

Fetal Gelişim ve Büyümede Apelinin Rolü

The Role of Apelin in Fetal Development and Growth

Nevin Tüten¹, Koray Gök², Mine Kucur³, Abdullah Serdar Açıkgoz⁴,
Abdullah Tüten⁴, Mahmut Öncül⁴

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı

⁴ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nevin Tüten

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

T: +90 535 897 29 52 E-mail: drnevinylimaz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 26.07.2021

Orcid :

Nevin Tüten <https://orcid.org/0000-0001-8609-4770>

Koray Gök <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>

Mine Kucur <https://orcid.org/0000-0002-6579-1996>

Abdullah Serdar Açıkgoz <https://orcid.org/0000-0001-9355-7753>

Abdullah Tüten <https://orcid.org/0000-0002-8495-6426>

Mahmut Öncül <https://orcid.org/0000-0002-9634-3651>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(4):850-856) DOI: 10.31832/smj.946425

Öz

Amaç	Umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyinin yenidoğanın doğum ağırlığı ve insülin direnci üzerinde etkisini belirlemektir.
Yöntem ve Gereçler	Benzer vücut kitle indeksine (VKI) sahip, gestasyonel diyabeti bulunmayan annelerin gebelik haftasına göre büyük (GHB) ve gebelik haftasına uyumlu (GHU) yenidoğanlarından umbilikal kordon kanı alındı. İşlem sonrası umbilikal kordon kanı serumunda glukoz, insülin ve apelin düzeyi ölçüldü. Sonuçlarla HOMA-IR hesaplandı. Gruplar arasında demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı.
Bulgular	Umbilikal kordon kanı serum glukoz düzeyi açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak, umbilikal kordon kanı serum insülin ve apelin düzeyi yüksek saptandı (GHB ve GHU grubunda sırasıyla, $11,7 \pm 3,1$ mIU/L, $6,8 \pm 1,1$ mIU/L, $p:0,001$, $10,4 \pm 4,2$ ng/ml, $7,8 \pm 1,7$ ng/ml, $p:0,011$). HOMA-IR değeri GHB grubunda daha yüksek hesaplandı (sırasıyla $3,0 \pm 1,2$, $1,7 \pm 0,6$, $p:0,001$). Umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyi ile doğum ağırlığı ($r = 0,399$, $p = 0,006$), umbilikal kordon kanı serum insülin düzeyi ($r:0,873$, $p:0,001$) ve HOMA- IR değeri ($r: 0,938$, $p:0,001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanırken umbilikal kordon kanı serum glukoz düzeyiyle herhangi bir korelasyon saptanmadı.
Sonuç	GHB grubunda umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu düzeyin yenidoğanın doğum ağırlığı ve insülin direnciyle pozitif korele olduğu belirlendi.
Anahtar Kelimeler	Apelin; doğum ağırlığı; insülin düzeyi; HOMA-IR

Abstract

Introduction	To determine the effect of umbilical cord blood serum apelin level on newborn birth weight and insulin resistance.
Materials and Methods	Umbilical cord blood was obtained from newborns who were large for gestational age (LGA) and appropriate for gestational age (AGA) of mothers who had similar body mass index (BMI) and did not have gestational diabetes. Glucose, insulin and apelin levels were measured in umbilical cord blood serum after the procedure. HOMA-IR was calculated with the results. Demographic, clinical and laboratory results were compared between the groups.
Results	There was no difference between the groups in terms of umbilical cord blood serum glucose level. However, umbilical cord blood serum insulin and apelin levels were found to be high (In LGA and AGA groups, respectively 11.7 ± 3.1 mIU/L, 6.8 ± 1.1 mIU/L, $p:0.001$, 10.4 ± 4.2 ng/L, 7.8 ± 1.7 ng/ml, $p:0.011$). The HOMA-IR value was higher in the LGA group (3.0 ± 1.2 , 1.7 ± 0.6 , $p:0.001$, respectively). While a statistically significant positive correlation was found between umbilical cord blood serum apelin level and birth weight ($r = 0.399$, $p = 0.006$), umbilical cord blood serum insulin level ($r:0.873$, $p:0.001$) and HOMA-IR value ($r: 0.938$, $p:0.001$), it was not determined by umbilical cord blood serum glucose level.
Conclusion	Umbilical cord blood serum apelin level was found to be high in the LGA group. This level was found to be positively correlated with newborn birth weight and insulin resistance.
Keywords	Apelin; birth weight; insulin level; HOMA-IR

