

## بررسی ارتباط سطح سرمی اپلین-۳۶ با شاخص‌های آنتروپومتریک ۱۸-۲۴ ماه بعد از زایمان مادر: یک مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده

شیوا پورعلی رودبند<sup>۱</sup>، دکتر نجمه تهرانیان<sup>۲</sup>، اشرف صابر<sup>۳\*</sup>، متین‌السادات اسمعیل‌زاده<sup>۴</sup>

۱. مربی گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۳. مربی گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران.
۴. گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۰۹

### خلاصه

**مقدمه:** حضور اپلین در هیپوتالاموس، نشان‌دهنده نقش بالقوه این هورمون در تعادل انرژی و مصرف غذا می‌باشد. با توجه به نقش محافظتی اپلین در چاقی، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی اپلین-۳۶ با شاخص‌های آنتروپومتریک ۱۸-۲۴ ماه بعد از زایمان مادر انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۳، سطح سرمی اپلین-۳۶ در ۴۲ زن باردار در هفته ۳۲-۲۸ بارداری و ۲۴ ساعت اول بعد از زایمان به روش ELISA سنجش شد. بعد از زایمان افراد از نظر نوع زایمان، به دو گروه زایمان طبیعی و سزارین تقسیم‌بندی و همگن شدند. شاخص‌های آنتروپومتریک در دو نوبت سه ماهه سوم بارداری و سپس ۱۸-۲۴ ماه پس از زایمان اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های تی زوجی، تی مستقل، کای دو نمونه‌ای، رگرسیون و آزمون همبستگی پیرسون انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین اپلین-۳۶ سرمی بعد از زایمان طبیعی نسبت به سه ماهه سوم بارداری کاهش تقریباً معنی‌داری داشت ( $p=0/05$ ). سطح سرمی اپلین-۳۶ بعد از زایمان سزارین ارتباط منفی و معناداری با BMI ( $r=-0/57$ ,  $p=0/007$ ) و اندازه دور کمر در پیگیری بعد از زایمان ( $r=-0/62$ ,  $p=0/003$ ) داشت. بر اساس نتایج آزمون رگرسیون خطی، در گروه زایمان سزارین، اپلین-۳۶ پیشگویی‌کننده مستقل معناداری برای BMI پیگیری بعد از زایمان بود ( $p<0/01$ ). اپلین-۳۶ ارتباط معناداری با شاخص‌های آنتروپومتریک در گروه زایمان طبیعی نداشت ( $p>0/05$ ). تفاوت معناداری در میانگین شاخص‌های آنتروپومتریک بین دو گروه شامل: وزن‌گیری کل بارداری BMI ( $p=0/51$ )، سه ماهه سوم ( $p=0/11$ )، BMI ( $p=0/19$ )، دور کمر ( $p=0/21$ )، فشارخون سیستولیک ( $p=0/22$ ) و فشارخون دیاستولیک در پیگیری بعد از زایمان ( $p=0/34$ ) و اضافه وزن باقی‌مانده بعد از زایمان ( $p=0/37$ ) وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** سطح سرمی اپلین-۳۶ مادر با شاخص توده بدنی و دور کمر مادر در گروه زایمان سزارین ارتباط منفی دارد. با این حال این مکانیسم به‌طور کامل شناخته نشده است.

**کلمات کلیدی:** اپلین-۳۶، زایمان سزارین، زایمان طبیعی، شاخص‌های آنتروپومتریک

\* نویسنده مسئول مکاتبات: اشرف صابر؛ دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۰۰۰۰؛ پست الکترونیک: asaber1369@yahoo.com

## مقدمه

در سراسر جهان، میزان شیوع اضافه وزن و یا چاقی در بزرگسالان بین سال‌های ۲۰۱۳-۱۹۸۰ به ۲۷/۵٪ افزایش یافته است. چاقی با افزایش ۳۶٪ سالانه مراقبت‌های بهداشتی و افزایش ۷۷٪ هزینه‌های دارو و همچنین افزایش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از بیماری‌های کاردیومتابولیک و سرطان در مقایسه با افراد دارای وزن نرمال همراه است (۱، ۲). به ازای هر ۵ واحد افزایش شاخص توده بدنی (BMI)<sup>۱</sup> بیش از ۲۵ کیلوگرم در مترمربع، میزان مورتالیتی ۲۹٪ افزایش می‌یابد (۱). بافت چربی با سنتز و آزادسازی موادی به نام آدیپوکین‌ها با دیگر ارگان‌های مرکزی و محیط ارتباط برقرار می‌کند و بدین طریق نقش مهمی در باروری و تولیدمثل دارد (۳-۵). آدیپوکین‌های مختلفی وجود دارد که از جمله می‌توان به اپلین<sup>۲</sup> اشاره کرد (۶). اپلین، یک هورمون پپتیدی و محصول ژن اپلین می‌باشد که به پروپیتید ۷۷ اسید آمینه‌ای ترجمه می‌شود که این پروپیتیدها متعاقباً به فرم‌های بیواکتیو اپلین بر اساس طولشان تقسیم و نام‌گذاری می‌گردند (۷، ۸). ژن اپلین، روی کروموزوم Xq25-26.1 نمونه‌های انسانی قرار دارد (۸). برخی از فرم‌های بیواکتیو اپلین شامل اپلین ۱۲، ۱۳، ۱۶، ۱۷، ۱۹ و ۳۶ است. بر اساس تحقیقات صورت گرفته، اپلین ۳۶ و ۱۳ از بیشترین فعالیت بیولوژیکی برخوردارند (۷، ۹، ۱۰). گیرنده اپلین، به‌عنوان گیرنده APJ<sup>۳</sup> شناخته شده است که یک گیرنده جفت شده با G پروتئین است. سیستم آپلینرژیک و گیرنده‌های APJ به‌طور گسترده‌ای در بافت‌های گوارشی (GI)<sup>۴</sup> شامل معده، روده کوچک و روده بزرگ بیان می‌شوند که نشان می‌دهد اپلین محیطی ممکن است دارای نقش تنظیم‌کننده در عملکرد حرکتی GI باشد. نشان داده شده است که تجویز محیطی اپلین باعث آزاد شدن کولسیستوکینین (CCK)<sup>۵</sup> می‌شود که یک هورمون

