

Βισφατίνη και ρελαξίνη: η επίδραση δύο νέων ορμονών στο καρδιαγγειακό σύστημα*

A. Μακρής^{1,3}
Δ. Παπαδόπουλος²
Δ. Περρέα³
Β. Βοττιάς²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λιποκίνες αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ σπλαγγνικού λίπους και καρδιαγγειακού κινδύνου. Η βισφατίνη που αρχικά είχε ονομαστεί PBEF (pre-B-cell colony-enhancing factor), αποτελεί μια από τις λιγότερο μελετημένες. Αποτελεί σημαντικό διαμεσολαβητή της φλεγμονής και στα πλαίσια αυτά έχει συνδεθεί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Παράλληλα, απαντάται στις αθηρωματικές πλάκες και πιστεύεται ότι συμβάλλει στην αποσταθεροποίησή τους. Παρότι διεγείρει τους υποδοχείς της ινσουλίνης, ο ρόλος της στην ινσουλινοαντοχή παραμένει ασαφής. Από την άλλη, η ρελαξίνη από ορμόνη του γενετικού συστήματος βρέθηκε να έχει σημαντικές καρδιαγγειακές δράσεις. Ασκήι θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση ενώ μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις. Αποτελεί δυνητικό θεραπευτικό παράγοντα στην καρδιακή ανεπάρκεια αφού ανταγωνίζεται την αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοστενσίνης II και της ενδοθηλίνης-1 ενώ συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρίου θεμέλιας ουσίας επάγοντας τις μεταλοπρωτεϊνάσες (MMP). Η μελέτη αυτών των νέων ορμονών επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση της σχέσης σπλαγγνικού λίπους και καρδιαγγειακού κινδύνου ενώ παράλληλα δίνει νέους πιθανούς στόχους θεραπευτικής παρέμβασης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο άμεσος ρόλος της συσσώρευσης του σπλαγγνικού λίπους στην ανάπτυξη πολλαπλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι καλά τεκμηριωμένος. Η διερεύνηση του μηχανισμού που καθιστά το σπλαγγνικό λίπος τόσο αθηρωματογόνο ανέδειξε ένα μεγάλο αριθμό κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων και παραγόντων του συμπληρώματος που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα. Έτσι, η θεώρηση του λιπώδους ιστού άλλαξε και από τόπο αποθήκευσης ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων θεωρείται πλέον ενδοκρινές όργανο το οποίο με την έκκριση των λιποκινών επηρεάζει τη λειτουργία άλλων οργάνων, συμπεριλαμβανομένου και των αγγείων^{1,2}. Η συνολική ποσότητα των κυκλοφορούντων λιποκινών είναι σημαντική αν αναλογιστεί κανείς την έκταση που καταλαμβάνει ο λιπώδης ιστός και την άμεση επαφή των λιποκυττάρων με το αγγειακό δίκτυο.

¹ Γενικό Νοσοκομείο Καλαμάτας,

² Καρδιολογική Κλινική Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών

³ Πειραματικό Χειρουργείο Β' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

* Το πρωτόκολλο αυτό χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία σύμφωνα με την απόφαση του Δ.Σ. στις 06/05/2008.

Η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και λιγότερο η ρεοιστίνη ανήκουν στις καλύτερα μελετημένες λιποκίνες. Αντίθετα, ο ρόλος της βισφατίνης στο μεταβολικό σύνδρομο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι λιγότερο γνωστός και σε ορισμένα σημεία αντιφατικός.

Εκτός από το λιπώδη ιστό, έχει αλλάξει και η θεώρηση για τη ρελαξίνη η οποία μέχρι πρόσφατα πιστευόταν ότι ο μοναδικός της ρόλος είναι η προετοιμασία της μήτρας και των μαζικών αδένων κατά την κύηση για τον τοκετό. Ωστόσο, έχει τεκμηριωθεί ότι η ρελαξίνη δεν είναι απλώς μια ορμόνη της εγκυμοσύνης, αλλά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της νεφρικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας. Ήδη οι πρώτες κλινικές εφαρμογές με την εξωγενή χορήγηση ανασυνδυασμένης ρελαξίνης έχουν ξεκινήσει.

2. ΒΙΣΦΑΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πριν από 14 χρόνια ανακαλύφθηκε μια πρωτεΐνη που εκκρινόταν από τα λεμφοκύτταρα με δράση αυξητικού παράγοντα των προγονικών βλεμφοκυττάρων³. Μια δεκαετία αργότερα, αποδείχτηκε ότι ο PBEF (pre-B-cell colony-enhancing factor) παράγεται και στα λιποκύτταρα, και ειδικά στο σπλαγγχνικό λιπώδη ιστό⁴. Το γεγονός αυτό δεν προκάλεσε έκπληξη δεδομένου ότι η έκφραση των γονιδίων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των λιποκυττάρων παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα. Η πιο πρόσφατη ανακάλυψη ότι ο PBEF εκκρίνεται σε μεγάλη ποσότητα στο σπλαγγχνικό λιπώδη ιστό, σχετίζεται με την παχυσαρκία και έχει ινσουλινομιμητική δράση προκάλεσε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον και τη μετονομασία του μορίου σε βισφατίνη (*visfatin* – *visceral fat, insulin mimicking*)⁴.

Η βισφατίνη ως PBEF είχε αρχικά αναγνωριστεί ως μια πρωτεΐνη 52 Kd η οποία παράγεται στο μυελό των οστών, το ήπαρ και τους μύες³. Πέρα από το σπλαγγχνικό λίπος, η βισφατίνη παράγεται και κατά την εγκυμοσύνη στο επιθήλιο του αμνιακού σάκου, στα μεσεγγυματικά κύτταρα, στη χοριονική τροφοβλάστη και στο φθαρό^{6,7}.