GİRİŞ

Gebelik haftasına göre büyük (GHB) yenidoğanların sıklığı dünyada gittikçe artmaktadır.¹⁻³ Bu yenidoğanların kısa ve uzun vadeli komplikasyonlar açısından risk altında olduğu bilinmektedir.⁴ Kısa vadeli komplikasyonlar arasında doğumda omuz distosisi, yenidoğan döneminde hipoglisemi, hiperbillürubinemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hastanede kalış süresinin uzaması sayılabilirken, uzun vadeli komplikasyonlar arasında kalıcı brakial plexus felci ve diyabetes mellitus gelişimi sayılabilir.⁵⁻⁷

Fetüsün büyümesinde fetüsün genetik potansiyeli esas belirleyici olmasına rağmen anne, fetüs ve plasentaya ait birçok başka faktör de etkilidir.^{8,9} Doğum ağırlığının yenidoğanın yağ dokusu düzeyiyle yakın ilişkili olduğu bilinmektedir.¹⁰ Yağ dokusunun önceden sessiz bir organ olduğu düşünülmekteydi. Şimdiyse, ürettiği adipokin denilen moleküller sayesinde glikoz ve lipid metabolizmasında rol oynadığı, fetüsün büyümesini ve doğum ağırlığını etkilediği gösterilmiştir.¹¹ Bu adipokinlerden leptin ve adiponektinin yüksek düzeyleri fetüsün kan dolaşımında tespit edilmiştir.¹² Yeni tanımlanan adipokinlerden olan apelin ve onun G proteine bağlı reseptörünün (APJ) hem glukoz alımını hem de insülin duyarlılığını artırarak insanlarda glukoz metabolizmasını düzenlediği bilinmektedir.¹³ Fetüs büyümesinde diğer adipokinler gibi apelin düzeyi de önemli olabilir, ancak GHB'li yenidoğanlarda umbilikal kordon kanında apelin düzeyini değerlendiren yeterli çalışma yoktur. İlk defa bu çalışmada, diyabetik olmayan annelerin gebelik haftasına göre büyük (GHB) ve gebelik haftasıyla uyumlu (GHU) yenidoğanlarında umbilikal kordon kanı apelin düzeyleri karşılaştırılarak bu adipokininin fetal büyümedeki rolü değerlendirilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu vaka-kontrol çalışması, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ekim 2012- Ocak 2014 tarihleri arasında doğum yapan 72 tekiz gebe ile gerçekleştirildi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Etik Kurulundan gerekli onay alındı (tarih: 04.09.2012, sayı:29099). Bütün katılımcılar bilgilendirildi, yazılı onamları alındı.

Bu çalışmadaki fetüsler 36 tane Gebelik haftasına göre büyük (GHB) ve 36 tane gebelik haftasıyla uyumlu (GHU) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplardaki annelerin benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip olmasına dikkat edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-40 yaş arası olup 39-41. gebelik haftaları arasında doğum yapan gebeler
2. 24-28. gebelik haftaları arası normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları olan gebeler olarak,

çalışma harici tutulma kriterleri:

1. herhangi bir maternal sistemik hastalık varlığı olan gebeler,
2. pregestasyonel diyabetli gebeler,
3. gestasyonel diyabetli gebeler,
4. Preeklampsili gebeler,
5. genetik ve yapısal anomalili fetüslü gebeler,
6. kan şekeri düzeyini değiştiren herhangi bir ilacın kullanımını olan gebeler olarak kabul edildi.