شناخته شده GI است. بنابر این اپلین با آزادسازی این هورمون باعث اختلال در تخلیه معده، ترانزیت کولون و الگوی حرکتی ناشتای روده کوچک از طریق گیرنده‌های CCK-1 بیان شده در اعصاب آوران واگال می‌شود (۱۱). تنظیم میزان دریافت غذا توسط سیگنال‌های عصبی و هورمونی بین روده و دستگاه عصبی مرکزی اداره می‌شود. هورمون‌هایی مانند لپتین و کولسیستوکینین، به مناطق مهمی در سیستم عصبی مرکزی سیگنال ارسال می‌کنند که در کنترل اشتها نقش دارند. غلظت خون این هورمون‌ها بعد از وعده غذایی افزایش می‌یابد که متناسب با میزان کالری و ترکیب غذاست. سرکوب گرسنگی ناشی از CCK عمدتاً از طریق گیرنده یک CCK رخ می‌دهد. CCK به‌نظر نمی‌رسد بر تخلیه معده تأثیر بگذارد، زیرا قادر به عبور از CNS<sup>۶</sup> (سیستم عصبی مرکزی) نیست. CCK به احتمال زیاد از طریق محیطی عمل می‌کند و میزان دریافت غذا را از طریق عصب واگ کاهش می‌دهد. با این حال این مکانیسم به‌طور کامل شناخته نشده است. CCK و لپتین ممکن است اثر سینرژیک بر روی مهار مصرف غذا داشته باشند (۱). توزیع بافتی گسترده اپلین و گیرنده آن در بافت‌های مختلف شامل: هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی، اندوتلیال عروق، قلب، شش، معده، کلیه، غدد پستان، تیروئید، تخمدان، موکوس کولون، پانکراس، بافت چربی انسان و موش نشان می‌دهد که می‌تواند در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی از جمله تنظیم فشار خون، تعادل مایعات بدن، پاسخ استرس غدد درون‌ریز، انقباض قلب، رگ‌زایی و متابولیسم انرژی نقش داشته باشد (۷، ۱۵-۱۲). علاوه بر این، این پپتید در فرآیندهای پاتولوژیک مانند نارسایی قلبی، چاقی، دیابت و سرطان دخیل است (۱۶). بر اساس مطالعات قبلی، افزایش اپلین در شرایط پیش‌التهابی، استرس، چاقی، مقاومت به انسولین و هیپرتانسیون گزارش شده است که ناشی از نقش ضدالتهابی، ضداسترسی، ضدچاقی و ضددیابتی اپلین می‌باشد (۱۷-۱۹). اپلین در فرآیند تنظیم التهاب نقش دارد. با توجه به اینکه زایمان یک فرآیند التهابی

<sup>1</sup> Body mass index

<sup>2</sup> Apelin

<sup>3</sup> apelin receptor

<sup>4</sup> Gastrointestinal

<sup>5</sup> Cholecystokinin

<sup>6</sup> Central Nervous System

همراه با استرس اکسیداتیو است، اپلین با زایمان مرتبط می‌باشد (۲۰، ۲۱). با توجه به عدم وجود مطالعه‌ای در زمینه تغییر سطح سرمی اپلین-۳۶ بعد از زایمان و ارتباط آن با چاقی و اضافه وزن باقی‌مانده بعد از زایمان و عدم وجود مطالعه‌ای که میزان این هورمون را در دو نوع زایمان سزارین و طبیعی به صورت مجزا و مقایسه‌ای مورد بررسی قرار داده باشد و با توجه عوارض چاقی بر پیامدهای مادری و با توجه به اثر محافظتی اپلین در چاقی و نقش حائز اهمیت این هورمون در سندرم متابولیک، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات محافظتی اپلین-۳۶ بر اضافه وزن و چاقی بعد از زایمان انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده در سال‌های ۹۵-۱۳۹۳ بعد از تصویب در کمیته اخلاق پزشکی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس (کد ثبت: IR.TMU.REC.1394.112) بر روی ۴۲ زن باردار ۱۸-۴۰ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه مراقبت از بارداری بیمارستان مهدیه تهران انجام شد. فلوچارت مطالعه در شکل ۱ ارائه شده است. در ابتدای مطالعه، ضمن ارائه توضیحات اهداف، جزئیات و نحوه اجرای مطالعه به مادران، رضایت‌نامه کتبی از آنها اخذ گردید. حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه میانگین و با در نظر گرفتن  $\alpha=0/05$  و  $\beta=0/2$  و با احتساب پدیده ریزش نمونه در مطالعات کوهورت، ۸۲ نفر محاسبه شد؛ بدین ترتیب ۸۲ زن باردار ۱۸-۴۰ ساله در سه ماهه سوم بارداری که برای مراقبت‌های دوران بارداری به مرکز آموزشی-درمانی مهدیه تهران مراجعه کرده بودند، به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن ۱۸-۴۰ سال، حاملگی تک‌قلو، عدم وجود سابقه اعمال جراحی معده یا بیماری زخم معده تأیید شده، عدم وجود بیماری‌های سیستمیک (مانند لوپوس، دیابت شیرین)، ایرانی بودن و عدم وجود مشکلات روانی و عدم مصرف دخانیات و الکل بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بروز هرگونه عارضه بارداری (مانند دیابت، پره‌اکلامپسی)، مصرف هرگونه دارویی غیر از مکمل‌های مجاز در بارداری،