Η παραγωγή της επάγεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα διαμέσου της IL-1β παρουσία διαφόρων φλεγμονωδών ερεθισμάτων, αναστέλλοντας την απόπτωση τους σε αυτές τις καταστάσεις μέσω της caspase 3 και 8.⁵ Πρόκειται για ένα διαδεδομένο μόριο το οποίο επιτελεί διαφο-

ρετικές λειτουργίες ανάλογα με τον ιστό στο οποίο εκφράζεται.

2.1. Βισφατίνη και φλεγμονή

Η βισφατίνη φαίνεται να εμπλέκεται σε πολλές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από την παρουσία φλεγμονής. Η συγκέντρωσή της έχει βρεθεί αυξημένη σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα πειραματοζώων με οξεία πνευμονική βλάβη^{8,9}. Επιπλέον, σπηπτικοί ασθενείς με μετάλλαξη που μειώνει το ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου της βισφατίνης διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης οξείας πνευμονικής βλάβης.⁸ Τέλος, εικάζεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στο προκαλούμενο από λοίμωξη πρόωρο τοκετό.⁷

Η ίδια η βισφατίνη συμμετέχει στη φλεγμονή επάγοντας την παραγωγή της IL-6 στα μονοκύτταρα διαμέσου των οδών p38 MAPK και MEK1.¹⁰ Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) αποτελεί σημαντικό διαμεσολαβητή της φλεγμονής και μεταξύ των άλλων, είναι ο κυριότερος ενεργοποιητής της παραγωγής CRP στο ήπαρ. Η βισφατίνη μάλιστα έχει την ισχυρότερη επίδραση στην IL-6 μεταξύ των λιποκινών¹¹. Από την άλλη, η σχέση μεταξύ βισφατίνης και CRP είναι πολύ ασθενέστερη και μάλλον μόνο έμμεση μέσω της IL-6.

2.2. Βισφατίνη και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Δεδομένης της συμμετοχής της βισφατίνης στη διαδικασία της συστηματικής φλεγμονής και στην ανάπτυξη αγγειακής βλάβης, δεν προκαλεί έκπληξη η συσχέτισή της με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία πολλών μορφών καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένου της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, του σακχαρώδη διαβήτη, της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου και της χρόνιας νεφρικής νόσου.¹²

Ομάδα ερευνητών χρησιμοποίησε ως δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο FMD (flow mediated vasodilatation) σε σχέση με την μη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο NMD (nitroglycerine mediated vasodilatation) της βραχιονίου αρτηρίας, τα οποία προσδιορίστηκαν με υπερηχογραφική τεχνική υψηλής ανάλυσης. Διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της βισφατίνης στο πλάσμα σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

ανεξάρτητα από τους παράγοντες της ινσουλινοαντοχής και της φλεγμονής.¹³

Άλλη μελέτη συσχέτισε ανεξάρτητα τη συγγένωση της βισφατίνης μη διαβητικών ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο με τα επίπεδα του κυκλοφορούντος διαλυτού μορίου προσκόλλησης sV CAM-1, ο οποίος αποτελεί αξιόπιστο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.¹⁴

Τα ανωτέρω δείχνουν ότι η αυξημένη έκφραση της βισφατίνης σε ένα δυσλειτουργικό λιπώδη ιστό επηρεάζει αρνητικά το ενδοθήλιο ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και κατ'επέκταση αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την παρουσία φλεγμονής και αντοχής στην ινσουλίνη, τα οποία ούτως ή άλλως είναι γνωστοί παράγοντες.

2.3. Παρακρινής δράση

Πέρα από την απελευθέρωση λιποκινών στην κυκλοφορία και τη δράση τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, φαίνεται ότι υπάρχει και παρακρινής δράση στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό που επηρεάζει το μεταβολισμό του μυοκαρδίου και συμβάλλει στην παθογένεση της στεφανιαίας νόσου.¹⁵⁻¹⁸ Η διήθηση του επικαρδιακού λίπους των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο από μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της νόσου. Επιπλέον, ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός δεν διαχωρίζεται από το μυοκάρδιο με περιτόνια, οπότε οι εκκρινόμενες κυτταροκίνες μπορούν να συμμετέχουν άμεσα στη διαδικασία της φλεγμονής και την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.¹⁹ Η ιστική συγγένωση βισφατίνης, λεπτίνης, TNF-α και IL-6 στο επικαρδιακό λίπος είναι αυξημένη σε ασθενείς με προχωρημένη στεφανιαία νόσο σε σχέση με υγιείς, αν και μικρότερη από τη συγγένωσή τους στο σπλαγχνικό λίπος.²⁰

Εκ πρώτης όψης, το τελευταίο δείχνει ότι η συμμετοχή των λιποκινών του σπλαγχνικού λίπους στη συστηματική φλεγμονή είναι σημαντικότερη, δεδομένου και της πολύ μεγαλύτερης μάζας του. Ωστόσο, δεν πρέπει να παραγνωριστεί η αμεσότερη δράση των λιποκινών του επικαρδιακού λίπους στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης στα πλαίσια της παρακρινούς λειτουργίας τους. Και τα δύο έχουν συσχετιστεί με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, χωρίς να έχει διευκρινιστεί ακόμη η ακριβής συμμετοχή καθενός.²¹

2.4. Βισφατίνη και αθηρωμάτωση

Έχει διαπιστωθεί σε υλικό που συγγεντώθηκε από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ότι η συγγένωση της βισφατίνης είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε συμπτωματικές αθηρωματικές πλάκες και ειδικά στις περιοχές με αφρώδη μακροφάγα.²² Ομοίως, βρέθηκε ιδιαίτερα αυξημένη συγγένωση σε υλικό από αθηρωματικές πλάκες και μάλιστα σε περιοχές πλούσιες σε λιπίδια, το οποίο ελήφθη από το σημείο ρήξης της πλάκας σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με άνοδο του ST.