Anne ve yenidoğana ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Bu çerçevede anne yaşı, anne boyu, anne kilosu, gravida, parite, sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncı, fetal umbilikal arter dopler bulguları (pulsalite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI)), doğumdaki gebelik haftası ve doğum ağırlığı kaydedildi.

Doğumdaki gebelik haftası, son adet tarihi (SAT)'ne göre hesaplandı. Bütün gebelerin SAT'ı ilk trimester ultrasonografi taramasındaki baş-popo uzunluğu ile doğrulandı. Annenin VKİ, ağırlığın (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. Doğumdan hemen sonra bebeğin doğum ağırlığı ölçüldü. GHB, gebelik haftasına göre 90. persantilin üzerindeki doğum ağırlığı olarak tanımlandı. GHU, gebelik haftasına göre 10-90 persantil arasındaki doğum ağırlığı olarak tanımlandı.

Glukoz, insülin ve apelin düzeyi değerlendirmesi için umbilikal kordon kan örneği sezaryen veya spontan vajinal doğumdan hemen sonra alındı. Bütün örnekler laboratuvara 30 dakika içinde teslim edildi, santrifüje tabi tutuldu (2500 g, 4 ° C'de 10 dakika) ve elde edilen serumlar test edilene kadar -80 °C'de saklandı.

Umbilikal kordon kanı serum glikoz düzeyi ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak enzymatic colorimetric assay yöntemiyle, umbilikal kordon kanı serum insülin düzeyi competitive chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemiyle ölçüldü. Test-içi ve testler-arası CV, glikoz için %3,4 ve 3, insülin için %5,7 ve 4,3 idi. Elde edilen değerler kullanılarak HOMA-IR değeri hesaplandı. HOMA-IR ölçümünde, açlık insülini (mikroU /L) x açlık glikozu (nmol/L) /22,5 formülü kullanıldı.

Apelin seviyesi, human apelin ELISA kiti (Phoenix Pharmaceuticals INC, Burlingame, CA; Cat no. EK-05715, minimum saptama seviyesi 20 pg / mL) kullanılarak ölçüldü. Tahliller, üreticinin talimatlarına uygun gerçekleştirildi. Test-içi ve testler-arası CV sırasıyla %3,6-8,1 ve %5,3-8,9 idi.

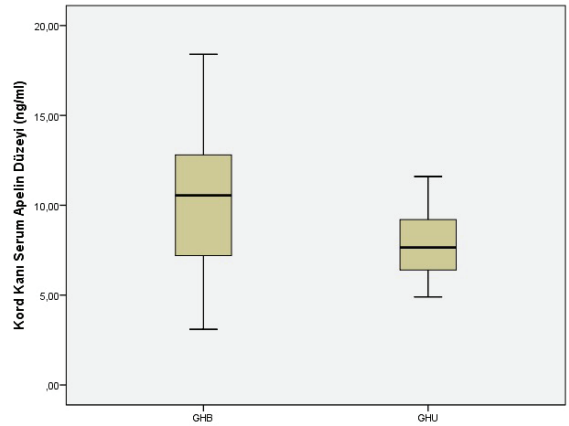
İstatistiksel analizde SPSS version 20.0 (Chicago, IL) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Independent Student t testi, göstermeyenlerde Mann-Whitney -U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. Değişkenler, ortalama \pm standart sapma (SD) ya da n/N, % ile ifade edildi. Apelin ile diğer parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmede Pearson correlation testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

GHB ve GHU gruplarındaki annelerin ve yenidoğanların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de gösterildi. Anne yaşı, VKİ, gravida, parite, umbilikal arter PI ve

RI değerleri, doğum haftası, 1. ve 5. dk Apgar skorları açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Diyastolik arteriyel kan basıncı (DKB) değeri ortalaması açısından gruplar arasında fark saptanmadı, ancak sistolik arteriyel kan basıncı (SKB) değeri ortalaması GHB grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla, 68,7 \pm 5,3 mmhg, 70,0 \pm 8,3mmhg, $p:0,540$; 116,6 \pm 8,6mmhg, 110,0 \pm 8,3mmhg, $p:0,009$). Bu yüksek SKB değeri ortalaması, erişkin insanlar için kabul edilen anormal SKB eşik değerinin (<140mmhg) altındaydı. GHB grubunda doğumların çoğu (%75'i) sezaryen doğumla gerçekleşirken, GHU grubundaki doğumların çoğu (%91,7) vajinal doğumla gerçekleşti. Doğum ağırlığı GHB grubunda daha fazlaydı (sırasıyla, 4168 \pm 194 gr, 3083 \pm 126 gr, $p:0,001$).