استرس‌های غیرمعمول مانند از دست دادن عزیزان و تصادف، بارداری در عرض ۲ سال بعد از زایمان، عدم همکاری نمونه، زندگی کردن فرد خارج از منطقه مورد مطالعه و مهاجرت فرد بود. در اولین ویزیت، تاریخچه طبیبی مادر، شرح حال بارداری و مشخصات دموگرافیک با مصاحبه مستقیم از مادران گرفته شد و در فرم پرسشنامه ثبت شد. میزان وزن‌گیری، وزن، قد، شاخص توده بدنی، فشارخون، صدای قلب جنین، ارتفاع رحم و علائم خطر با استفاده از مشاهده و معاینه گردآوری و در چک‌لیست ثبت شد. جهت تهیه فرم ثبت اطلاعات از کتب، مقالات و منابع معتبر استفاده شد. روایی فرم‌ها به روش روایی محتوا تأیید شد؛ بدین صورت که پژوهشگر از ۵ نفر از اعضای هیأت علمی گروه مامایی درخواست کرد تا بازخورد لازم را در ارتباط با ابزار ارائه دهند که بر اساس آن موارد اصلاح شد. پایایی فرم با ضریب همبستگی بالای ۰/۸۵٪ با استفاده از روش ارزیابی همزمان در افراد مشابه واحدهای پژوهش به تعداد ۷ نفر و بعد از ثبت بررسی‌های بالینی یک نفر از همکاران کارشناس ماما، مورد تأیید قرار گرفت. بررسی‌های ذکر شده در هر ویزیت طبق برنامه معمول مراقبت‌های دوران بارداری کنترل شد. جهت محاسبه سن حاملگی، از اولین روز آخرین قاعدگی نرمال و در صورت نامطمئن بودن این تاریخ، از اولین سونوگرافی انجام شده در سه ماهه اول بارداری استفاده شد. جهت سنجش فشارخون، وزن و ضربان قلب جنین مادران از فشارسنج دیجیتال، سونیکیت واحد و ترازوی دیجیتال توسط یک شخص واحد استفاده شد. بعد از زایمان، زنانی که زایمان واژینال داشتند به‌عنوان گروه مورد (n=۲۲) و زنانی که زایمان سزارین داشتند و از نظر فاکتورهای همگنی مشابه گروه مورد بودند، به‌عنوان گروه شاهد (n=۲۳) انتخاب شدند. تنها مواردی از سزارین که تجربه درد لیبر را در اواخر بارداری نداشتند به مطالعه راه پیدا کردند که شامل سزارین به‌دلایلی نظیر ماکروزومی، سزارین تکراری و نمایش بریج می‌باشد. مواردی از سزارین که تجربه درد لیبر را در اواخر بارداری داشتند، از مطالعه حذف شدند. دو گروه از نظر متغیرهای زمینه‌ای و دموگرافیک شامل: سن، شغل مادران باردار و همسرانشان، تحصیلات مادران

۳۶ با استفاده از کیت انسانی ایلین-۳۶ (زلیبو، آلمان) با حساسیت ۰/۲ نانومول بر لیتر و ضریب تغییرات درون‌گروهی ۵/۹٪ مورد بررسی و سنجش قرار گرفت. متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی پس از تقسیم‌بندی مادران به دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) انجام گرفت. جهت بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها در هر دو گروه از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف، جهت بررسی تغییرات درون‌گروهی و تفاوت بین‌گروهی به ترتیب از آزمون تی زوجی و تی مستقل و جهت بررسی داده‌های کیفی از آزمون کای دو نمونه‌ای استفاده شد. همچنین به منظور بررسی ارتباط و میزان همبستگی بین متغیرهای مطالعه از آزمون‌های رگرسیون و آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. توصیف داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی شامل: توزیع فراوانی، میانگین و انحراف معیار انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی مادران باردار در دو گروه زایمان طبیعی و سزارین انتخابی به ترتیب  $28/19 \pm 5/21$  و  $29/05 \pm 4/36$  سال و میانگین شاخص توده بدنی قبل از بارداری در دو گروه زایمان طبیعی و زایمان سزارین انتخابی به ترتیب  $23/53 \pm 2/98$  و  $24/74 \pm 3/70$  کیلوگرم بر مترمربع بود که تفاوت آماری معناداری نداشت ( $p=0/27$ ). ۱۹ مادر (۹۰/۵٪) در گروه زایمان طبیعی و ۱۸ مادر (۸۵/۷٪) در گروه سزارین انتخابی نولی‌پار و بقیه مولتی‌پار بودند. ۱۳ نفر (۶۱/۹٪) از مادران در گروه زایمان طبیعی و ۱۰ نفر (۴۷/۶٪) از مادران گروه زایمان سزارین انتخابی تحصیلات دیپلم و بالاتر داشتند. ۱۹ نفر (۹۰/۵٪) از مادران گروه زایمان طبیعی و سزارین انتخابی، کودکان خود را در ۶ ماه اول بعد از زایمان با شیر خود تغذیه می‌نمودند، ۱ نفر (۴/۸٪) از شیرخواران با شیرخشک و ۱ نفر (۴/۸٪) با شیرمادر همراه با شیرخشک تغذیه می‌شدند. بعد از ۶ ماهگی، ۲۰ نفر (۹۰/۵٪) از شیرخواران در گروه زایمان طبیعی و ۲۱ نفر (۹۵/۲٪) از شیرخواران در گروه زایمان سزارین با شیرمادر و باقی موارد با شیرخشک تغذیه می‌شدند.