Παράλληλα, τα επίπεδα της βισφατίνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη κατά τη διάρκεια αγγειοπλαστικής, δηλαδή κατά τη μηχανική πρόκληση ρήξης στην πλάκα.²² Σε κυτταρικές σειρές μονοκυττάρων THP-1 αποδείχθηκε ότι η οξειδωμένη LDL είναι ένα ισχυρό ερέθισμα για την παραγωγή της βισφατίνης. Επιπλέον, και ο TNF-α επάγει τη σύνθεση της βισφατίνης στα μονοκύτταρα και μάλιστα ιδιαίτερα ισχυρή παρουσία της οξειδωμένης LDL. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη δράση του TNF-α στα λιποκύτταρα όπου μειώνει τα επίπεδα της βισφατίνης, γεγονός που καταδεικνύει τη διαφορετική ρύθμιση της ορμόνης στους διαφορετικούς ιστούς.^{23,24} Η ασταθής αθηρωματική πλάκα χαρακτηρίζεται ακριβώς από τα υψηλά επίπεδα οξειδωμένης LDL και φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF-α, δικαιολογώντας έτσι την αυξημένη παραγωγή βισφατίνης.²²

Η βισφατίνη επάγει ισχυρά τη δράση της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP-9 στα THP-1 μονοκύτταρα καθώς και την έκκριση των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α και IL-8 στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος.²² Το γεγονός ότι η βισφατίνη διεγείρει την παραγωγή TNF-α και ταυτόχρονα επάγεται η σύνθεση της ίδιας από το TNF-α δείχνει την ύπαρξη ενός ανατροφοδοτικού μηχανισμού στα αφρώδη μακροφάγα που προάγει βαθμιαία την αποσταθεροποίηση και τελικά ρήξη της πλάκας. Αυτός ο μηχανισμός θα μπορούσε μελλοντικά να αποτελέσει στόχο θεραπευτικής παρέμβασης.

Εκτός από την MMP-9, η βισφατίνη έχει συσχετιστεί με την αυξημένη δράση των MMP-2 και MMP-3 (ζελατινάσες), οι οποίες επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας.²⁵

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η βισφατίνη επάγει την έκφραση του πυρηνικού παράγοντα μεταγραφής NF-κB στα ενδοθηλιακά κύτταρα.²⁶ Ο NF-

κΒ είναι μείζων παράγοντας μεταγραφής στη φλεγμονώδη απάντηση και ρυθμίζει μεγάλο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με την έναρξη, εξέλιξη και τελικά ρήξη της αθηρωματικής πλάκας²⁷. Ο NF-κΒ όμως αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μεταλλοπρωτεϊνών, ζελατινών και μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο²⁸. Έτσι, φαίνεται ότι η βισφατίνη δεν επάγει μόνο τις ζελατινάσες αλλά και μια σειρά μορίων μέσω του NF-κΒ, διεκδικώντας έτσι έναν ευρύτερο ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία, την εξέλιξη και αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας.

2.5. Βισφατίνη και ινσουλινοαντοχή

Από την στιγμή της ανακάλυψης και συσχέτισης της βισφατίνης με το σπλαγχνικό λίπος, μεγάλο ενδιαφέρον προκλήθηκε για την ινσουλινομιμητική της δράση και τη πιθανή συσχέτισή της με την ινσουλινοαντοχή και το μεταβολικό σύνδρομο.

Οι Fukuhara και συνεργάτες έδειξαν ότι η βισφατίνη έχει ινσουλινομιμητική δράση συνδεδεμένη με τους υποδοχείς της ινσουλίνης αλλά σε διαφορετική θέση. Χορηγώντας ανασυνδυασμένη βισφατίνη σε επίμνες διαπίστωσαν μια δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων γλυκόζης του πλάσματος, ακόμα και παρουσία ινσουλινοαντοχής.⁴

Ακολούθησαν μελέτες που συνέδεαν τη συγγέντρωση της βισφατίνης στο πλάσμα με την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ άλλη ομάδα συσχέτισε τη βισφατίνη με την αντοχή στην ινсуλίνη όπως αυτή προσδιορίζεται με το HOMA-IR σε παχύσαρκους ασθενείς που έφεραν γαστρικό δακτύλιο.²⁹⁻³²

