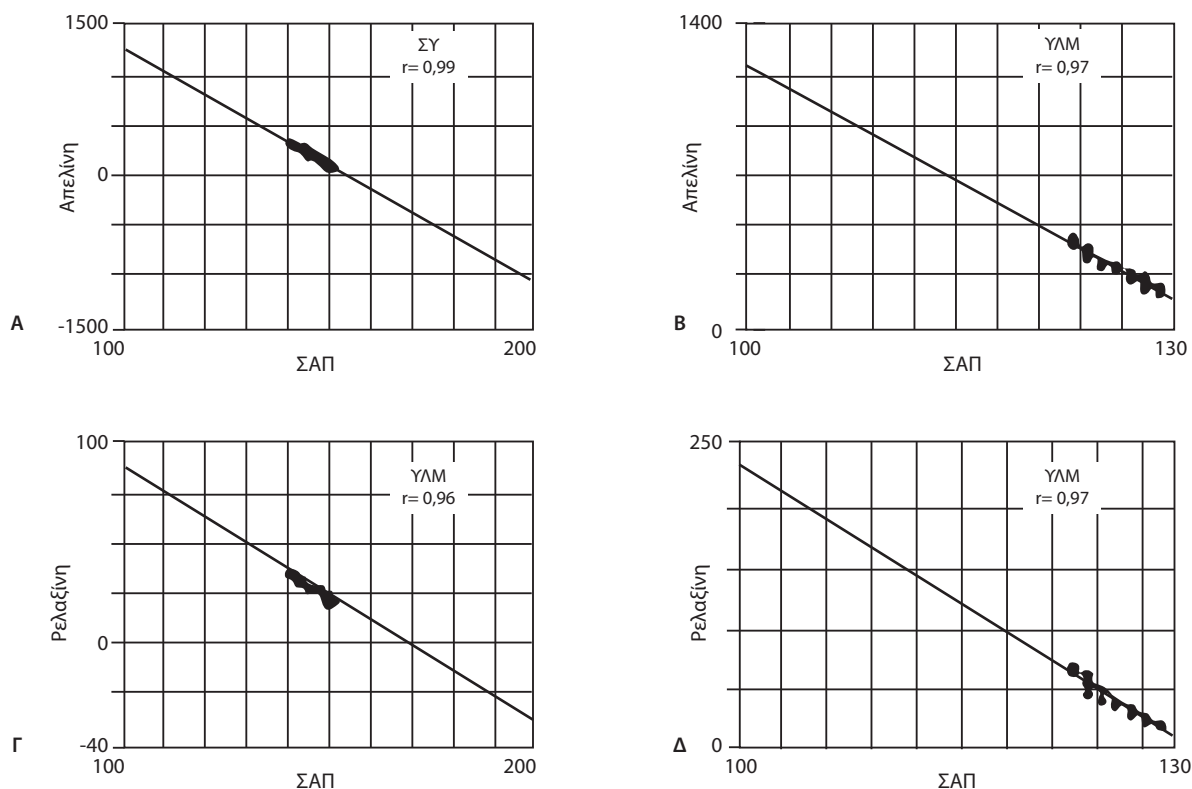
Όσον αφορά τις εργαστηριακές αναλύσεις, η απελίνη (200 ± 111 pg/ml έναντι 305 ± 127 pg/ml, $p < 0,01$) και η ρελαξίνη ($35,2 \pm 6,7$ pg/ml έναντι $46,8 \pm 23,6$ pg/ml, $p < 0,01$) ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα με τη ΣΥ συγκριτικά με την ομάδα της ΥΑΜ (Πίν. 1).

Η ανάλυση της γραμμικής σχέσης των λιποκινών με τις τιμές της ΑΠ έδειξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της απελίνης και της ρελαξίνης με τη συστολική ΑΠ και στις δύο ομάδες (Εικ. 1).

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά ευρήματα του πληθυσμού μελέτης.

	Ομάδα Α ΣΥ (n=24)	Ομάδα Β ΥΑΜ (n=32)3	p-value
Ηλικία (έτη)	46±7	42±5	0,3
Άρρεν φύλο	11	20	0,8
ΔΜΣ (kg/m ²)	25,9±2,1	26,7±2,4	0,6
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	135±9	145±8	0,4
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	86±4	92±3	0,2
24ωρη ΣΑΠ (mmHg)	146±5	129±8	<0,01
24ωρη ΔΑΠ (mmHg)	88±5	79±6	<0,01
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	234±26	232±25	0,7
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	43±6	42±4	0,6
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	125±20	114±21	0,6
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	111±22	100±21	0,7
Απελίνη (pg/ml)	200±111	305±127	<0,01
Ρελαξίνη (pg/ml)	35,2±6,7	46,8±23,6	<0,01

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΣΥ: συγγεκαλυμμένη υπέρταση, ΥΑΜ: υπέρταση της λευκής μπλούζας



Εικόνα 1. Γραμμική συσχέτιση της απελίνης (Α) και της ρελαξίνης (Γ) με τη ΣΑΠ σε ασθενείς με ΣΥ και της απελίνης (Β) και της ρελαξίνης (Δ) με τη ΣΑΠ σε ασθενείς με ΥΑΜ.