باردار و همسرانشان، تعداد خانوار، وضعیت باروری (تعداد بارداری، زایمان، سقط و تولدهای زنده و مرده)، شاخص توده بدنی مادر قبل از بارداری، میزان درآمد، سن بارداری سه ماه سوم (هفته) در هنگام اخذ اولین نمونه، سن بارداری در هنگام زایمان (هفته)، وضعیت شیردهی در ۶ ماهه اول بعد از زایمان و بعد از آن و روش تنظیم خانواده در ۶ ماه اول بعد از زایمان و بعد از آن همگن بودند.

نمونه خون‌ها در وضعیت غیرناشتا بین ساعات ۹-۱۱ صبح از وریدهای محیطی گرفته شد و به لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد، EDTA (اتیلن دی‌امان تتراسدیک اسید) انتقال پیدا کرد. نمونه اول در هفته‌های ۲۸-۳۲ و نمونه دوم یک ساعت پس از زایمان توسط پژوهشگران اخذ گردید. برای جداسازی پلاسما، نمونه‌های خون به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه (rpm) در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. پس از سانتریفیوژ، نمونه‌های سرم حاصل در دمای پایین (۲۰- تا ۷۰- سانتی‌گراد) تا زمان انجام آزمون فریز شدند. ۲۴-۱۸ ماه پس از زایمان (طبیعی و سزارین انتخابی) از طریق تماس تلفنی با افراد مورد مطالعه از آنها درخواست شد تا به بخش پره‌ناتال بیمارستان مهدیه مراجعه کنند. ۲ نفر از گروه سزارین و ۱ نفر از گروه زایمان طبیعی به دلیل عدم همکاری از مطالعه خارج شدند. شاخص‌های آنتروپومتریک (وزن، شاخص توده بدنی و دور کمر) و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک مادر ۱۸-۲۴ ماه پس از زایمان (طبیعی و سزارین انتخابی) پس از مراجعه افراد به بخش پره‌ناتال بیمارستان مهدیه اندازه‌گیری شد. محیط کمر در باریک‌ترین ناحیه بین دنده‌ای تا تاج خاصره، با استفاده از متر نواری غیرقابل ارتجاع و بدون هرگونه فشاری بر بدن فرد با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. وزن و قد افراد به صورت ایستاده به ترتیب با استفاده از ترازوی دیجیتال (با دقت ۰/۱ کیلوگرم) و قدسنج دیواری (با دقت ۰/۱ سانتی‌متر) اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی با استفاده از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر محاسبه شد. برای اندازه‌گیری ایلین-۳۶ از روش الیزا<sup>۱</sup> استفاده شد. ایلین-

<sup>1</sup> ELISA

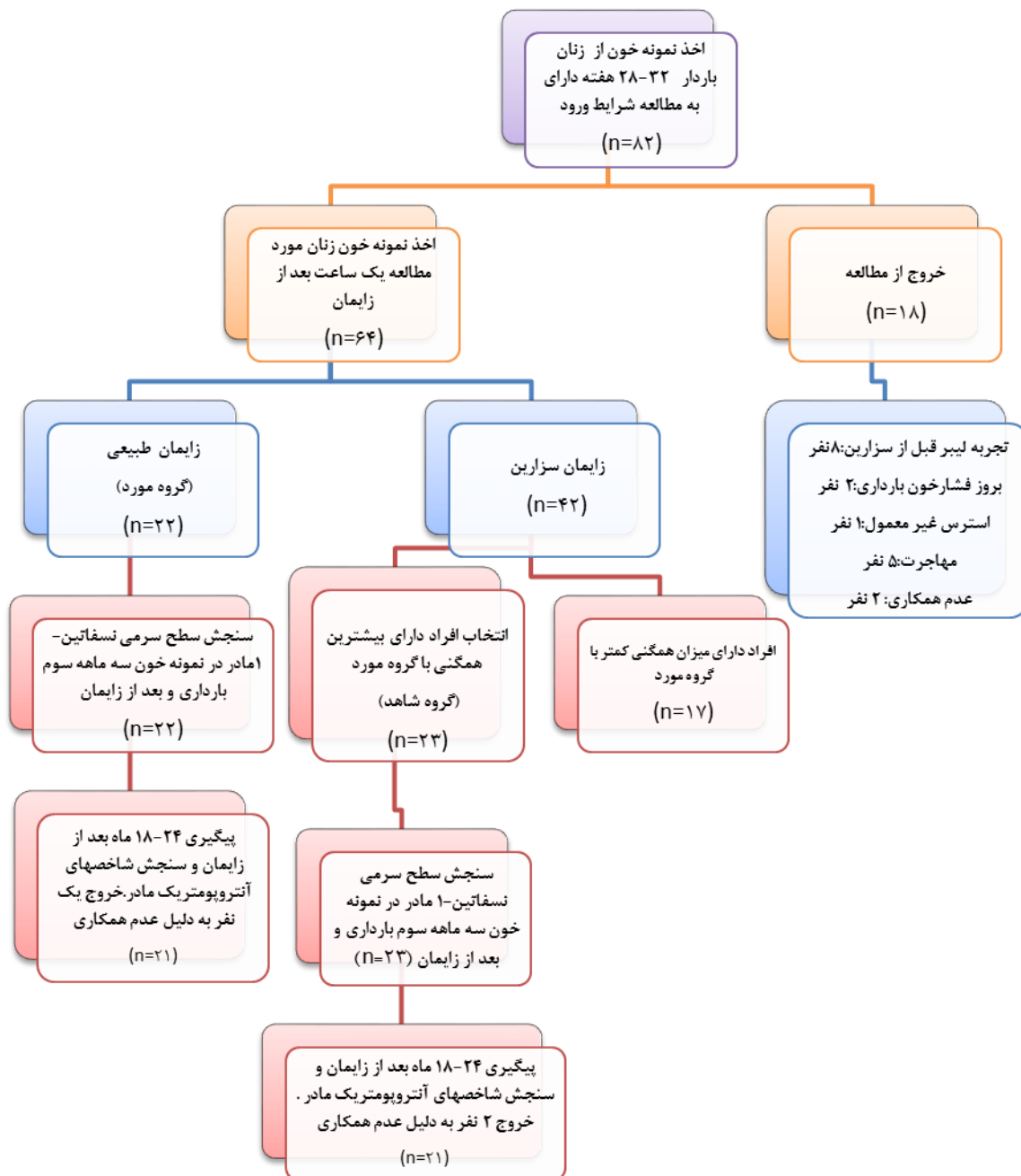
در این مطالعه میانگین اپلین-۳۶ در سه ماهه سوم بارداری در گروه زایمان واژینال  $10.5/65 \pm 1.01/5$  و در گروه سزارین  $8.2/16 \pm 9.9/40$  و بعد از زایمان در گروه زایمان واژینال  $8.4/9 \pm 6.3/64$  و در گروه زایمان سزارین  $8.6/49 \pm 2.3/76$  به دست آمد. بر اساس نتایج آزمون رتبه علامت دار ویلکاکسون، کاهش تقریباً معناداری در میانگین سطح سرمی اپلین-۳۶ بعد از زایمان طبیعی نسبت به سه ماهه سوم بارداری مشاهده شد ( $p=0/05$ )، در حالی که بعد از زایمان سزارین میزان اپلین-۳۶ تغییر معناداری نداشت ( $p=0/29$ ). سطح سرمی اپلین-۳۶ قبل و بعد از زایمان در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت ( $p>0/05$ ). سطح سرمی اپلین-۳۶ بعد از زایمان سزارین ارتباط منفی و معناداری با شاخص توده بدنی در زمان پیگیری بعد از زایمان داشت ( $p=0/007$ ,  $r=-0/57$ ) و همچنین سطح سرمی اپلین-۳۶ بعد از زایمان سزارین ارتباط منفی و معناداری را با دور کمر در زمان پیگیری بعد از زایمان ( $p=0/003$ ,  $r=-0/62$ ) نشان داد (جدول ۱). بر اساس نتایج آزمون رگرسیون خطی، در