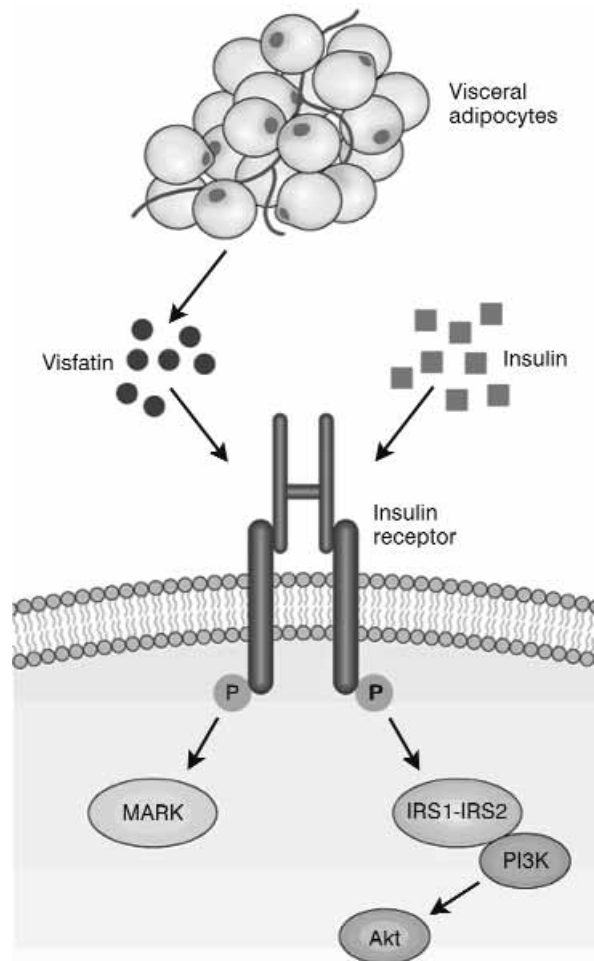
Η σχέση όμως μεταξύ βισφατίνης και HOMA-IR έχει αμφισβητηθεί έντονα σε πολλές μελέτες.^{11,33,34} Άλλοι ερευνητές δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την έκφραση του mRNA της βισφατίνης στο σπλαγχνικό και υποδόριο λιπώδη ιστό με το μεταβολισμό της γλυκόζης.²⁹

Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η κυκλοφορούσα στο πλάσμα βισφατίνη είναι μόλις το 3-10% της ινσουλίνης οπότε η κύρια δράση της μπορεί να είναι μόνο αυτοκρινής ή παρακρινής. Σε αντίθεση με την ινсуλίνη, η έκκρισή της δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής ούτε από την ινσουλινοευσθητοποιούσα δράση των θειαζολιδινεδιονών ή της μετοφορμίνης, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη ενός πολυπλοκότερου ρυθμιστικού μηχανισμού.³⁵ Επομένως, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για

να διευκρινιστεί η επίδραση της βισφατίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

3. ΡΕΛΑΞΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η ρελαξίνη είναι ένα πολυπεπτιδίο 6-kDa το οποίο ανήκει στην οικογένεια της ινσουλίνης και αποτελείται από μία α και μία β αλυσίδα που ενώνονται μεταξύ τους με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς (Εικ. 1). Απαντάται σε τρεις διαφορετικές ισομορφές οι οποίες κωδικοποιούνται από ισάριθμα γονίδια: H1, H2 και H3. Η H2 είναι η επικρατούσα μορφή που ανιχνεύεται στο πλάσμα και παράγεται στο ωχρό σωματίο, το ενδομήτριο, τον πλακούντα και τους μαστούς. Η H1 παράγεται αποκλειστικά στον πλακούντα ενώ η προέλευση



Εικ. 1. Η βισφατίνη ενεργοποιεί τους υποδοχείς της ινσουλίνης σε διαφορετική θέση από την ίδια την ινσουλίνη. (Anb Murphy K, Bloom S. Are all fats created equal? *Nature Medicine* 2006; 12: 32-33).

της H3 δεν είναι σαφής. Στον άνδρα H1 και H2 ρελαξίνη παράγεται μόνο στον προστάτη.³⁶⁻³⁸ Τα τελευταία χρόνια αποδείχθηκε ότι mRNA ρελαξίνης απαντάται επιπλέον στην αριστερή κοιλία και τον αριστερό κόλπο της καρδιάς, στην έσω μαστική αρτηρία και στη μείζονα σαφηνή φλέβα.³⁹

Η ρελαξίνη δρα στους διαμεμβρανικούς υποδοχείς LGR7 και LGR8.^{38,40} Ειδικά ο LGR8 είναι ο υποδοχέας του ILP (insulin-like peptide). Τελευταία αποδείχθηκε ότι συνδέεται και με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, γεγονός που εξηγεί κάποιες από τις δράσεις της ρελαξίνης όπως η αναστολή της έκκρισης φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα.⁴¹

3.1. Αγγειοδιασταλτική δράση

Η ρελαξίνη είναι ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και μάλιστα ισχυρότερος του νατριουρητικού παράγοντα.⁴² Η δράση της εξαρτάται από το ενδοθήλιο και επιτυγχάνεται διαμέσου της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου.^{1,10,11} Επιπλέον, ανταγωνίζεται τη δράση άλλων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως η αγγειοτενσίνη II και η ενδοθηλίνη-1.^{43,44}

Η αγγειοδιαστολή δεν αφορά όλα τα αγγεία αφού δεν φαίνεται να έχει δράση στην εμβρυοπλακουντική και πνευμονική κυκλοφορία αλλά μόνο στη συστηματική.^{42,45} Αυτό πιθανόν να αντανακλά την ανισομερή κατανομή των υποδοχέων της ρελαξίνης.

Η χρόνια χορήγηση ανασυνδυασμένης ρελαξίνης σε υγιείς νορμοτασικούς επίμυες προκαλεί αγγειοδιαστολή που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής παροχής και τη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων.⁴⁶ Η μείωση μάλιστα των περιφερικών αντιστάσεων ήταν ανάλογη της αρχικής τους τιμής και παρατηρείται με τη χρόνια χορήγηση, εντός 2 έως 5 ημερών. Αντίθετα, η νεφρική κυκλοφορία ανταποκρίνεται άμεσα στην οξεία χορήγηση ρελαξίνης και η αγγειοδιαστολή εμφανίζεται σε μόλις μία με δύο ώρες.^{47,48}

Παρόμοιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και σε υπερτασικούς επίμυες (spontaneous hypertensive rats), όπου επίσης αυξήθηκε η καρδιακή παροχή και μειώθηκαν οι περιφερικές αντιστάσεις με αποτέλεσμα να μην υπάρξει αξιόλογη μεταβολή της μέσης αρτηριακής πίεσης.⁴⁹ Αυτό εξηγείται καταρχήν από την παρατήρηση ότι η ρελαξίνη ασκεί θετική χρονοτρόπο και ινοτρόπο δράση στο μυοκάρδιο μέσω του ρεύματος $I_{Ca(L)}$, όπως και οι β-αγωνι-

στές.⁵¹⁻⁵³ Επιπλέον, πέρα από τη μείωση του μεταφορτίου, φαίνεται ότι έχει διαφορετική δράση στο φλεβικό δίκτυο όπου αυξάνει άμεσα ή έμμεσα το φλεβικό τόνο και κατά συνέπεια τη φλεβική επιστροφή.^{49,50} Τέλος, η χρόνια χορήγηση ρελαξίνης έχει ως αποτέλεσμα τη δομική αναδιαμόρφωση των αρτηριών.