Umbilikal kordon kanı serum glukoz düzeyi açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak, umbilikal kordon kanı serum insülin ve apelin düzeyi GHB grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla, 11,7 \pm 3,1 mIU/L, 6,8 \pm 1,1 mIU/L, $p:0,001$, 10,4 \pm 4,2 ng/ml, 7,8 \pm 1,7 ng/ml, $p:0,011$). HOMA-IR değeri GHB grubunda daha yüksek hesaplandı (sırasıyla 3,0 \pm 1,2, 1,7 \pm 0,6, $p:0,001$) (Tablo 1, Şekil 1).



Şekil 1: GHB ve GHU Grubunda Kord Kanı Serum Apelin Düzeyleri

GHB: Gebelik haftasına göre büyük, GHU: Gebelik haftasıyla uyumlu

Tablo 1. Gebelik haftasına göre büyük (GHB) ve gebelik haftasıyla uyumlu (GHU) yenidoğanlar ve annelerinin demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları

Değişkenler	GHB(n:36)	GHU(n:36)	p
Yaş (yıl, ort±ss)	29,0±5,4	31,3±3,7	0,102
VKİ (kg/m ² , ort±ss)	28,2±1,4	27,9±0,7	0,418
SKB (mmhg, ort±ss)	116,6±8,6	110,0±8,3	0,009*
DKB (mmhg, ort±ss)	68,7±5,3	70,0±8,3	0,540
Gravide(ort±ss)	2,2±1,0	2,6±0,9	0,116
Parite(ort±ss)	0,8±0,9	0,7±0,9	0,552
Umbilikal arter dopler PI (ort±ss)	0,7±0,1	0,6±0,1	0,116
Umbilikal arter dopler RI (ort±ss)	0,5±0,1	0,5±0,0	0,390
Doğum haftası (ort±ss)	39,5±1,2	39,3±0,4	0,461
Sezaryen doğum (n/N, %)	27/36,%75	3/36,%8,3	0,001*
Doğum ağırlığı (gr, ort±ss)	4168±194	3083±126	0,001*
1.dk Apgar skoru (ort±ss)	7,5±0,9	7,6±0,5	0,546
5.dk Apgar skoru (ort±ss)	8,5±0,8	8,6±0,5	0,657
Umbilikal kordon kanı serum glukozu (mg/dl, ort±ss)	62,1±9,6	64,0±6,2	0,738
Umbilikal kordon kanı serum insülin düzeyi (mIU/L, ort±ss)	11,7±3,1	6,8±1,1	0,001*
HOMA-IR (ort±ss)	3,0±1,2	1,7±0,6	0,001*
Kord kanı serum ape-lin düzeyi (ng/ml, ort±ss)	10,4±4,2	7,8±1,7	0,011*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SAKB: Sistolik Arteriyel Kan Basıncı, DAKB: Diyastolik Arteriyel Kan Basıncı, PI: Pulsatilite İndeksi, RI: Rezistans İndeksi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
*p<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı

Umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyi ile doğum ağırlığı (r = 0.399, p = 0.006), umbilikal kordon kanı serum insülin düzeyi (r:0,873, p:0,001) ve HOMA- IR değeri (r: 0,938, p:0,001) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanırken umbilikal kordon kanı serum glukoz düzeyiyle arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Serum apelin düzeylerinin çeşitli parametreler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
Doğum ağırlığı(gr)	0,399	0,006*
Açlık glukozu(mg/dl)	-0,108	0,492
Açlık insülini(mIU/L)	0,873	0,001*
HOMA-IR	0,938	0,001*