گروه زایمان سزارین، میزان سطح سرمی اپلین-۳۶ در مقایسه با توده بدنی در زمان پیگیری بعد از زایمان می‌تواند پیشگویی‌کننده مستقل منفی و معناداری برای شاخص توده بدنی باشد ( $p<0/01$ )؛ به طوری که به ازای هر واحد کاهش در سطح سرمی اپلین-۳۶ بعد از زایمان، شاخص توده بدنی  $0/02$  واحد افزایش می‌یافت. اپلین-۳۶ ارتباط معناداری با شاخص‌های آنتروپومتریک در گروه زایمان طبیعی نداشت ( $p>0/05$ ). تفاوت معناداری در میانگین شاخص‌های آنتروپومتریک بین دو گروه شامل: وزن‌گیری کل بارداری ( $p=0/51$ )، شاخص توده بدنی در سه ماهه سوم بارداری ( $p=0/11$ )، شاخص توده بدنی در زمان پیگیری بعد از زایمان ( $p=0/19$ )، دور کمر در زمان پیگیری بعد از زایمان ( $p=0/21$ )، فشارخون سیستولیک در پیگیری بعد از زایمان ( $p=0/22$ )، فشارخون دیاستولیک در پیگیری بعد از زایمان ( $p=0/34$ ) و اضافه وزن باقی مانده بعد از زایمان ( $p=0/37$ ) وجود نداشت

جدول ۱- ارتباط شاخص‌های آنتروپومتریک مادر با سطوح سرمی اپلین-۳۶ (نانوگرم بر میلی‌لیتر)

گروه	متغیر		شاخص توده بدنی هنگام زایمان		شاخص توده بدنی پیگیری بعد از زایمان		فشارخون سیستولیک پیگیری بعد از زایمان		دور کمر پیگیری بعد از زایمان		اضافه وزن باقی مانده بعد از زایمان	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
گروه زایمان طبیعی	0/24	0/26	0/18	0/30	0/15	0/32	0/15	0/91	0/02	0/27	0/30	0/27
گروه سزارین	0/19	0/36	0/16	0/16	0/09	0/37	0/09	0/66	0/10	0/18	0/30	0/18
انتخابی	0/05	-0/59	0/02	-0/64	0/90	-0/29	0/90	0/02	-0/62	0/30	-0/23	0/30
	0/02	-0/50	0/07	-0/57	0/22	-0/27	0/22	0/03	-0/62	0/33	-0/22	0/33

\* آزمون همبستگی پیرسون



شکل ۱- فلوچارت مطالعه

## بحث

مطالعات محدودی در رابطه با بررسی تغییرات ترشح اپلین-۳۶ در بارداری و زایمان انجام شده است. مشخص شده است مقدار این هورمون در ۲۴ ساعت اول بعد از زایمان طبیعی ۱۶٪ کاهش می‌یابد، درحالی‌که بعد از زایمان سزارین میزان اپلین-۳۶ تغییر معناداری پیدا نمی‌کند. تأثیر اپلین بر روی میومتر رحم موجب مهار