3.2. Ρελαξίνη και ίνωση

Το μεγάλο ενδιαφέρον για τη δράση της ρελαξίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα προήλθε από μελέτη της δράσης της στο γεννητικό σύστημα κατά την κύηση οπότε και εκκρίνεται σε μεγάλη ποσότητα. Συγκεκριμένα, η ρελαξίνη αναδιαμορφώνει την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία στον τράχηλο της μήτρας και τον κόλπο κατά την ολοκλήρωση της κύησης ώστε να δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες για τον τοκετό. Η δράση της όμως επεκτείνεται και πέρα από το αναπαραγωγικό σύστημα, αφού αναστέλλει την παραγωγή του κολλαγόνου I και III από τους ινοβλάστες του δέρματος και των πνευμόνων, επάγοντας παράλληλα την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP).^{51,52} Σε πειραματικά μοντέλα ίνωσης διαπιστώνεται ότι η ρελαξίνη ελαττώνει τη συσσώρευση κολλαγόνου και μελετώνται οι θεραπευτικές της δυνατότητες.⁵²⁻⁵⁶

Η παθολογοανατομική οντότητα που χαρακτηρίζει την καρδιακή νόσο είναι η παρουσία ίνωσης στο μυοκάρδιο ως απάντηση στη δράση διαφόρων βλαπτικών παραγόντων.⁵⁷ Ο θάνατος μυοκαρδιακών κυττάρων, η φλεγμονή, το αυξημένο μεταφορτίο και η υπερτροφία είναι όλοι παράγοντες που κινητοποιούν μια σειρά ορμονών, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την συσσώρευση κολλαγόνου.⁵⁸⁻⁶¹ Βασικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία παίζει ο ινοβλάστης, ο οποίος διαφοροποιείται σε μυοϊνοβλάστη και παράγει μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου υπό την επίδραση μεσολαβητών της φλεγμονής όπως ο TGF-β, η αγγειοτενσίνη II και η ενδοθηλίνη-1.⁶⁰⁻⁶¹

Πειραματικά in vitro μοντέλα με ινοβλάστες προερχόμενοι από τους κόλπους και τις κοιλίες επίμυων έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση ανασυνδυασμένης ρελαξίνης αναστέλλει τη δράση τόσο του TGF-β όσο και της αγγειοτενσίνης II. Επιπλέον, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες καθώς και την παραγωγή και εναπόθεση κολλαγόνου.⁶² Εκτός από τον περιορισμό της παραγωγής, η

ρελαξίνη προήγαγε και την αποδόμηση του κολλαγόνου μέσω της επαγωγής της MMP-2.⁶² Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η βραχυχρόνια χορήγηση ρελαξίνης *in vitro* δεν επηρέαζε την εναπόθεση κολλαγόνου όταν απουσίαζαν τα παθολογικά ερεθίσματα.⁶³

Τα ανωτέρω επιβεβαιώθηκαν και σε ζώντα πειραματόζωα, όπου η εγκατεστημένη ίνωση στο μυοκάρδιο επίμυων με συγγενή έλλειψη ρελαξίνης υπεστράφη σημαντικά μετά από δύο εβδομάδες εξωγενούς χορήγησης ανασυνδυασμένης ορμόνης.⁶³

3.3. Ρελαξίνη και διαβητική μυοκαρδιοπάθεια

Εκτός από τη μυοκαρδιακή ίνωση που απαντάται στα πειραματόζωα με συγγενή έλλειψη ρελαξίνης, έχει δοκιμαστεί η εξωγενής χορήγηση ανασυνδυασμένης ρελαξίνης και σε άλλα πειραματικά μοντέλα. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η περίπτωση επίμυων με σακχαρώδη διαβήτη.

Στο σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται συσσώρευση συνδετικού ιστού και βαθμιαία ανάπτυξη διαβητικής καρδιομυοπάθειας η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας και τελικά καρδιακή ανεπάρκεια.⁶⁴ Οι διαβητικοί ασθενείς διατρέχουν 2 έως 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και η ίνωση είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανεξάρτητα από την παρουσία στεφανιαίας νόσου, ηλικίας, βάρους και αρτηριακής πίεσης.

Η χορήγηση ανασυνδυασμένης ρελαξίνης σε πειραματικά μοντέλα διαβήτη υπέστρεψε σημαντικά την υφιστάμενη ίνωση του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η ενδοτικότητα του και να βελτιωθεί η υπάρχουσα διαστολική δυσλειτουργία.⁶⁵ Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι η δράση αυτή της ρελαξίνης ήταν ανεξάρτητη από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της γλυκόζης του πλάσματος. Η λειτουργική αλλά και δομική βελτίωση του μυοκαρδίου και σε αυτή την περίπτωση επετεύχθη χάρη στην αναστολή ινοβλαστών, μυοϊνοβλαστών καθώς και την αποδόμηση του κολλαγόνου μέσω της επαγωγής των MMP αλλά και την αναστολή του ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP).

