The Prognostic Value Of Apelin On Cardiac Outcomes In Patients With Chronic Kidney Disease And The Relationship With Genetic Polymorphism Of Apelin

Dr. Muhammed Imad Khayat[*]
Dr. Abdul-Fattah Abbas[**]
Janet Ali[***]

(Received 24 / 11 / 2023. Accepted 15 / 2 / 2024)

□ ABSTRACT □

Introduction: Cardiovascular Disease Is A Common Complication Of Chronic Renal Failure, Especially In Its End Stages. It Is Also The Main Cause Of Death In Patients With Chronic Kidney Disease (Ckd), As It Is Responsible For 50% Of All Deaths. Recently, The Role Of Apelin, Which Is An Endogenous Peptide Coded By The Apln Gene, In The Pathophysiology Of Cardiac Failure Has Been Defined. Apelin Also Appeared To Be In Lower Levels In Ckd Patients. Thus, The Purpose Of This Study Was To Examine The Prognostic Role Of Apelin Levels As An Early Marker Of Cvd In The Context Of Ckd.

Methods: The Study Population Was Chosen From The Department Of Nephrology At Tishreen University's Hospital, Including 70 Subjects Suffering From Ckd Specifically Stage 2-4. They Were Divided Based On Their Glomerular Filtration Rate (Gfr). In Addition, 15 Other Nephrologically And Cardiovascualrly Healthy Subjects Were Added As A Control Group. The Control Group Was Homogenous In Terms Of Age And Sex With The Test Subjects. The Study Subjects Were Followed For About 18 Months From July 2021 To December 2022. Their Cardiovascular Status Was Consistently Observed By The Hospital's Cardiologists, And Their Kidney And Overall Status Were Evaluated Through The Weekly Patient Examination.

Results: As Anticipated, The Average Gfr Of The Ckd Patients Was Significantly Lower Than Those Of The Control Group (42.06 Ml/Min/1.73 M^2 Compared To 122.4 Respectively, P<0.0001). The Average Apelin Level Was Lower In Ckd Patients Than In The Control Group, Being 378.86ng/Ml Compared To 663.93 Ng/Ml, Carrying A Statistical Signicance Of P<0.0001. Additionally, The Average Systolic And Diastolic Blood Pressures Were Higher In Ckd Patients Than The Control Group. All Members Of The Control Group Were From The Tt Genetic Type, While 95% Of The Ckd Patients Had The Tt Genetic Type Without Statistically Important Difference. The Cardiovascular Complications Were More Present In Ckd Patients (39%) P=0.017. Myocardial Infarction And Left Ventricular Hypertrophy Were The Most Commonly Occurring Complications Amongst Ckd Patients.

Conclusion: We Found That Apelin Levels Could Have A Significant Importance In Predicting The Incidence Of Cvd In Ckd Patients, As Apelin Levels Were Negatively Associated With The Known Cvd Risk Factors And Positively Correlated With Egfr. These Findings Solidify The Role Of Apelin As A Prognostic Marker For The Progression Of Cvds In Ckd Patients.

Keywords: Apelin – Apln Gene – Cardiovascular Disease – Chronic Kidney Disease

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

[*]**Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.**
[**]**Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.**
[***]**Postgraduate student - Department of Laboratory Medicine – faculty of medicine - Tishreen University – Lattakia – Syria. dr.janitali@gamil.com**

القيمة التنبؤية للأبيلين كمشعر مبكر لتحري الأمراض القلبية الوعائية في سياق الداء الكلوي الزمن والعلاقة مع تعدد الشكل الجيني للأبلين

د. محمد عماد خياط*

د. عبد الفتاح عباس**

جانيت علي***

(تاريخ الإيداع 24 / 11 / 2023. قبل للنشر في 15 / 2 / 2024)

□ ملخّص □

المقدمة : تعد الأمراض القلبية الوعائية من المضاعفات الشائعة للداء الكلوي المزمن وخاصة في المراحل النهائية، كما أنها تعد السبب الرئيسي للوفيات لدى مرضى الداء الكلوي المزمن حيث تعد المسؤولة عن 50% من مجمل الوفيات. مؤخراً تم إيضاح دور الأبلين، وهو ببتيد داخلي المنشأ يتم ترميزه بواسطة جين APLN، في الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب مع ملاحظة انخفاض مستوياته لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، لذلك هدف بحثنا إلى دراسة القيمة التنبؤية للأبيلين كمشعر مبكر لتحري الأمراض القلبية الوعائية في سياق الداء الكلوي الزمن مع دراسة التعدد الشكلي الجيني للأبلين.

الطرق: تم جمع مجتمع الدراسة من شعبة امراض الكلية في جامعة تشرين وتضمنت العينة 70 مريضاً يعانون من الداء الكلوي المزمن وتحديدا مرضى المراحل (2 ، 3 ،4)، تم تصنيفهم حسب معدل الرشح الكبي GFR. تم تضمين 15 مريضاً كمجموعة شاهدة وهم أصحاء من الناحية الكلوية والقلبية ومتجانسون من حيث العمر والجنس مع عينة المرضى،. تم متابعة المرضى لمدة عام ونصف من تموز 2021 وحتى كانون الأول 2022 . تم متابعة وضعهم القلبي بشكل مستمر من قبل اطباء قسم القلبية في مشفى تشرين الجامعي مع تقييم حالتهم العامة والكلوية خلال المراجعة الأسبوعية للمرضى.

النتائج: كما هو متوقع، كان متوسط GFR أقل لدى مجموعة المرضى منه لدى مجموعة الشواهد، والتي كانت 42.06 مل/د/ 1.73م٢ مقابل 122.4 مل/د/ 1.73م٢ وكان هذا الفرق ذو أهمية إحصائية كبيرة $p<0.0001$؛ كما وجدنا أن متوسط مستويات الابلين أقل لدى مرضى الداء الكلوي المزمن منه لدى الشواهد، 378.86 نانوغرام/مل مقابل 663.93، وكان هذا الفرق ذو أهمية إحصائية كبيرة $p<0.0001$. من جهة أخرى، كان متوسط ضغط الدم الانبساطي والانقباضي أعلى لدى مرضى الداء الكلوي المزمن بالمقارنة مع الشواهد. كان جميع الشواهد من النمط المورثي TT مقابل 95% من مرضى الداء الكلوي المزمن ولم يكن هذا الفرق هاماً من الناحية الإحصائية. كانت الاختلاطات القلبية أعلى لدى مرضى الداء الكلوي المزمن منها لدى الشواهد (39% تقريبا مقابل 7% تقريبا، وكان هذا الفرق هاما من الناحية الإحصائية $p=0.017$)، مع كون احتشاء العضلة القلبية وضخامة البطين الأيسر أكثر الاختلاطات القلبية الوعائية حدوثاً.