انقباض خودبه‌خودی یا القایی به‌وسیله اکسی‌توسین می‌گردد. همچنین در مطالعات صورت گرفته در رابطه با اپلین، کاهش انقباض در زنان چاق باردار مشاهده شده است. بنابراین تأثیر فیزیولوژیک اپلین بر مهار انقباض رحم ممکن است نقش مهمی بر انقباض مادران چاق در طول لیبر و در نتیجه بالا رفتن تعداد زایمان سزارین ایجاد نماید (۲۱). بررسی‌های انجام شده بر روی جفت و

غشای جنینی زنان تحت زایمان خودبه‌خودی ترم و پره‌ترم نشان داد که مقدار اپلین در لیبر ترم یا پره‌ترم خودبه‌خودی و غیر خودبه‌خودی کاهش یافته، اما در بیان سطح APJ تغییری رخ نداده است (۲۰). یکی از دلایل تنظیم کاهشی اپلین قبل از لیبر می‌تواند به علت نقش ضدالتهابی آن باشد که مهار اپلین با افزایش قابل توجه سایتوکین‌های پیش‌التهابی و اینترلوکین ۶ و ۸ از سلول‌های آمیون اولیه همراه بوده است. همچنین جداسازی اپلین از سلول‌های آمیون اولیه با افزایش قابل توجه بیان mRNA سیکلواکسیژناز و آزادسازی پروستاگلاندین (E2, F2a) همراه بوده است (۲۲). همچنین بر اساس مطالعه هاین و همکاران (۲۰۰۹) نقش ضدالتهابی اپلین پیش از لیبر نیز بیان شده است. شواهد به‌دست آمده از حفره آمیونوتیک، میومتر، سرویکس و غشای کوریوآمیونوتیک در زمان زایمان از این ایده که زایمان یک روند التهابی است، پشتیبانی می‌کنند (۲۳). در پایان بارداری و در طی زایمان واژینال، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 و TNF- $\alpha$ ) و کموکین افزایش می‌یابد (۲۴، ۲۵). مطالعه هاباتا و همکاران (۱۹۹۹) نشان داد که اپلین به‌طور نسبی تولید سایتوکین را به‌واسطه سلول‌های طحال در موش سرکوب می‌کند که این عمل نقش اپلین در فرآیند تنظیم التهاب را بیان می‌کند (۲۶) که یافته‌های فوق تأیید کننده نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. با توجه به پژوهش‌های فوق، زایمان یک فرآیند التهابی همراه با استرس اکسیداتیو و نیازمند انقباض‌های مؤثر می‌باشد، بنابراین اپلین با فرآیند زایمان مرتبط است. با توجه به نقش ضدالتهابی، ضداسترسی و ضد انقباضی اپلین، انتظار می‌رفت اپلین-۳۶ مادر در ۲۴ ساعت اول بعد از زایمان نسبت به اپلین-۳۶ سه ماهه سوم در زایمان طبیعی کاهش معنی‌داری داشته باشد که در مطالعه حاضر نیز کاهش معنی‌داری در میزان سطح اپلین خون مشاهده شد. در واقع این کاهش میزان هورمون، جهت آماده کردن بستر مناسب برای شروع و ادامه سیر زایمان طبیعی به‌عنوان پدیده التهابی و استرسی ضروری می‌باشد، اما با این حال نیاز به تحقیق و پژوهش بیشتری در این زمینه می‌باشد.

بر اساس مطالعات قبلی، اپلین دریافت غذا را کاهش می‌دهد، بنابراین این هورمون به‌عنوان یک هورمون ضدچاقی شناخته شده است که وزن را کاهش می‌دهد (۲۷، ۲۸). در مطالعه حاضر سطح سرمی اپلین-۳۶ بعد از زایمان سزارین، ارتباط منفی و معناداری با شاخص توده بدنی هنگام زایمان، شاخص توده بدنی و دور کمر در پیگیری بعد از زایمان داشت. همچنین سطح سرمی اپلین-۳۶ اندازه‌گیری شده در سه ماهه سوم بارداری ارتباط منفی و معناداری با شاخص توده بدنی هنگام زایمان داشت. اپلین-۳۶ ارتباط معناداری با شاخص‌های آنتروپومتریک در گروه زایمان طبیعی نداشت. هیچ مطالعه‌ای تاکنون به بررسی تغییرات ارتباط اپلین-۳۶ بعد از زایمان و ارتباط آن با شاخص‌های آنتروپومتریک مادر نپرداخته است، ولی مطالعات انجام شده بر روی جمعیت غیرباردار در ادامه بیان می‌شود. در مطالعه هینونن و همکاران (۲۰۰۵) سطح پلاسمایی اپلین در افراد چاق نسبت به افراد با وزن نرمال بالاتر بود و ارتباط مثبتی با شاخص توده بدنی داشت و سطح این هورمون در افراد با وزن پایین‌تر، به‌طور قابل توجهی کمتر بود (۲۹). در مطالعه کاستان لارل و همکاران (۲۰۰۸) کاهش وزن و رژیم کم‌کالری باعث کاهش سطح پلاسمایی و کاهش بیان اپلین در بافت چربی زنان چاق شده بود و کاهش بیان اپلین در بافت چربی به کاهش میزان گردش خون اپلین کمک کرده بود (۳۰). در مطالعه هینونن و همکاران (۲۰۰۹) تغییر معناداری در سطح اپلین افراد چاق مبتلا به سندرم متابولیک بعد از کاهش وزن به‌دنبال ۸ هفته رژیم کم‌کالری رخ نداد (۳۱). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۰۶) سطوح اپلین پلاسمای ناشتا با HOMA-IR، شاخص توده بدنی و انسولین ناشتا همبستگی مثبتی داشتند. همچنین تجزیه و تحلیل رگرسیون چندگانه نشان داد که HOMA-IR و شاخص توده بدنی، فاکتورهای مستقل تأثیرگذار بر سطوح اپلین پلازما هستند (۳۲). در مطالعه باچر و همکاران (۲۰۰۵) بیان اپلین در مرحله تمایز چربی افزایش یافته بود. مقایسه چهار مدل مختلف چاقی در موش‌ها نشان داد که هر دو بیان اپلین در سلول‌های چربی و سطوح پلاسمایی اپلین در تمامی چاقی‌های