3.4. Ρελαξίνη και καρδιακή ανεπάρκεια

Η ρελαξίνη έχει αναδειχθεί σε ένα σημαντικό παράγοντα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδά της στο πλάσμα σχετίζονται με τη βαρύτητα της

νόσου και μεταβάλλονται ανάλογα με την αιμοδυναμική βελτίωση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παράλληλα, η συγκέντρωσή της είναι αντιστρόφως ανάλογη της ενδοθηλίνης-1 ο οποίος είναι ο σημαντικότερος αγγειοσυσπαστικός παράγοντας στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁶⁶ Όταν μάλιστα υπάρχει μόνο στεφανιαία νόσος χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, η συμμετοχή του μυοκαρδίου στην κυκλοφορούσα στο πλάσμα ρελαξίνη είναι ασήμαντη.⁶⁷

Οι ευεργετικές επιδράσεις της ρελαξίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια συνίστανται στην αγγειοδιαστολή, τη διούρηση μέσω της δράσης στη νεφρική κυκλοφορία, την αύξηση της έκκρισης του νατριουρητικού παράγοντα και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, την αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρίου θεμέλιας ουσίας, την αναστολή της αγγειοτενσίνης II και της ενδοθηλίνης -1 καθώς και την αναστολή της απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων.⁶⁸⁻⁷³

Υπάρχουν κάποιες αντιρρήσεις ως προς το ρόλο της ενδογενούς παραγόμενης ρελαξίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁷⁴ Μία μελέτη αναφέρει ότι τα επίπεδα της ρελαξίνης δεν σχετίζονται ισχυρά με το NT pro BNP, το οποίο αποτελεί διαγνωστικό και προγνωστικό δείκτη καρδιακής ανεπάρκειας.⁷⁵ Βάσει αυτού, η ρελαξίνη δεν φαίνεται να έχει προγνωστική αξία στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μία πιθανή εξήγηση αυτού του ευρήματος είναι ότι παράγεται περισσότερη ρελαξίνη στους κόλπους σε σχέση με τις κοιλίες ενώ το NT pro BNP παράγεται στις κοιλίες.^{66,76}

3.5. Θεραπευτικός ρόλος στην ισχαιμία

Εκτός από την καρδιακή ανεπάρκεια, πειραματικά δεδομένα αναδεικνύουν το ρόλο της ρελαξίνης στην αντιμετώπιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ανασυνδυασμένης ρελαξίνης 30 λεπτά μετά την πρόκληση ισχαιμίας σε χοίρους είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης και της απόπτωσης μυοκαρδιοκυττάρων καθώς και τη βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου.⁷⁷

Παράλληλα, η ρελαξίνη μπορεί να συμβάλλει στη θεραπεία του εμφράγματος με αρχέγονα κύτταρα. Είναι γνωστό ότι παρά τα αρχικά αισιόδοξα αποτελέσματα, η έγχυση αρχέγονων κυττάρων αντιμετωπίζει διάφορα προβλήματα όπως είναι η φτωχή επιβίωσή τους, η αδυναμία λειτουργικής σύνδεσης με το πάσχον μυοκάρδιο και διαφορο-

ποίησης προς μυοκαρδιακά κύτταρα.

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν αυτά τα προβλήματα, ενσωματώθηκε γονίδιο ρελαξίνης σε μυοβλάστες που χορηγήθηκαν σε χοίρειο μοντέλο εμφράγματος. Η ρελαξίνη προήγαγε την αγγειογένεση μέσω του VEGF, την αγγειοδιαστολή μέσω της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου, την αναδιαμόρφωση του κολλαγόνου μέσω των MMP και την αναστολή των TIMP ενώ ανέστειλε την οξειδωση και απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι η βελτίωση της λειτουργικότητας των κοιλιών επιτεύχθηκε παρότι οι μυοβλάστες χορηγήθηκαν 30 ημέρες μετά την πρόκληση του εμφράγματος και επομένως η ρελαξίνη έδρασε σε έναν ώριμο ανάγγειο ουλώδη ιστό. Η βελτίωση της επιβίωσης των μυοβλαστών δεν συνοδεύτηκε από μεγαλύτερη διαφοροποίησή τους ενώ δεν διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα ρελαξίνης στο πλάσμα, που σημαίνει ότι ο μηχανισμός δράσης ήταν παρακρινής.⁷⁸

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρότι έχουν περάσει 20 χρόνια από την ανακάλυψή της ως PBEF και πάνω από 10 από το χαρακτηρισμό της ως βισφατίνη, γνωρίζουμε μόνο το ρόλο της ως μεσολαβητή της φλεγμονής και τη συμμετοχή της ως τέτοιο στην διαδικασία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αθηρωμάτωσης. Παραμένει αδιευκρίνιστος σε μεγάλο βαθμό ο τρόπος ρύθμισής της και η συμμετοχή της ως καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου.

Από την άλλη, η ρελαξίνη με τις πλειοτροπικές της δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και κυρίως την ικανότητα αναδιαμόρφωσης της εξωκυτταρίου θεμέλιας ουσίας και τον ανταγωνισμό των αρνητικών ορμονικών ερεθισμάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια θα αποτελέσει πεδίο μελέτης ως θεραπεία μιας πλειάδας παθήσεων. Η ευρεία διάθεση ανασυνδυασμένης ρελαξίνης έχει επιτρέψει από τις αρχές του 2008 την έναρξη των πρώτων πολυκεντρικών κλινικών μελετών φάσης II σε ασθενείς με οξεία απορύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Παράλληλα, μελετάται στην εκλαμπία τη σκληροδεομία ενώ αναμένονται περαιτέρω εφαρμογές.