الخاتمة : وجدنا أن مستويات الابلين كانت ذات علاقة هامة إحصائياً بحدوث الأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، مع وجود علاقة سلبية لمستويات الأبلين بعوامل الخطورة القلبية الوعائية المعروفة وعلاقة إيجابية مع قيم معدل الرشح الكبيبي. هذه النتيجة تعزز دور الأبلين كمشعر انذاري لتطور الأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.

الكلمات المفتاحية : الأبلين – جين APLN – الأمراض القلبية الوعائية – الداء الكلوي المزمن

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

*أستاذ - كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

**أستاذ - كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

***طالبة دكتوراه - كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

مقدمة

تعد الأمراض القلبية الوعائية من المضاعفات الشائعة للداء الكلوي المزمن وخاصة في المراحل الانتهائية، كما أنها تعد السبب الرئيسي للوفيات لدى مرضى الداء الكلوي المزمن حيث تعد مسؤولة عن 50% من مجمل الوفيات، وعلى الرغم من الأنتشار المرتفع للداء الكلوي المزمن والعبء السريري والاقتصادي للمضاعفات المرتبطة به، لا يزال الوعي بالمرض منخفضًا للغاية، حيث أن 6٪ فقط من عامة السكان يدركون مخاطره و1٪ من السكان المعرضين لمخاطر عالية على دراية بحالة الداء الكلوي المزمن لديهم [1–2].

تعد الاختلاطات القلبية الوعائية كثيرة الحدوث وقد تظهر باكراً في سياق الداء الكلوي المزمن وتزداد حدوثاً مع تقدمه، حيث تتراكم العديد من عوامل الخطورة (تراكم الفضلات النتروجينية، خلل استقلاب الشحوم ، خلل في آليات عمل المقبضات والموسعات الوعائية، وتضرر الانتاج البطاني)، إلى جانب عوامل الخطورة التقليدية كارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، نقص الفعالية الفيزيائية وتصلب الشرايين، بالإضافة إلى عوامل الخطورة المتواجدة بشكل خاص لدى مريض الداء الكلوي المزمن كفقر الدم، سوء التغذية، البيلة البروتينية، فرط نشاط الدريقات، احتباس الماء والشوارد ،وتراكم بعض المواد مثل الهيموسيستين [3]

تعد ضخامة جدار البطين الأيسر Left Ventricular Hypertrophy (LVH) من أكثر المضاعفات القلبية تواتراً أثناء تطور الداء الكلوي المزمن. تكون أكثر انتشاراً لدى مرضى التحال البريتواني، وتشكل سبباً مهماً في تطور قصور القلب والموت القلب المفاجئ [2–4]، كما أن حوالي 40٪ من المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي في المراحل الانتهائية End stage renal disease (ESRD) يتطور لديهم قصور القلب الاحتقاني والذي ينجم عن الضعف الانبساطي [4].

اقترحت العديد من المشعرات الحيوية لتقييم المخاطر القلبية في سياق تطور الداء الكلوي المزمن ومنها الأبيلين Apelin ، تم توضيح الآثار الفيزيولوجية المرضية له مؤخراً. تم وصف الأبيلين في عام 1998 باعتباره الربيطة الداخلية الانتقائية لمستقبلات غشائية بروتينية مرتبطة بالبروتين G [5–6]. تتصف مستقبلات APJ بأنها على تماثل وثيق مع مستقبلات الأنجيوتنسين 1 (AT–1)، ومع ذلك فأن الأبلين والأنجيوتنسين لا يشتركان في مستقبلاتهما [7]. تم اكتشاف مستقبلات APJ في الخلايا البطانية للقلب والخلايا البطانية للأوعية الكلوية والرئوية والشرايين التاجية والخلايا العضلية الملساء في جدر الأوعية الدموية [8]. تفرز طليعة الابلين على نطاق واسع في جسم الإنسان بشكل رئيسي في الجهاز العصبي المركزي، المشيمة، الكلى، القلب والرئتين، والأنسجة الدهنية [9].

يُعتقد أن الأبيلين يلعب دورًا في وظائف القلب والأوعية الدموية من خلال تنظيم الحجم، حيث يعمل كموسع للأوعية وبالتالي يسبب انخفاض ضغط الدم [10] ؛ ولكنه من الممكن أن يسبب تضيق الأوعية في حال وجود بطانة مختلة وظيفيًا [11]؛ كما أن له تأثير ايجابي على قلوصية العضلة القلبية [12]. يقوم الأبلين أيضاً بتثبيط إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول [13]؛ وقد يعمل على توسيع الشرينات الواردة والصادرة في الكلية [14]، ويمتلك دور مهم في الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب [15–16]. اقترحت دراسة قام بها Shan PF وآخرون أن الأبلين يحمي من تكلس الأوعية الدموية الناجم عن الاضطرابات الكلسية الفوسفورية في العظام لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، وذلك من خلال تثبيط التمايز العظمي لخلايا العضلات الملساء الوعائية والتي تعد الخطوة البادئة لتكلس جدار الوعاء [17]؛

ومع كل هذا فإن المعرفة حول دور الأبلين كمشعر تنبؤي للأمراض القلبية الوعائية ليست كافية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.

يتم ترميز الابلين بالمورثة APLN التي تتوضع على الصبغي Xq25−26.1.5 . تعد هذه المورثة حالياً واحدةً من أهم المورثات للدراسات القلبية الوعائية. تم تقييم دور التعدد الجيني لمورثة الابلين وربطها بالأحداث القلبية الوعائية في دراسة أجريت على مرضى أتراك يعانون من الداء القلبي الاكليلي، حيث أظهرت النتائج أن تواتر النمط الجيني CC ازداد بشكل كبير لدى مرضى الداء القلبي الاقفاري مقارنةً بالشواهد، مشيراً إلى أن النمط CC يمكن أن يكون عامل خطورة للمرضى الذين يعانون من الداء القلبي الاكليلي، مما قدم مرة أخرى دليلًا على أن التعدد الشكلي لجين APLN قد يكون متورطًا في القابلية للإصابة بالداء القلبي الاكليلي. إضافة إلى ذلك ، قد يكون حاملو الأليل C أكثر عرضة من الأفراد حملة الاليل T لتطوير الداء القلبي الأكليلي، كما كان مستوى أبلين البلازما لمرضى الداء القلبي الحاملين للنمط الجيني CC أقل والذي قد يكون له آثار ضارة على الفيزيولوجيا المرضية لمرض الشريان التاجي بالإضافة إلى التسبب بمشاكل أخرى مرتبطة بأنخفاض مستويات الابلين [27].