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
*p<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı

TARTIŞMA

Bu çalışmada şu sonuçlara erişilmiştir: GHB grubunda umbilikal kordon kanı serum insülin düzeyi ile apelin düzeyi GHU grubuna göre daha yüksek saptanmış, HOMA-IR değeri daha yüksek hesaplanmıştır. Umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyi ile azalan sırayla HOMA-IR değeri, umbilikal kordon kanı serum insülin düzeyi ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çeşitli gebelik komplikasyonlarında apelin düzeyini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu preeklampitik ve gestasyonel diyabetik gebelerle yapılmıştır. Bu gebelerde apelin düzeyi plasentada ve anne serumunda değerlendirilmiştir.¹⁴

Apelinin damar tonusu kontrolü üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.¹⁵ Bundan hareketle, yeterli örnek büyüklüğüne sahip ve kontrol grubuyla iyi eşleştirilmiş preeklampitik gebelerin plasentalarında yapılan çalışmalarda, apelin ve APJ ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Bu çalışmalar preeklampitik gebelerde plasentada apelin üretiminin azaldığını gösterse de preeklampitik gebelerin serumunda yapılan çalışmalar apelin düzeyinin arttığını göstermiştir.¹⁸⁻²⁰ Bu artış, bu gebelerdeki hipertansiyonun üstesinden gelmeye dönük çabanın sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Yetişkinlerde apelin-APJ sisteminin, insülin duyarlılığını arttırarak hücre içine glukoz alımını kolaylaştırdığı gösterilmiştir.^{13,21-24} Beklenenin aksine obez ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM)'lu kişilerde dolaşımdaki apelin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir.²⁵⁻²⁷ Bu hastalardaki artıştan, glukoz ve enerji metabolizmasındaki sorunların apelin metabolizmasını değiştirmesi sorumlu tutulmuştur. Glukoz metabolizmasındaki rolünden dolayı gestasyonel diyabetli gebelerde serum apelin düzeyini ölçen birçok çalışma yapılmıştır. Ancak, bu çalışmaların çoğunda gestasyonel diyabetli gebelerde kontrol grubuna göre serum apelin düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır.²⁸⁻³⁰ Bu çalışmaların ikisinde anne serumu dışında umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyi de ölçülmüş ve fark saptan-

mamıştır.^{29,30} Gestasyonel diyabetli gebelerde, obez ve Tip 2 DM'lu kişilere göre farklı bu beklenmeyen sonuçlar, bu gebelerde etkili ama tespit edilemeyen çeşitli faktörlerin varlığıyla açıklanmıştır.³¹

Apelin-APJ sisteminin fetal organ olgunlaşması ve enerji dengesinin sağlanmasında rolünü işaret eden kanıtlar artmaktadır. Bunlardan biri olan Wang ve ark.nın çalışmasında, fetal ve yenidoğan dönemindeki ratların mide-lerinde, erişkinlere göre daha yüksek apelin ekspresyonu tespit edilmiştir.³² Diğerinde, yetersiz beslenen annelerin ratlarında fetal apelin düzeyinin azaldığı, bu ratlara fetal dönemde verilen düşük doz apelinin insülin bağımsız akciğer ve kas dokusunda hücre içine glukoz girişini arttırdığı, yüksek dozlarda ise fetal hiperinsülinemiyi azaltıp, hiperglisemiyi tetiklediği gösterilmiştir. Yüksek doz apelinin fetal hiperinsülinemiyi önlediği düşünülmüştür.³³

Çekmez ve ark.nın yaptıkları çalışmada GHB'li yenidoğanlarda umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyi GHU'lu yenidoğanlara göre yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik diyabetik anne bebeklerinde daha belirgin saptanmış ve kord kanı serum apelin düzeyi azalan sırayla insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ve doğum ağırlığıyla pozitif olarak korele bulunmuştur.³ Bu çalışmada, kord kanı serum apelin düzeyinin ölçülen diğer adipokinlerle birlikte, insülin direnci ve doğum ağırlığı üzerinde etkili olduğu kararına varılmıştır. Bizim çalışmamızın gebelik diyabeti bulunmayan ve benzer VKİ'ne sahip gebelerde yapılması, yenidoğanın doğum ağırlığı ve insülin direnci üzerinde umbilikal kordon kanı apelin düzeyinin önemini daha belirgin hale getirmektedir.