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή υπέρταση, ΣΥ: συγγεκαλυμμένη υπέρταση, ΥΑΜ: υπέρταση της λευκής μπλούζας

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΥ είχαν χαμηλότερα επίπεδα απελίνης και ρελαξίνης συγκριτικά με τους ασθενείς με ΥΑΜ. Αυτή η παρατήρηση ενδεχομένως να σχετίζεται με έναν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΥ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτούς τους ασθενείς.

Η ΣΥ δύναται να συνδυαστεί με βλάβη σε όργανα-στόχους και κακή πρόγνωση²¹. Είναι γνωστό ότι η πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι σχεδόν διπλάσια στους ασθενείς με ΣΥ σε σχέση με τους νορμοτασικούς ασθενείς και παρόμοια με εκείνη των υπερτασικών^{1,8}. Η ΣΥ έχει επίσης συσχετιστεί με υψηλότερες τιμές της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (pulsed wave velocity) και του λόγου λευκωματίνη προς κρεατινίνη των ούρων²². Η επίπτωσή της σε παγκόσμιο επίπεδο κυμαίνεται από 10% έως 18%, ενώ το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, το άγχος, το εργασιακό στρες, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες^{1,3,8}. Στην τρέχουσα μελέτη, οι 24 από τους 130 ασθενείς είχαν ΣΥ επαληθεύοντας την εκτιμώμενη επίπτωσή της διεθνώς. Επιπλέον, κανένας δεν λάμβανε αντιυπερτασική αγωγή δεδομένου ότι δεν γνώριζαν ότι είχαν ΣΥ μέχρι εκείνη τη στιγμή.

Η ΥΑΜ ενέχει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΥ και έχει συσχετιστεί με υψηλότερες τιμές χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, ουρικού οξέος, γλυκόζης, καθώς και μεγαλύτερη περιμέτρο μέσης και δείκτη μάζας σώματος. Επίσης, σε ασθενείς με ΥΑΜ έχει παρατηρηθεί υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία, πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και νεφρική δυσλειτουργία^{2,23}. Η επίπτωσή της κυμαίνεται από 9% έως 16% και αγγίζει το 32% μεταξύ των υπερτασικών. Συναντάται κατά κύριο λόγο σε γυναίκες, μη καπνιστές και ηλικιωμένους^{3,8,24}. Στην παρούσα μελέτη, οι 32 από τους συνολικά 130 ασθενείς είχαν ΥΑΜ. Ωστόσο, δεν υπήρξαν διαφορές αναφορικά με την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος και το λιπιδαιμικό προφίλ μεταξύ αυτών και εκείνων με ΣΥ.

Είναι ευρέως γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί πλέον μια δεξαμενή ενέργειας με μόνη λειτουργία τη θερμομόνωση. Θεωρείται ένα ενδοκρινές όργανο που παίζει ρόλο στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και την εκδήλωση ΑΥ μέσω της απελευθέρωσης λιποκινών, όπως η απελίνη και η ρελαξίνη²⁵.

Η απελίνη έχει καρδιοπροστατευτική και θετική ινότροπο δράση. Προάγει την απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και, ακολούθως, την αγγειοδιαστολή, ενώ παράλληλα αποτρέπει την αγγειοσυστολή που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II^{25,26}. Χαμηλά επίπεδα έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΑΥ, ΣΝ και καρδιακή ανεπάρκεια^{13-17,27,28}. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς με ΣΥ είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα απελίνης. Αυτή η παρατήρηση καταδεικνύει τον ενδεχόμενο ρόλο της απελίνης στην εκδήλωση ΑΥ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτούς τους ασθενείς υπογραμμίζοντας τη δυσμενέστερη πρόγνωση τους σε σχέση με εκείνους με ΥΑΜ.

Η ρελαξίνη έχει θετική χρονοτρόπο και ινότροπο δράση. Πυροδοτεί την απελευθέρωση του NO, των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (VEGFs) και των μεταλλοπρωτεϊνών, ενώ μπλοκάρει την απελευθέρωση της ενδοθηλίνης και της αγγειοτενσίνης II^{29,30}. Τα επίπεδά της είναι μειωμένα σε υπερτασικούς³¹ και ασθενείς με ΣΥ³², ενώ αυξημένα έχουν βρεθεί μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου³³. Μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε ότι εκείνοι που είχαν υψηλότερα επίπεδα ρελαξίνης κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης πνευμονικής υπέρτασης³⁴. Στην τρέχουσα μελέτη η ρελαξίνη ήταν χαμηλότερη στην ομάδα με ΣΥ συμβάλλοντας δυνητικά στην εκδήλωση της ΑΥ.