أهمية البحث وأهدافه:

على الرغم من الانتشار المرتفع والعبء السريري والاقتصادي للمضاعفات المرتبطة بالداء الكلوي المزمن إلا أنه لازال هنالك افتقار إلى المشعرات الحيوية المبكرة للإصابة الكلوية، وهذا ما أعاق القدرة على اكتشاف العلاجات التي قد تكون منقذة لهؤلاء المرضى، والتي تبطئ من تطور الخلل الكلوي، وتمنع المضاعفات الاستقلابية، وتقلل من النتائج المرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية ، كل هذا كان مبرراً للبحث عن مشعرات جديدة كالأبلين والذي يعد واحداً من العلامات الحيوية الجديدة والواعدة للداء الكلوي المزمن والذي يمكن التحري عنه بعدة طرق للتشخيص المبكر للداء الكلوي والمزمن والتنبؤ بالنتائج السريرية ومعدل الوفيات. علاوة على ذلك، فإن الخصائص التنبؤية للأبلين قد تلعب دوراً حاسماً في تسريع عملية تطوير الأدوية الخاصة بالمراحل المبكرة من الداء الكلوي؛ كما يتوقع أن يتحسن العبء الاقتصادي المكلف جدا وكذلك تحسين الحالة السريرية وكشفها في مرحلة مبكرة مما يسمح بالحد من تدهور الوظيفة الكلوية. هذا ما شكل نقطة الانطلاق لبحثنا الذي هدف إلى معايرة الأبلين لدى مجموعة من مرضى الداء الكلوي المزمن المترافق وغير المترافق مع إصابات قلبية ولدى مجموعة شاهدة لتحري دوره كمشعر إنذاري لتطور المرض القلبي في سياق الداء الكلوي المزمن، والربط بين مشعرات الخطورة التقليدية (ارتفاع الضغط – اضطراب الشحوم – العمر – الجنس) وتأثيرها في تطور المرض القلبي مع دراسة التعدد الشكلي الجيني للأبلين.

طرائق البحث ومواده

تصميم البحث: دراسة حشدية Cohort study

مكان البحث: مخبر مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

مدة البحث: عامان

تم جمع أفراد عينة الدراسة من شعبة أمراض الكلية في جامعة تشرين وتضمنت العينة 70 مريضاً يعانون من الداء الكلوي المزمن وتحديداً مرضى المراحل (4, 3 , 2)، تم تصنيفهم حسب معدل الرشح الكبي GFR، وتم تضمين

15 مريضاً كمجموعة شاهد وهم أصحاء من الناحية الكلوية والقلبية ومتجانسون من حيث العمر والجنس مع عينة المرضى. ، وبأعمار تتراوح من 17 إلى 82 ويعانون من الداء الكلوي المزمن (المترافق أو غير المترافق مع مرض قلبي)، تم استبعاد الحوامل – مرضى الاصابات الخبيثة – المصابين بأمراض المناعة الذاتية – غير الموافقين على إجراء البحث – الداء السكري.

تم البدء بجمع البيانات المتعلقة بالوضع الكلوي والقلبي لمرضى الداء الكلوي في شعبة أمراض الكلية في جامعة تشرين في تموز 2021 . تم تقييم معدل الرشح الكبي GFR لكل مريض من قبل اخصائيي الكلية في شعبة أمراض الكلية، وقبل البدء بإجراء الفحوص المتممة قمنا بأخذ موافقات مستنيرة من المرضى المشاركين في الدراسة. تم قياس وزن الجسم وطوله مرتين وتم حساب المتوسط للتحليل واستخدمت لحساب مؤشر كتلة الجسم. تم الحصول على ثلاثة قياسات لضغط الدم في وضع الجلوس بعد 5 دقائق على الأقل من الراحة الهادئة من قبل طبيبين وفقًا لبروتوكول قياسي، تم توزيع استبيان حول التاريخ الطبي الأساسي وشمل اسم المريض، العمر والجنس، والسوابق المرضية وخاصة فيما اذا كان المرضى يعانون من أية امراض قلبية قبل تطور الداء الكلوي المزمن أو عانوا منه في سياق تطور CKD؛ حيث سُئل المشاركون: 'هل سبق أن تم تشخيصك، أو سبق أن أخبرك طبيب أو أخصائي صحي آخر أنك تعاني من "مرض الشريان التاجي (نوبة قلبية ، ذبحة صدرية ، قصور قلبي ؛ جراحة المجازة التاجية أو غيرها من المداخلات)، ومن ثم تم فحصهم من قبل طبيب قلبية مختص وتم اجراء الفحوص المتممة من تخطيط القلب الكهربائي والفحص بالأمواج فوق الصوتية (الايكو) وكذلك الامر للمجموعة الضابطة. شمل الاستبيان أيضا أسئلة فيما اذا كان المرضى يتناولون أية أدوية إضافية وتم تسجيلها، أو اذا كان المريض يعاني من الداء السكري او اي حالة ورمية ، سبب الداء الكلوي، والسوابق العائلية والوراثية.

الدراسات المخبرية:

تم جمع العينات الدموية من المرضى في مخبر جامعة تشرين بعد صيام 10 ساعات، وتم إجراء تحليل لتحري قيمة ثلاثيات الغليسيريد والكولسترول والسكر الصيامي. تم تخزين بقية العينات بعد تثفيلها ثم تم تخزين عينات البلازما عند −80 درجة حتى اجراء تحليل الابلين الدموي. عند إجراء التحليل تركت العينة لتصبح بدرجة حرارة الغرفة، تمت مقايسة الابلين بطريقة competitive enzyme immunoassay method باستخدام kit (Apelin: Shanghai Biological /China Cat.No: YHB0362Hu) وبنطاق مرجعي للقياس [Assay Range : 10pg/ml– 4000pg/ml] أما بالنسبة لمورثة الأبلين فقد تم إجراء الدراسة المورثية بتقنية RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) وتمت قراءة النتائج كالتالي:

- المورثة طبيعية يكون حجمها 762bp والنمط TT
- المورثة طافرة متماثلة يكون حجمها 650 bp والنمط CC
- المورثة طافرة متغايرة وتظهر عصابتان 762bp و650bp والنمط CT

بعدها تم متابعة المرضى لمدة عام ونصف من تموز 2021 وحتى كانون الأول 2022، وبشكل مستمر تم تقييم وضعهم القلبي من قبل أطباء قسم القلبية في مشفى تشرين الجامعي وأيضا متابعة حالتهم العامة والكلوية خلال المراجعة الاسبوعية للمرضى.