SUMMARY

Makris A, Papadopoulos D, Perea D, Votteas V. Visfatin and relaxin: cardiovascular effects of two new hormones. Arterial Hypertension 2008; 17: 70-79.

Adipocytokines are the link between visceral fat and heart risk. Visfatin which was originally known as PBEF (pre-B-cell colony-enhancing factor) is one of the least studied. It is an important mediator of inflammation and within that capacity a player in endothelial dysfunction. Concentration is increased in ruptured atherosclerotic plaques. Visfatin's role in insulin resistance remains controversial. On the other hand, relaxin is no longer considered just a hormone of the reproductive system but molecule associated with the cardiovascular system. It has a positive inotrope and chronotrope effect while reducing systemic vascular resistance. It is a potential therapeutic factor for heart failure due to its ability to block angiotensin II and endothelin-1's vasoconstricting effect while remodeling the extracellular matrix through MMP inhibition. The study of these novel hormones gives us a better understanding of the relationship between fat and heart risk while giving us potential new therapeutic targets.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 1997; 190: 227-235.
2. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
3. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1431-1437.
4. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
5. Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318-1327.
6. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1051-1058.
7. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 107-117.
8. Arnaud C, Burger F, Steffens S, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005; 25: 1231-1236.
9. Ye S.Q, Simon B.A, Maloney J.P, et al. Pre-B-cell colony enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005; 171: 361-370.
10. Moschen, A.R, Kaser, A, Enrich, B, et al. Visfatin: an adi-

- pocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *Journal of Immunology* 2007; 178: 1748-1758.
11. *Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N.* Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 796-800.
 12. *Endemann DH, Schiffrin EL.* Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992.
 13. *Yilmaz I M I, Saglam M, Carrero J J, et al.* Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 959-965.
 14. *Axelsson J, Witasp A, Carrero J J, et al.* Circulating levels of visfatin/Pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 237-244.
 15. *Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460-2466.
 16. *Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al.* Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 1-7.
 17. *Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, et al.* Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251-255.
 18. *Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM.* Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 536-543.
 19. *Sacks HS, Fain JN.* Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153: 907-917.
 20. *Cheng KH, Chu CS, et al.* Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 268-274.
 21. *Iacobellis G, Ribaudo M, Assael F, et al.* Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5163-5168.
 22. *Dahl T, Yndestad A, Skjelland M, et al.* Increased Expression of Visfatin in Macrophages of Human Unstable Carotid and Coronary Atherosclerosis. *Circulation* 2007; 115: 972-980.
 23. *Choi KC, Ryu OH, Lee KW, et al.* Effect of PPAR-alpha and -gamma agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF-alpha in visceral fat of OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 747-753.
 24. *Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al.* Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: R1-R8.
 25. *Adya R, Chen J, Tan BK, Randeve HS.* Visfatin increases vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMP-2,-9), inducing angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells (HUV-EC): involvement of PI3Kinase, p38 and ERK1/2 pathways. Presented at the 89th Annual Meeting of the American Endocrine Society, June 2-5 2007, Toronto, Canada.
 26. *Adya R, Chen J, Tan B, Randeve H.* Nuclear Factor- κ B Induction by Visfatin in Human Vascular Endothelial Cells. *Diabetes Care* 2008; 31: 758-760.
 27. *de Winther MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH.* Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 904 -914.
 28. *Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T.* Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995; 9: 899-909.
 29. *Berndt J, Kloting N, Kralisch S, et al.* Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916.
 30. *Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al.* Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-299.
 31. *Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B.* Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1578-1581 42: 113-116.
 32. *Haider D.G, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik, B.* Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 1578-1581.
 33. *Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K.* Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 667-672.
 34. *Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al.* Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 666-672.
 35. *Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter S, et al.* Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1181-1184.
 36. *Bani D.* Relaxin: a pleiotropic hormone. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 13-22.
 37. *Bathgate RA, Samuel CS, Burazin TC, et al.* Human relaxin gene 3 (H3) and the equivalent mouse relaxin (M3) gene: novel members of the relaxin peptide family. *J Biol Chem* 2002; 277: 1148-1157.
 38. *Hsu SY, Nakabayashi K, Nishi S, et al.* Activation of orphan receptors by the hormone relaxin. *Science* 2002; 295: 671-674.
 39. *Richter C, Bartsch C, et al.* The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J* 2001; 15: 2187-2195.
 40. *Bathgate RA, Ivell R, Sanborn BM, Sherwood OD, Summers RJ.* International Union of Pharmacology LVII: recommendations for the nomenclature of receptors for relaxin family peptides. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 7-31.