افزایش سیری می‌شود. اپلین می‌تواند سیگنالینگ CCK را بعد از خوردن غذا تعدیل کند (۱۱، ۳۷). نشان داده شده است که بیان اپلین در طول آدیپوژنز افزایش می‌یابد. چاقی با افزایش هیپوکسی در بافت چربی و افزایش بیان فاکتور رونویسی، عامل القاء کننده هیپوکسی یک آلفا (HIF-1a) که در التهاب مزمن در بافت چربی نقش دارد، ارتباط دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که هیپوکسی، بیان و ترشح اپلین توسط آدیپوسیت‌های انسان و موش را تحریک می‌کند. علاوه بر این نشان داده شده است که القای اپلین تحت شرایط هیپوکسی با اتصال HIF-1 به ژن اپلین رخ می‌دهد؛ چراکه اپلین در آنژیوژنز نقش دارد که برای گسترش بافت چربی ضروری است. سیستم Apelin/APJ که در عملکردهای متعدد فیزیولوژیک نظیر آنژیوژنز، هموستاز مایع و تنظیم سوخت‌وساز انرژی نقش دارد (۳۸)، در زمینه پاتولوژی‌های مختلف مانند دیابت و عوارض آن دخالت دارد. شواهد افزایش یافته نشان می‌دهد که اپلین حساسیت انسولین را تنظیم می‌کند، استفاده از گلوکز را افزایش می‌دهد و آدیپوژنز قهوه‌ای را در بافت‌های مختلف مرتبط با دیابت افزایش می‌دهد. علاوه بر این، اپلین در تنظیم عوارض دیابت از طریق اتصال به گیرنده APJ دخالت دارد (۳۶). در مطالعه حاضر شاخص توده بدنی با سطح اپلین-۳۶ اندازه‌گیری شده بعد از زایمان ارتباط منفی و معکوسی داشت. با توجه به مطالعات ذکر شده و نقش اپلین در چاقی و همچنین نتایج به‌دست آمده در در گروه زایمان سزارین در ارتباط با رابطه اپلین و شاخص توده بدنی می‌توان اهمیت نقش اپلین در چاقی بعد سزارین را ذکر کرد. اگرچه به‌طور کلی نتایج مطالعه حاضر با داده‌های قبلی در زنان غیرباردار همخوانی نداشت و از آنجایی که شاخص‌های آنترپومتریکی قبل و بعد از زایمان بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت، به‌نظر می‌رسد ناشی از وضعیت متابولیکی متفاوت بعد از زایمان طبیعی و سزارین باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ارتباط بین اپلین-۳۶ و شاخص توده بدنی در شرایط فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک همیشه در جهت یکسان نیست. مطالعه حاضر داده‌های مفیدی از رابطه بین سطح سرمی اپلین-

مرتبط با هیپرانسولینمی افزایش یافته و به وضوح نشان می‌دهد که چاقی یا تغذیه با چربی زیاد، عامل اصلی افزایش بیان اپلین نیست. در افراد چاق، هر دو اپلین پلاسما و سطح انسولین به‌طور قابل توجهی بالاتر بود که این امر نشان می‌دهد که تنظیم اپلین توسط انسولین می‌تواند غلظت خونی اپلین را تحت تأثیر قرار دهد (۳۳). حضور اپلین و گیرنده آن (APJ) در هیپوتالاموس، نشان‌دهنده نقش بالقوه این هورمون در کنترل و آزادسازی هورمون‌های هیپوفیزی تأثیرگذار در تعادل آب و مایعات بدن، تعادل انرژی و رفتار آشامیدن و مصرف غذا می‌باشد (۳۴). در واقع می‌توان محور آدیپوسیت-هیپوتالامیک را همچنان که در تنظیم لپتین مؤثر است، برای تنظیم اپلین نیز مؤثر فرض کرد. اپلین توسط بافت چربی بیان و ترشح می‌شود. در چاقی و بیماری متابولیک مرتبط با آن، سطح اپلین افزایش می‌یابد. درمان مزمن با اپلین، میزان بافت چربی را کاهش می‌دهد. اپلین به‌عنوان یک هدف درمانی امیدوار کننده در درمان چاقی و بیماری‌های متابولیک می‌تواند استفاده شود (۳۵). مکانیسم‌های احتمالی که به واسطه آن اپلین را در کاهش چاقی دخیل می‌دانند شامل: مهار تمایز آدیپوسیت سفید، لیپولیز و افزایش تمایز آدیپوسیت‌های قهوه‌ای از طریق مسیره‌های سیگنالینگ PI3K / Akt و AMPK می‌باشند (۲۸، ۳۶). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بافت چربی قهوه‌ای در افراد بالغ وجود دارد و با شاخص توده بدنی و توده چربی احشایی همبستگی معکوس دارد. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش مقدار بافت چربی قهوه‌ای با کاهش وزن در افراد چاق همراه است و افزایش میزان سلول‌های چربی قهوه‌ای سبب افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن و چاقی ناشی از رژیم غذایی می‌شود. بافت چربی قهوه‌ای همچنین هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. از این رو، تحریک تشکیل چربی قهوه‌ای می‌تواند راهی جدید برای مبارزه با چاقی و اختلالات متابولیکی باشد (۳۶). همچنین اپلین ممکن است به‌عنوان فاکتور آزاد کننده CCK درون مجرای عمل کند. زمانی که CCK با گیرنده خود (CCKR1) بر روی فیبرهای واگ آن منطقه باند می‌گردد، موجب کاهش تخلیه معده و