التحليل الاحصائي:

تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

- t student test (اختبار t لمجموعتين مستقلتين): لمقارنة متوسطين حسابيين.
- Chi-2 test (اختبار كاي مربع): لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية بين المجموعتين المدروستين.
- Ficher's exact test (الاختبار الدقيق لفيشر): لدراسة العلاقات بين المتغيرات الفئوية عندما لا تكون شروط استخدام اختبار Chi-2 محققة.
- ANOVA (اختبار تحليل التباين): لمقارنة أكثر من متوسطين حسابيين.
- التحليل متعدد المتغيرات multivariate logistic regression لدراسة حدوث الاختلاط القلبي الوعائي عند مرضى الداء الكلوي المزمن بعد الأخذ بالاعتبار عوامل الخطورة المختلفة.
- القيمة التشخيصية للابلين في التنبؤ بحدوث الاختلاط القلبي الوعائي عند مرضى الداء الكلوي المزمن
- الفروق عند عتبة الدلالة p value أقل أو تساوي 0.05 اعتبرت هامة إحصائياً.
- تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي SPSS.

النتائج والمناقشة

النتائج:

شملت الدراسة 85 مشاركاً تم توزيعهم كالتالي: 12 مريضاً في المرحلة 2 من الداء الكلوي المزمن، و20 مريضاً في المرحلة 3a من المرض و16 مريضاً في المرحلة 3b منه، و22 مريضاً في المرحلة الرابعة من الداء الكلوي المزمن، مع ادخال 15 شاهداً (الجدول 1)

Table 1		
	N	%
Control	15	17.65
CDK stage 2	12	14.12
CDK stage 3a	20	23.53
CDK stage 3b	16	18.82
CDK stage 4	22	25.88

لم يختلف توزع الجنس بين مجموعة المرضى ومجموعة الشواهد من الناحية الاحصائية ($P > 0.05$)، (الجدول 2)

الجدول 2: توزع المشاركين بحسب الجنس						
		Control(N=15)		CDK (N=70)		
		n	%	n	%	p value
Sex	F	7	46.67	27	38.57	0.561
	M	8	53.33	43	61.43	

كما هو متوقع، كان متوسط GFR أقل عند مجموعة المرضى منه عند مجموعة الشواهد، 42.06 ml /min / 1.73 m2 مقابل 122.40 وكان هذا الفرق ذو أهمية إحصائية كبيرة ($p<0.0001$) ، كما وجدنا أن متوسط مستويات الابلين أقل عند مرضى الداء الكلوي المزمن منه عند الشواهد، 378.86 مقابل نانوغرام/مل 663.93، وكان هذا الفرق ذو أهمية إحصائية كبيرة ($P<0.0001$). من جهة أخرى، كان متوسط ضغط الدم الانبساطي والانقباضي أعلى عند مرضى الداء الكلوي المزمن منه عند الشواهد، ولم تختلف متوسطات كل من قيم ا لBMI ومستويات الكوليسترول والشحوم الثلاثية بين مجموعتي المرضى والشواهد ($P>0.05$) كما هو موضح في الجدول 3.

الجدول 3: مقارنة المتغيرات المدروسة بين مجموعة مرضى الداء الكلوي المزمن CKD ومجموعة الشواهد

	Control(N=15)				CDK (N=70)				
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	p value
Age	53.27	8.11	42	70	53.80	10.18	17	80	0.8497
Height	165.13	6.09	155	175	163.87	6.49	152	177	0.4921
Weight	87.20	14.05	60	110	84.54	14.19	60	125	0.5116
BMI (kg/m2)	31.83	3.81	24.34	38.97	31.39	4.22	22.3	39.92	0.7074
GFR (ml /min / 1.73 m2)	122.40	2.44	120	126	42.06	18.83	15	82	<0.0001
DBP	79.27	9.29	68	95	83.14	5.82	70	95	0.0402
SBP	120.20	7.64	110	135	128.17	5.24	120	145	<0.0001
Cholestrol	172.00	30.21	100	215	188.20	32.50	135	300	0.08
TG	137.60	26.18	100	199	142.69	20.68	110	250	0.4126
Epline	663.93	157.5	400	1000	378.86	77.93	240	550	<0.0001

كان جميع الشواهد (100%) من النمط TT مقابل 95% من مرضى الداء الكلوي المزمن، ولم يكن هذا الفرق هاماً من الناحية الإحصائية، ووجدنا النمط CC عند مريض قصور كلوي مزمن واحد والنمط TC عند مريضين اثنين (الجدول 4).

الجدول 4: النمط الوراثي للابلين لدى المشاركين في الدراسة

		Control(N=15)		CDK (N=70)		
		n	%	n	%	p value
النمط الوراثي للابلين	CC	0	0	1	1.43	0.717
	TC	0	0	2	2.86	
	TT	15	100	67	95.71	

كانت نسبة حدوث الاختلاطات القلبية أعلى لدى مرضى الداء الكلوي المزمن منه لدى الشواهد (39% تقريباً مقابل 7% تقريبا، وكان هذا الفرق هاماً من الناحية الإحصائية، $P=0.017$) وكان احتشاء العضلة القلبية وضخامة البطين الأيسر أكثر الاختلاطات القلبية الوعائية حدوثاً لدى مرضى الداء الكلوي المزمن (الجدول 5).