Περιορισμοί. Η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, προέρχεται από ένα μόνο νοσοκομείο. Δεύτερον, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος ήταν πολύ μικρός. Τρίτον, ήταν μια cross-sectional μελέτη και δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την παρακολούθηση (follow up) των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΥ έχουν χαμηλότερα επίπεδα απελίνης και ρελαξίνης σε σχέση με εκείνους με ΥΑΜ. Αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώνει την παραδοχή ότι η ΣΥ έχει δυσμενέστερη πρόγνωση προσομοιάζουσα εκείνη της ΑΥ ενώ η ΥΑΜ αποτελεί μια πιο καλοήγη κατάσταση. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ σε συνδυασμό με τις συχνές εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις για την αναγνώριση τυχόν βλάβης σε όργανα-στόχους αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, τα επίπεδα της απελίνης και της ρελαξίνης θα μπορούσαν δυνητικά

να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την πρόωμη διάγνωση ΑΥ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτούς τους ασθενείς.

SUMMARY

Velliou M, Sanidas E, Stavrou P, Tsakalis K, Fotsali A, Zerva K, Papadopoulos D, Iliopoulos D, Mantzourani M, Toutouzias K, Barbetseas J

The impact of apelin and relaxin plasma levels in masked hypertension and white coat hypertension

Arterial Hypertension 2020; 29: 143-148.

Masked and white coat hypertension (HTN) represent two reverse forms of clinical HTN with questionable prognostic significance. Recent evidence supports that low apelin and relaxin plasma levels contribute to vascular damage accelerating atherogenesis and predisposing to HTN and cardiovascular (CV) events. The aim of this study was to compare apelin and relaxin plasma levels between patients with MH and those with WCH. Overall, 130 patients not receiving antihypertensive therapy were studied. All patients underwent 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and office BP measurements. Plasma apelin and relaxin levels were measured by ELISA method. According to BP recordings, 24 subjects had MH (group A) and 32 had WCH (group B). Apelin (200 ± 111 pg/ml vs 305 ± 127 pg/ml, $p < 0.01$) and relaxin (35.2 ± 6.7 pg/ml vs 46.8 ± 23.6 pg/ml, $p < 0.01$) plasma levels were significantly lower in patients with MH compared to those with WCH respectively. In conclusion, our findings showed that patients with MH had significantly lower apelin and relaxin levels compared to those with WCH. This observation implies an additional prognostic role for adipokines supporting the concept that MH is closer to essential HTN whereas WCH is a more benign condition.

Key-words: Apelin, relaxin, masked hypertension, white coat hypertension

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chantellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26: 1715-25.
- Cuspidi C, Sala C, Grassi G, Mancia G. White Coat Hypertension: to Treat or Not to Treat? *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 80.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al, Group ESCSD: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018, 39: 3021-104.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
- 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 (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1672-8.
- Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur Heart J* 2017, 38: 1112-8.
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al, Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of H, the European Society of C: 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23: 3-16.
- 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.
- Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24: 52-8.
- Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016; 231: R77-R99.
- Zhu P, Lin F, Huang F, Huang Q, Li Q, Gao Z, Chen F. Apelin and APLN single nucleotide polymorphisms and combined hypertension and central retinal artery stenosis in a Chinese population. *Clin Exp Hypertens* 2015; 37: 280-7.
- 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: 971-9.
- Xie H, Luo G, Zheng Y, Hu D, Peng F, Xie L. Lowered circulating apelin is significantly associated with an increased risk for hypertension: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39: 435-40.
- Sonmez A, Celebi G, Erdem G, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 179-83.
- Zhou Y, Wang Y, Qiao S. Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients. *Int Heart J* 2014; 55: 204-12.
- Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, Cotter G, Metra M. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7: 75-82.
- Leo CH, Jelinic M, Ng HH, Marshall SA, Novak J, Tare M, Conrad KP, Parry LJ. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1002-14.

20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring: European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 31-68.
21. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Curr Hypertens Rep* 2010, 12:349-55.
22. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2159-69.
23. Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 811-7.
24. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-8.
25. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161: 31-40.
26. Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, Qian H, Tang SL, Zhang DW, Tian GP, Tang CK. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta* 2014; 428: 1-8.
27. Baysal SS, Pirat B, Okyay K, Bal UA, Ulucam MZ, Oztuna D, Muderrisoglu H. Treatment-associated change in apelin concentration in patients with hypertension and its relationship with left ventricular diastolic function. *Anatol J Cardiol* 2017; 17: 125-31.
28. Dalzell JR, Rocchiccioli JP, Weir RA, et al. The Emerging Potential of the Apelin-APJ System in Heart Failure. *J Card Fail* 2015; 21: 489-98.
29. Sarwar M, Du XJ, Dschietzig TB, Summers RJ. The actions of relaxin on the human cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 933-49.
30. Tanaka M. Relaxin-3/insulin-like peptide 7, a neuropeptide involved in the stress response and food intake. *FEBS J* 2010; 277: 4990-7.
31. 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: 68-73.
32. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, Perrea D, Makris T, Tsioufis C, Papademetriou V. Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 333-6.
33. Zhang D, Wang Y, Yu S, Niu H, Gong X, Miao X. Serum relaxin levels as a novel biomarker for detection of acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 16937-40.
34. Pintalhao M, Castro-Chaves P, Vasques-Novoa F, et al. Relaxin serum levels in acute heart failure are associated with pulmonary hypertension and right heart overload. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 218-25.