این حال، به دلیل عدم انجام مطالعات مشابه، مکانیسم این ارتباط ناشناخته است. با توجه به اهمیت و نقش این هورمون در متابولیسم و همچنین نقش آن در سندرم متابولیک و عدم وجود مطالعه کافی در زمینه اهمیت این هورمون در زایمان طبیعی و سزارین و بررسی ارتباط این هورمون با تغییرات متابولیکی بعد از زایمان، مطالعه‌ای در راستای این پژوهش با طول دوره پیگیری طولانی‌تر بر روی مادران و فرزندان نشان پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پرسنل محترم درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان مهدیه تهران؛ پرسنل محترم آزمایشگاه پژوهش‌گده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی؛ همکاری معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و تمامی مادران عزیزی که در این طرح به صورت داوطلبانه حضور یافتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

۳۶ و شاخص‌های آنتروپومتریک ۲۴-۱۸ ماه بعد از زایمان مادر ارائه کرد. با این حال، مطالعه حاضر چند محدودیت داشت. به منظور پشتیبانی از نتایج مطالعه بهتر بود که غلظت پلاسمایی اپلین-۳۶ در فواصل مکرر بعد از زایمان و ۲۴-۱۸ ماه بعد از زایمان ارزیابی و ارتباط آن با آنتروپومتریک مادران بررسی شود که در مطالعه حاضر امکان انجام این کار نبود. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه، پیگیری کوتاه‌مدت مادران بود، لذا پیگیری بلندمدت مادران با حجم نمونه بیشتر پیشنهاد می‌شود.

### نتیجه‌گیری

سطح سرمی اپلین با نوع زایمان ارتباط معناداری دارد. همچنین در مادران سزارین شده، اپلین پلازما ارتباط منفی و معناداری با وزن، شاخص توده بدنی و دور کمر ۱۸ ماه بعد از زایمان دارد. احتمالاً اپلین را می‌توان به عنوان شاخص پیشگویی‌کننده شاخص توده بدنی بعد از زایمان در نظر گرفت. با

### منابع

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016; 22(7 Suppl):s176-85.
2. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36(7):461-70.
3. Saber A, Tehranian N, Pourali RS, Esmailzade MS. Role of Visfatin in Fertility and Reproduction: A Review Study. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2019; 25(6): 829-44.
4. Mashhad Taraqi AS, Tehranian N, Roudbaneh SP, Esmailzadeh MS, Kazemnejad A, Aghoozi MF, et al. Visfatin as a predictor for growth of fetus and infant. *Turk J Obstet Gynecol* 2018; 15(2):80-86.
5. Saber A, Tehranian N, Esmailzade MS, Pourali Roudbaneh S. Relationship between Serum visfatin with anthropometric indices and maternal gestational weight gain. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(5):43-51.
6. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulinsensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(30):10610-5.
7. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251(2):471-6.
8. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74(1):34-41.
9. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275(28):21061-7.
10. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1538(2-3):162-71.
11. Sinen O, BÜLBÜL M, İzgüt-Uysal N. Peripheral Apelin Inhibits Gastrointestinal Motor Functions via CCK-dependent Pathway. *The FASEB Journal* 2016 Apr;30(1\_supplement): pp.lb692-lb692.
12. Tasci I, Dogru T, Naharci I, Erdem G, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(7):428-32.

13. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005; 132(1-3):27-32.
14. Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, Lee B, Yi Y, Choe W, et al. An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 1998; 72(10):7934-40.
15. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3):347-55.
16. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Front Physiol* 2018; 9:557.
17. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Signal* 2005; 17(4):415-26.
18. Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368(3):815-9.
19. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes* 2011; 3(3):225-31.
20. Hehir MP, Morrison JJ. The adipokine apelin and human uterine contractility. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4):359.e1-5.
21. Azais H, Leroy A, Ghesquiere L, Deruelle P, Hanssens S. Effects of adipokines and obesity on uterine contractility. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017; 34:59-66.
22. Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, Qian H, Tang SL, Zhang DW, et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta* 2014; 428:1-8.
23. Houben ML, Nikkels PG, van Bleek GM, Visser GH, Rovers MM, Kessel H, et al. The association between intrauterine inflammation and spontaneous vaginal delivery at term: a cross-sectional study. *PLoS One* 2009; 4(8):e6572.
24. Unal ER, Cierny JT, Roedner C, Newman R, Goetzl L. Maternal inflammation in spontaneous term labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3):223.e1-5.
25. Neal JL, Lamp JM, Lowe NK, Gillespie SL, Sinnott LT, McCarthy DO. Differences in inflammatory markers between nulliparous women admitted to hospitals in preactive vs active labor. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(1):68.e1-68.e8.
26. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452(1):25-35.
27. Sunter D, Hewson AK, and Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 353(1):1-4.
28. Than A, Cheng Y, Foh LC, Leow MK, Lim SC, Chuah YJ, et al. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 362(1-2):227-41.
29. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130(1-2):7-13.
30. Castan-Laurell I, Vítková M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(6):905-10.
31. Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S, et al. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9):626-33.
32. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(10):544-8.
33. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4):1764-71.
34. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291(5):1208-12.
35. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?. *Med Sci Monit* 2006; 12(6):RA112-119.
36. Than A, He HL, Chua SH, Xu D, Sun L, Leow MK, et al. Apelin enhances brown adipogenesis and browning of white adipocytes. *J Biol Chem* 2015; 290(23):14679-91.
37. Schwartz GJ, Moran TH. CCK elicits and modulates vagal afferent activity arising from gastric and duodenal sites. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713:121-8.
38. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 $\alpha$  activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300(5):E877-85.