الجدول 5: الاختلاطات القلبية الوعائية لدى المشاركين في الدراسة						
		Control (N=15)		CDK (N=70)		
		n	%	n	%	*P* value
الاختلاط القلبي	لا	14	93.33	43	61.43	0.017
	نعم	1	6.67	27	38.57	
نوع الاختلاط القلبي	احتشاء عضل قلبي	1		11		
	ضخامة البطين الأيسر	0		10		
	رجفان أذيني	0		1		
	قصور قلب	0		3		
	CVA	0		3		
	ذبحة صدرية غير مستقرة	0		4		
	تفاقم قصور القلب	0		2		

لاحظنا ازدياد حدوث الاختلاطات القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن مع ترقي المرض (الجدول 6)

الجدول 6: توزع الاختلاطات القلبية الوعائية بحسب درجة الداء الكلوي المزمن.				
		Cardiac Disease		
	N	n	%	p value
Control	15	1	6.67	0.027
CDK stage 2	12	2	16.67	
CDK stage 3a	20	7	35	
CDK stage 3b	16	6	37.5	
CDK stage 4	22	12	54.55	

لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائيا بين كل من الطول، و GFR، وضغط الدم الانقباضي والانبساطي، والكوليسترول، والابلين من جهة وحدوث الاختلاط القلبي الوعائي عند مرضى الداء الكلوي المزمن من جهة ثانية، لقد كان متوسط الطول عند مرضى الداء الكلوي المزمن الذين طوروا اختلاطا قلبياً وعائياً أقل من متوسط الطول عند مرضى الداء الكلوي المزمن الذين لم يطوروا اختلاطا قلبياً وعائياً، بينما كان متوسط كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي، وGFR، وتركيز كل من الكوليسترول والشحوم الثلاثية أعلى لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين طوروا اختلاطاً قلبياً وعائياً من متوسطاتها لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين لم يطوروا اختلاطاً قلبياً وعائياً. بالمقابل، كان متوسط الابلين لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين طوروا اختلاطاً قلبياً وعائياً أقل من متوسط الابلين لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين لم يطوروا مثل هذا الاختلاط (الجدول 7).

الجدول 7: العوامل المتعلقة بحدوث الاختلاط القلبي الوعائي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.					
	Cardiac Disease				
	No (N=43)		Yes (N=27)		
	Mean	SD	Mean	SD	p value
العمر	53.02	9.06	55.04	11.82	0.4245
الطول	165.09	6.17	161.93	6.64	0.0462
الوزن	84.53	14.78	84.56	13.47	0.9953
BMI, kg/m2	30.91	4.35	32.14	3.97	0.2387
GFR ml /min / 1.73 m2	46.86	18.85	34.41	16.37	0.0062
ضغط الدم الانبساطي	81.72	5.55	85.41	5.61	0.0089
ضغط الدم الانقباضي	126.84	4.99	130.30	5.00	0.0062
الكوليسترول	179.28	26.67	202.41	36.23	0.0031
TG	136.53	13.08	152.48	26.39	0.0013
الأبلين	417.53	51.27	317.26	73.87	<0.0001

بعد الأخذ بالاعتبار العوامل المختلفة، تبين أن مستويات الابلين لها علاقة هامة إحصائياً بحدوث الاختلاط القلبي الوعائي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، فقد أظهر التحليل متعدد المتغيرات أن خطر حدوث الاختلاط القلبي الوعائي ينقص بمقدار 4% وسطياً (0.96–1) عند ازدياد مستوى الابلين بمقدار وحدة واحدة، بينما لم يظهر للعوامل الأخرى تأثير مستقل على حدوث الاختلاط القلبي الوعائي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.

الجدول 8: نتائج التحليل متعدد المتغيرات				
	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]		p value
العمر	0.89	0.77	1.02	0.103
الطول	0.83	0.26	2.61	0.744
الوزن	1.06	0.36	3.15	0.919
BMI, kg/m2	0.89	0.05	17.10	0.94
GFR ml /min / 1.73 m2	1.11	0.96	1.29	0.176
ضغط الدم الأنبساطي	1.11	0.90	1.37	0.343
ضغط الدم الأنقباضي	1.14	0.92	1.41	0.216
الكوليسترول	1.02	0.98	1.07	0.349
TG	1.05	0.96	1.14	0.29
الأبلين	0.96	0.95	0.99	0.001

بعد ذلك، قمنا بدراسة قيمة الابلين في تشخيص الاختلاط القلبي الوعائي والتنبؤ بحدوثه لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، أي حساب قيمة الحساسية (وهي احتمال أن يكون الاختبار ايجابياً لدى المرضى الحقيقيين)، والنوعية

(وهي احتمال أن يكون الاختبار طبيعياً لدى غير المرضى)، والقيمة التنبوئية الموجبة (وهي احتمال أن يكون الفرد مريضاً إذا كان الاختبار ايجابياً) والسالبة (وهي احتمال أن يكون الفرد سليماً إذا كان الاختبار سلبياً)، وتحديد أفضل قيمة للابلين لتشخيص الاختلاط القلبي الوعائي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن (الجدول 9). يظهر التحليل أن قيمة الابلين (الأقل أو تساوي 330) تمتلك أفضل قيمة تشخيصية بحساسية قدرها 74% ونوعية قدرها 100%، وهذا يعني أن 74% من الداء الكلوي المزمن الذين يعانون من اختلاط قلبي وعائي تكون قيمة الابلين لديهم أقل من 330%، وأن جميع مرضى الداء الكلوي المزمن الذين تكون لديهم قيمة الابلين أعلى من 330 لا يعانون من اختلاط قلبي وعائي. بطريقة أخرى، تشير الحساسية إلى احتمال أن تكون قيمة الابلين أقل من 330 عندما يكون هناك اختلاط قلبي وعائي، وتشير النوعية إلى احتمال أن تكون قيمة الابلين أكبر من 330 لدى مريض الداء الكلوي المزمن الذي ليس لديه اختلاط قلبي وعائي)، الجدول 9.