41. *Dschietzig T, Bartsch C, Ggreinwald M, Baumann G, Stangl K.* The Pregnancy Hormone Relaxin Binds to and Activates the Human Glucocorticoid Receptor. *Ann N.Y Acad Sci* 2005; 1041: 256-271.
42. *Fisher C, MacLean M, Morecroft I, et al.* Is the Pregnancy Hormone Relaxin Also a Vasodilator Peptide Secreted by the Heart? *Circulation* 2002; 106: 292-295.
43. *Massicotte G, Parent A, St. Louis J.* Blunted responses to vasoconstrictors in mesenteric vasculature but not in portal vein of spontaneously hypertensive rates treated with relaxin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 190: 254-259.
44. *Dschietzig T, Bartsch C, Richter C, Laule M, Baumann G, Stangl K.* Relaxin, a Pregnancy Hormone, Is a Functional Endothelin-1 Antagonist: Attenuation of Endothelin-1-Mediated Vasoconstriction by Stimulation of Endothelin Type-B Receptor Expression via ERK-1/2 and Nuclear Factor-[kappa]B. *Circ Res* 2003; 92(1): 32-40.
45. *Peterson LK, Svane D, Uldbjerg N, et al.* Effects of human relaxin on isolated rat and human myometrium and uteroplacental arteries. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 757-762.
46. *Debrah DO, Conrad KP, Danielson LA, Shroff SG.* Effects of relaxin on systemic arterial hemodynamics and mechanical properties in conscious rats: sex dependency and dose response. *J Appl Physiol* 2004; 98: 1013-1020.
47. *Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP.* Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest* 1999; 103: 525-533.
48. *Danielson LA, Conrad KP.* Time course and dose response of relaxin-mediated renal vasodilation, hyperfiltration, and changes in plasma osmolality in conscious rats. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1509-1514.
49. *Debrah D, Conrad K, Jeyabalan A, Danielson L, Shroff S.* Relaxin Increases Cardiac Output and Reduces Systemic Arterial Load in Hypertensive Rats. *Hypertension* 2005; 46: 745-750.
50. *Edouard DA, Pannier BM, London GM, Cuche JL, Safar ME.* Venous and arterial behaviour during normal pregnancy. *Am J Physiol* 1998; 274: H605-H612.
51. *Unemori EN, Amento EP.* Relaxin modulates synthesis and secretion of procollagenase and collagen by human dermal fibroblasts. *J Biol Chem* 1990; 265: 10681-10685.
52. *Unemori EN, Pickford LB, Salles AL, et al.* Relaxin induces an extracellular matrix-degrading phenotype in human lung fibroblasts in vitro and inhibits lung fibrosis in a murine model in vivo. *J Clin Invest* 1996; 98: 2739-2745.
53. *Garber SL, Mirochnik Y, Brecklin CS, et al.* Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 876-882.
54. *Williams EJ, Benyon RC, Trim N, et al.* Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis in vivo. *Gut* 2001; 49:577-583.
55. *Samuel CS, Zhao C, Bathgate RAD, et al.* Relaxin deficiency in mice is associated with an age-related progression of pulmonary fibrosis. *FASEB J* 2003; 17: 121-123.
56. *Erikson MS.* Unemori EN 2001 Relaxin clinical trials in systemic sclerosis. In: Tregear GW, Ivell R, Bathgate RA, Wade JD, eds. *Relaxin 2000: proceedings of the 3rd international conference on relaxin and related peptides.* The Netherlands: Kluwer Academic Publishers 373-381.
57. *Judgutt BI.* Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003; 3: 1-30.
58. *Weber KT.* Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1637-1652.
59. *Bishop JE, Lindahl G.* Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 27-44.
60. *Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH.* Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-(1). *Mol Genet Metab* 2000; 71: 418-435.
61. *Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH.* Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 709-723.
62. *Mookerjee I, Unemori E, Du X, Tregear G, Samuel C.* Relaxin Modulates Fibroblast Function, Collagen Production, and Matrix Metalloproteinase-2 Expression by Cardiac Fibroblasts. *Ann N.Y Acad Sci* 2005; 1041: 190-193.
63. *C, U E, Bathgate R, Layfield S, Mak J, G, Du X.* Relaxin Modulates Cardiac Fibroblast Proliferation, Differentiation, and Collagen Production and Reverses Cardiac Fibrosis in Vivo. *Endocrinology* 2004; 145: 4125-4133.
64. *Asbun J, Villarreal FJ.* The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 693-700.
65. *Samuel C, Hewitson T, Zhang Y, Kelly D.* Relaxin Ameliorates Fibrosis in Experimental Diabetic Cardiomyopathy. *Endocrinology* 2008; 149: 3286-3293.
66. *Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, et al.* The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J* 2001; 15: 2187-95.
67. *Fisher C, Al-Benna S, Kirk A, Morton J, VMcMurray J.* Transcardiac and transpulmonary gradients in the putative new cardiovascular hormone relaxin. *Heart* 2003; 89: 789-790.
68. *Geddes B, J, Summerlee A. J. S.* The emerging concept of relaxin as a centrally acting peptide hormone with hemodynamic actions. *J. Neuroendocrinol* 1995; 7: 411-417.
69. *Danielson, LA, Sherwood, DO, Conrad KP.* Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest* 1999; 103: 525-533.
70. *Toth M, Taskinen P, and Ruskoaho H.* Relaxin stimulates atrial natriuretic peptide secretion in perfused rat heart. *J Endocrinol* 1996; 150: 487-495.

71. Unemori EN, Pickford LB, Salles A, et al. Relaxin induces an extracellular matrix-degrading phenotype in human lung fibroblasts in vitro and inhibits lung fibrosis in a murine model in vivo. *J Clin Invest* 1996; 98: 2739-2745.
72. Too CK, Weiss TJ, Bryant-Greenwood GD. Relaxin stimulates plasminogen activator secretion by rat granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 1982; 111: 1424-1426.
73. Moore X, Tan S, Lo C, et al. Relaxin Antagonizes Hypertrophy and Apoptosis in Neonatal Rat Cardiomyocytes. *Endocrinology* 2007; 148(4): 1582-1589.
74. Kupari M, Mikkola T, Turto H, Lommi J. Is the pregnancy hormone relaxin an important player in human heart failure? *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 195-198.
75. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton J J, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003; 89: 879-881
76. Taylor MJ, Clark CL. Evidence for a novel source of relaxin: atrial cardiocytes. *J Endocrinol* 1994; 143: R5-8.
77. Bani D, Nistri S, Bani Sacchi T, Bigazzi M. Basic Progress and Future Therapeutic Perspectives of Relaxin in Ischemic Heart Disease. *Ann N.Y. Acad Sci* 2005; 1041: 423-430.
78. Formigli L, Perna A, Meacci E, Cinci L, et al. Paracrine effects of transplanted myoblasts and relaxin on post-infarction heart remodelling. *J Cell Mol Med* Vol 2007; 11(5): 1087-1100.