الجدول 9: دراسة القيمة التشخيصية للابلين

قيمة الابلين	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+PV	95% CI	−PV	95% CI
<240	0	0.0 – 12.8	100	91.8 – 100.0			61.4	61.4 – 61.4
≤240	7.41	0.9 – 24.3	100	91.8 – 100.0	100		63.2	60.7 – 65.7
≤244	11.11	2.4 – 29.2	100	91.8 – 100.0	100		64.2	61.1 – 67.2
≤249	14.81	4.2 – 33.7	100	91.8 – 100.0	100		65.2	61.5 – 68.6
≤250	22.22	8.6 – 42.3	100	91.8 – 100.0	100		67.2	62.6 – 71.5
≤255	25.93	11.1 – 46.3	100	91.8 – 100.0	100		68.3	63.2 – 72.9
≤280	29.63	13.8 – 50.2	100	91.8 – 100.0	100		69.4	63.9 – 74.3
≤289	33.33	16.5 – 54.0	100	91.8 – 100.0	100		70.5	64.7 – 75.7
≤290	37.04	19.4 – 57.6	100	91.8 – 100.0	100		71.7	65.4 – 77.2
≤299	40.74	22.4 – 61.2	100	91.8 – 100.0	100		72.9	66.3 – 78.6
≤300	62.96	42.4 – 80.6	100	91.8 – 100.0	100		81.1	72.4 – 87.5
≤315	66.67	46.0 – 83.5	100	91.8 – 100.0	100		82.7	73.7 – 89.1
≤320	70.37	49.8 – 86.2	100	91.8 – 100.0	100		84.3	75.0 – 90.6
≤330	**74.07**	**53.7 – 88.9**	**100**	**91.8 – 100.0**	**100**		**86**	**76.5 – 92.1**
≤340	74.07	53.7 – 88.9	95.35	84.2 – 99.4	90.9	71.7 – 97.5	85.4	75.5 – 91.7
≤345	74.07	53.7 – 88.9	93.02	80.9 – 98.5	87	68.6 – 95.3	85.1	75.0 – 91.6
≤350	77.78	57.7 – 91.4	86.05	72.1 – 94.7	77.8	61.9 – 88.3	86	75.1 – 92.7
≤355	81.48	61.9 – 93.7	86.05	72.1 – 94.7	78.6	63.1 – 88.7	88.1	76.9 – 94.3
≤359	81.48	61.9 – 93.7	83.72	69.3 – 93.2	75.9	60.9 – 86.4	87.8	76.3 – 94.1
≤360	85.19	66.3 – 95.8	83.72	69.3 – 93.2	76.7	62.1 – 86.8	90	78.3 – 95.7
≤367	85.19	66.3 – 95.8	81.4	66.6 – 91.6	74.2	60.1 – 84.6	89.7	77.8 – 95.6
≤370	85.19	66.3 – 95.8	76.74	61.4 – 88.2	69.7	56.7 – 80.2	89.2	76.7 – 95.4
≤378	85.19	66.3 – 95.8	74.42	58.8 – 86.5	67.6	55.1 – 78.1	88.9	76.1 – 95.3
≤389	85.19	66.3 – 95.8	69.77	53.9 – 82.8	63.9	52.2 – 74.1	88.2	74.8 – 95.0
≤390	88.89	70.8 – 97.6	69.77	53.9 – 82.8	64.9	53.5 – 74.8	90.9	77.2 – 96.7
≤399	88.89	70.8 – 97.6	62.79	46.7 – 77.0	60	49.9 – 69.3	90	75.1 – 96.4
≤400	88.89	70.8 – 97.6	41.86	27.0 – 57.9	49	41.9 – 56.1	85.7	66.1 – 94.9
≤430	88.89	70.8 – 97.6	39.53	25.0 – 55.6	48	41.2 – 54.9	85	64.7 – 94.6

≤440	88.89	70.8 – 97.6	37.21	23.0 – 53.3	47.1	40.5 – 53.7	84.2	63.1 – 94.3
≤450	92.59	75.7 – 99.1	23.26	11.8 – 38.6	43.1	38.4 – 48.0	83.3	54.2 – 95.5
≤455	92.59	75.7 – 99.1	20.93	10.0 – 36.0	42.4	37.9 – 47.0	81.8	51.2 – 95.1
≤460	96.3	81.0 – 99.9	18.6	8.4 – 33.4	42.6	38.7 – 46.6	88.9	51.4 – 98.4
≤466	96.3	81.0 – 99.9	16.28	6.8 – 30.7	41.9	38.3 – 45.7	87.5	47.7 – 98.2
≤490	96.3	81.0 – 99.9	13.95	5.3 – 27.9	41.3	37.9 – 44.7	85.7	43.3 – 97.9
≤495	96.3	81.0 – 99.9	11.63	3.9 – 25.1	40.6	37.5 – 43.8	83.3	38.2 – 97.6
≤500	96.3	81.0 – 99.9	6.98	1.5 – 19.1	39.4	36.8 – 42.1	75	24.7 – 96.5
≤505	96.3	81.0 – 99.9	4.65	0.6 – 15.8	38.8	36.5 – 41.2	66.7	16.0 – 95.5
≤509	96.3	81.0 – 99.9	2.33	0.06 – 12.3	38.2	36.2 – 40.3	50	6.1 – 93.9
≤510	96.3	81.0 – 99.9	0	0.0 – 8.2	37.7	36.0 – 39.4	0	
≤550	100	87.2 – 100.0	0	0.0 – 8.2	38.6	38.6 – 38.6		

أظهرت نتائجنا كيف تتأثر قيم الحساسية والنوعية بتغير قيمة الابلين، فمع زيادة الحساسية (ارتفاع قيمة الابلين) تنخفض قيمة النوعية، وبزيادة النوعية (انخفاض قيمة الابلين) تنخفض قيمة الحساسية، الجدول (10).

Table 10. Summary Table

Estimated specificity at fixed sensitivity			
Sensitivity	Specificity	95% CI	Criterion
80	86.05	17.85 to 100.00	≤353
90	33.02	0.00 to 88.37	≤443
95	19.42	0.00 to 79.07	≤458.25
97.5	0	0.00 to 20.17	≤523
99	0	0.00 to 18.79	≤539.2
Estimated sensitivity at fixed specificity			
Specificity	Sensitivity	95% CI	Criterion
80	85.19	65.93 to 96.30	≤367.9
90	75.68	51.85 to 88.89	≤347.17
95	74.07	51.85 to 86.30	≤340.75
97.5	74.07	0.00 to 0.00	≤335.375
99	74.07	0.00 to 0.00	≤332.15

العلاقة بين الابلين والاختلاط القلبي الوعائي

		Cardiac disease		Total
		No	Yes	
Epline test	≤330 (+)	0	20	20
	>330 (-)	43	7	50
	Total	43	27	70

Sensitivity=20/27 احتمال أن يكون الاختبار ايجابياً لدى المرضى الذين طوروا اختلاطاً قلبياً وعائياً

Specificity=43/43 احتمال أن يكون الاختبار طبيعياً (–) لدى المرضى الذين لم يطوروا اختلاطاً قلبياً وعائياً.

+PV=20/20 احتمال حدوث اختلاط قلبي وعائي اذا كانت قيمة الابلين أقل من 330 (الاختبار +)

PV=43/50− احتمال عدم حدوث اختلاط قلبي وعائي اذا كانت قيمة الابلين طبيعية (الاختبار −).

كما أننا وجدنا انخفاض قيمة GFR والابلين مع ترقي الداء الكلوي المزمن (الجدول 11)

الجدول 11: علاقة المشعرات المدروسة (GFR و الأبلين) بدرجة الداء الكلوي المزمن

	Control		CDK stage 2		CDK stage 3a		CDK stage 3b		CDK stage 4		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p value
GFR ml /min / 1.73 m2	122.40	2.44	71.50	6.10	51.85	4.84	37.19	4.74	20.64	4.74	<0.0001
Epline	663.93	157.51	486.67	30.86	383.20	62.78	357.00	51.59	332.00	68.31	<0.0001

المناقشة:

شملت دراستنا 85 مشاركاً مصابون بالداء الكلوي المزمن مقابل 15 مرض للمجموعة الشاهدة، قمنا بتقييم ارتباط مستويات الأبلين بتطور الداء الكلوي المزمن وعلاقته مع تطور الامراض القلبية الوعائية في سياق الداء الكلوي المزمن في مجموعة سكانية متجانسة من مرضى الداء الكلوي وفي درجات مختلفة من المرض ولكن جميعهم قبل مرحلة التحال، كما تم الأخذ بالحسبان عوامل الخطورة القلبية الوعائي التقليدية (مستويات الشحميات في المصل وقيم الضغط الشرياني). كما هو متوقع، كان متوسط GFR أقل بشكل هام إحصائياً لدى مجموعة المرضى منه لدى مجموعة الشواهد، كما وجدنا أن متوسط الابلين أقل لدى مرضى الداء الكلوي المزمن منه لدى الشواهد. تم ايضاح هذه النتيجة في بعض الادبيات حيث ترتبط مستويات الابلين بشكل وثيق مع مرحلة الداء الكلوي وتنخفض مستوياته مع تقدم الداء، وبالتالي، يبدو أنه مع ازدياد مستويات الأبيلين، تتحسن وظائف الكلى وتنخفض خطورة تطور أمراض القلب والأوعية الدموية [18].

كانت نسبة حدوث الاختلاطات القلبية أعلى لدى مرضى الداء الكلوي المزمن منه لدى مجموعة الشاهد وكان احتشاء العضلة القلبية وضخامة البطين الأيسر أكثر الاختلاطات القلبية الوعائية حدوثاً لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، وقد لاحظنا ازدياد حدوث الاختلاطات القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن مع ترقي المرض. جاءت نتيجتنا هذه لتؤكد ما تمت ملاحظته في العديد من الادبيات المنشورة [19−20]. كان متوسط كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي وGFR وتركيز كل من الكوليسترول والشحوم الثلاثية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين طوروا اختلاطاً قلبياً وعائياً أعلى من متوسطاتها لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين لم يطوروا مثل هذا الاختلاط، وهذا ما تم ملاحظته في مراجعة بحثية نشرها Burnier وآخرون عام 2023 [21]. فيما يتعلق بالابلين، كان متوسط الابلين لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين طوروا اختلاطاً قلبياً وعائياً أقل من متوسط الابلين لدى مرضى الداء الكلوي المزمن الذين لم يطوروا هذا الاختلاط. توافقت نتيجتنا هذه مع ما توصلت إليه الباحثة Silva وآخرون في دراسة نشرت عام 2013 [22].

أظهرت نتائج التحليل متعدد المتغيرات بعد الأخذ بعين االاعتبار العوامل المختلفة أنه فقط قيمة الابلين كان لها علاقة هامة إحصائيا بحدوث الاختلاط القلبي الوعائي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، فقد أظهر التحليل متعدد المتغيرات أن خطر حدوث الاختلاط القلبي الوعائي ينقص بمقدار 4% وسطياً (0.96−1) عند ازدياد قيمة الابلين بمقدار وحدة واحدة، بينما لم يظهر للعوامل الأخرى تأثير مستقل على حدوث الاختلاط القلبي الوعائي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن. نتائج مشابهة نشرتها الباحثة Silva وآخرون في دراستهم عام 2013، حيث أنه من بين المتغيرات التي تم تحليلها لدى مجموعة من مرضى الداء الكلوي المزمن، كان الأبلين من المؤشرات الرئيسية لوفيات القلب والأوعية

الدموية، تم الاشارة أيضاً إلى أنه كلما انخفض مستوى الأبلين زاد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والاستشفاء [22]. زيادة معدل الامراض القلبية الوعائية في مرضى الداء الكلوي المزمن معروف جيداً وهناك دراسات عديدة حاولت البحث في هذه العلاقة ومحاولة إيجاد مشعرات للتنبؤ بتطور المرض القلبي في سياق الداء الكلوي المزمن، ففي دراسة قام بها الباحث Malyszko وآخرون نشرت في عام 2006 [23] تم البحث عن العلاقة بين مستويات الأبلين وتطور الامراض القلبية الأقفارية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، ولاحظوا أن مستويات الأبلين أقل لدى مرضى الداء الكلوي المزمن المصابين بأمراض القلب الإقفارية من أولئك الذين لا يعانون من أمراض القلب الإقفارية، وأعتبروا هذه العلاقة دليلاً على تأثير الأبلين الإيجابي في التقلص العضلي المذكور في الدراسات السابقة [24–25–26]. بالمقابل فأن دراسة أخرى من قبل الباحث Leal وآخرون نشرت عام 2012 [27]، والتي قامت بتحليل مستويات أبلين البلازما في مجموعة من مرضى الداء الكلوي المزمن المعتمدين على التحال بينوا عدم وجود علاقة للأبلين بتطور المرض القلبي الوعائي.

بعد ذلك، قمنا بدراسة دور الابلين في تشخيص الاختلاط القلبي الوعائي والتنبؤ بحدوثه لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، أي حساب قيمة الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الموجبة والسالبة، وتحديد أفضل قيمة للابلين لتشخيص الاختلاط القلبي الوعائي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن وهذا ما تميز به بحثنا عن بقية الابحاث. أظهر التحليل أن قيمة الابلين (الأقل أو تساوي 330) تمتلك أفضل قيمة تشخيصية بحساسية قدرها 74% ونوعية قدرها 100%. قمنا أيضا بتحري علاقة المشعرات المدروسة بدرجة الداء الكلوي المزمن ووجدنا انخفاض قيمة GFR والابلين مع ترقي المرض وكان انخفاضه مشعراً مبكراً للقصور.

بالنسبة للنمط الورا ثي للأبلين فقط كان جميع الشواهد من النمط TT مقابل 95% من مرضى الداء الكلوي المزمن ولم يكن هذا الفرق هاماً من الناحية الإحصائية. في المقابل أشارت نتائج دراسة أجريت على مرضى أتراك يعانون من الداء القلبي الاكليلي أن تواتر النمط الجيني CC زاد بشكل كبير لدى مرضى الداء القلبي الاقفاري مقارنةً بالشواهد، مما يشير إلى أن النمط CC يمكن أن يكون عامل خطر للمرضى الذين يعانون من الداء القلبي الاكليلي [28] لكن في دراستنا لم تكن هذه العلاقة واضحة، يمكن أن نبرر غياب الأهمية الإحصائية لهذه العلاقة في بحثنا بكون انخفاض الابلين في مجموعة المرضى هي حالة الداء الكلوي المزمن نفسه وليس التعدد الشكلي في مورثة APLN ، حيث ان غالبية الدراسات التي ربطت بين التعدد الشكلي لمورثة الابلين [28] وتطور الامراض القلبية كانت لدى مرضى لا يعانون من حالة الداء الكلوي المزمن.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدنا أن وحده الابلين من بين المشعرات المدروسة كانت له علاقة هامة إحصائياً بحدوث الأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، حيث كانت مستويات الأبلين مرتبطة سلباً بعوامل الخطورة القلبية الوعائية المعروفة وإيجابياً بـ eGFR. تعزز هذه الحقيقة دور الأبلين كمشعر انذاري لتطور الأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.

التوصيات:

توضح هذه النتائج أن مستويات الأبلين قد يكون لها استخدام سريري كبير كمشعر تنبؤي للوفيات الناجمة عن أمراض القلب والاوعية الدموية لدى مرضى CKD، والحاجة إلى الاستشفاء، وحتى الدور العلاجي للأبلين قد يبدو امراً معقولاً، لذلك نوصي بأجراء دراسات مستقبلية تشمل عدد أكبر من المرضى لتحري الأبلين كمشعر أنذري وأيضاً اجراء دراسات لتحري الدور العلاجي للأبلين في أمراض القلب والأوعية الدموية.

محددات الدراسة:

حجم العينة الصغير والناجم بشكل أساسي عن المعايير الصارمة في الأستبعاد وخاصة استبعاد مرضى السكري باعتبارهم أكثر المجموعات المشاهد لديها الداء الكلوي المزمن.

Reference

1. Chen YJ, Chen CC, Er TK. Cardiac markers and cardiovascular disease in chronic kidney disease. Adv Clin Chem. 2023;115:63-80. Doi: 10.1016/bs.acc.2023.03.001. Epub 2023 May 8. PMID: 37673522. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

2. Miller LM, Sood MM, Sood AR, Reslerova M, Komenda P, Rigatto C, Bueti J. Cardiovascular disease in end-stage renal disease: the challenge of assessing and managing cardiac disease in dialysis patients. Int Urol Nephrol. 2010;42:1007–1014. doi: 10.1007/s11255-010-9857-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

3. Granata A, Clementi A, Virzì GM, Brocca A, de Cal M, Scarfia VR, et al.: Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. Eur J Intern Med 30: 1–6, 2016 [PubMed] [Google Scholar]

4. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, Panuccio V, Parlongo S, Cutrupi S, Giacone G, Cottini E, Tripepi G, Malatino LS, Zoccali C. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1459–1464. doi: 10.1093/ndt/16.7.1459. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, Shi X, Petronis A, George SR, Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. Gene. 1993;136:355–360. doi: 10.1016/0378-1119(93)90495-O. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun. 1998;251:471–476. doi: 10.1006/bbrc.1998.9489. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

7. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. Arq Bras Cardiol. 2008;90:343–349. [PubMed] [Google Scholar]

8. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. Regul Pept. 2005;126:233–240. doi: 10.1016/j.regpep.2004.10.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system: pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. Rev Port Cardiol. 2005;24:1263–1276. [PubMed] [Google Scholar]
10. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujiyama M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. Regul Pept. 2001;99:87–92. doi: 10.1016/S0167-0115(01)00236-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-(Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. Br J Pharmacol. 2001;132:1255–1260. doi: 10.1038/sj.bjp.0703939. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Szakodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuhola J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. Circ Res. 2002;91:434–440.
13. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2002;291:1208–1212. doi: 10.1006/bbrc.2002.6575. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Hus-Citharel A, Bouby N, Frugière A, Bodineau L, Gasc JM, Llorens-Cortes C. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. Kidney Int. 2008;74:486–494. doi: 10.1038/ki.2008.199. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2006;8:355–360. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.10.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, Ben-Dor A, Fenster B, Yang E, King JY, Fowler M, Robbins R, Johnson FL, Bruhn L, McDonagh T, Dargie H, Yakhini Z, Tsao PS, Quertermous T. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. Circulation. 2003;108:1432–1439.
17. Shan PF, Lu Y, Cui RR, Jiang Y, Yuan LQ, Liao EY. Apelin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. PLoS One. 2011;18:17938. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Battah AA, Roshdy AR. Apelin: a potential link between inflammation and cardiovascular disease in end stage renal disease patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2010;70(6):421–427. [PubMed] [Google Scholar]
19. Granata A, Clementi A, Virzì GM, Brocca A, de Cal M, Scarfia VR, et al.: Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. Eur J Intern Med 30: 1–6, 2016 [PubMed] [Google Scholar]
20. Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R, Blankestijn PJ, Fliser D, Wiecek A, et al.: The complexity of the cardio-renal link: Taxonomy, syndromes, and diseases. *Kidney Int Suppl* (2011) 1: 2–5, 2011. [PMC free article] [PubMed]

21. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor In Chronic Kidney Disease. Circ Res. 202' Apr 14;132(8):1050-1063. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321762."Epub 2023 Apr 13. PMID: 37053276.[PMC free article] [PubMed]
22. Ana Paula Silva, André Fragoso, et al. What Is the Role of Apelin regarding Cardiovascular Risk and Progression of Renal Disease in Type 2 Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy? Biomed Research international [PubMed] [Google Scholar]
23. Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? Am J Nephrol. 2006;26:121–126. Doi: 10.1159/000092122. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Szakodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuhola J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. Circ Res. 2002;91:434–440. Doi: 10.1161/01.RES.0000033522.37861.69. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Malyszko J, Kozminski P, Malyszko J, Mysliwiec M. Type of arteriovenous fistula, NYHA class and apelin in hemodialyzed patients. Int Urol Nephrol. 2011;43:185–190. doi: 10.1007/s11255-009-9667-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Japp AG, Cruden NL, Barnes G, van Gemeren N, Mathews J, Adamson J, Johnston NR, Denvir MA, Megson IL, Flapan AD, Newby DE. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. Circulation. 2010;121:1818–1827.
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911339. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Leal VO, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, et al. Apelin: a peptide involved in cardiovascular risk in hemodialysis patients? Renal Failure. 2012;34(5):577–581. [PubMed] [Google Scholar]
28. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2015;7(4):165-171 - www.ijppp.org /ISSN:1944-8171/IJPPP0020367