Bu çalışmanın güçlü tarafı olarak, örnek seçiminin iyi yapılması sayılabilir. Ancak, umbilikal kordon kanı serum apelin düzeyine ek olarak anne serumu ve plasentada ölçümün yapılmamış olması eksiklik olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada ilk defa, diyabetik olmayan benzer VKİ sahip gebelerin GHB'li yenidoğanlarında umbilikal kordon kanı

serum apelin düzeyi ve insülin direnci değerlendirilmiştir. Bu yenidoğanlarda bu parametreler yüksek bulunmuştur. Umbilikal kordon kanı apelin düzeyinin yenidoğan insülin direncini ve doğum ağırlığını belirlemede etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarını doğrulamak için daha büyük ve daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

References

1. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson JM, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Morris JM, et al. Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990–2005. *Medical Journal of Australia* 2009;190:312-5.
2. Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *The Journal of pediatrics* 2002; 141:538-42.
3. Lu Y, Zhang J, Lu X, Xi W, Li Z. Secular trends of macrosomia in southeast China, 1994–2005. *BMC public health* 2011;11:818.
4. Khambalia AZ, Algert CS, Bowen JR, Collie RJ, Roberts CL. Long-term outcomes for large for gestational age infants born at term. *Journal of paediatrics and child health* 2017;53:876-81.
5. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, Kalter A, Weisz B, Achiron R, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2012;91:844-9.
6. Smith NC, Rowan P, Benson LJ, Ezaki M, Carter PR. Neonatal brachial plexus palsy: outcome of absent biceps function at three months of age. *JBJS* 2004;86:2163-70.
7. Algert C, McElduff A, Morris J, Roberts C. Perinatal risk factors for early onset of type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. *Diabetic medicine* 2009;26:1193-7.
8. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjærven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *American journal of epidemiology* 2007;165:734-41.
9. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BIOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107:375-81.
10. Moyer-Mileur LJ, Slater H, Thomson JA, Mihalopoulos N, Byrne J, Varner MW. Newborn adiposity measured by plethysmography is not predicted by late gestation two-dimensional ultrasound measures of fetal growth. *J Nutr.* 2009;139:1772–1778.
11. Dessi A, Pravettoni C, Cesare Marincola F, Schirru A, Fanos V. The biomarkers of fetal growth in intrauterine growth retardation and large for gestational age cases: from adipocytokines to a metabolomic all-in-one tool. *Expert review of proteomics* 2015;12:309-16.
12. Kiess W, Petzold S, Topfer M, Garten A, Bluher S, Kapellen T, et al. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:135-53.
13. Waller JD, McNeill EH, Zhong F, Vervaet LS, Goldfarb AH. Plasma Apelin unchanged with acute exercise insulin sensitization. *J Sports Sci Med.* 2019;18:537–543
14. Eberlé D, Marousez L, Hanssens S, et al. Elabela and Apelin actions in healthy and pathological pregnancies. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;46:45-53. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.003
15. Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, et al. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J.* 2008;27(3):522-534. doi: 10.1038/sj.emboj.7601982
16. Furuya M, Okuda M, Usui H, et al. Expression of angiotensin II receptor-like 1 in the placentas of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(3):227-235. doi:10.1097/PGP.0b013e31823b6e71
17. Liao YM, Qiao FY. [Expression of Apelin in placentas of patients with hypertensive disorders complicating pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2007;42(6):382-5. Chinese. PMID: 17697598.
18. Inuzuka H, Nishizawa H, Inagaki A, et al. Decreased expression of apelin in placentas from severe pre-eclampsia patients. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(4):410-421. doi:10.3109/10641955.2013.813535
19. Kucur M, Tuten A, Oncul M, et al. Maternal serum apelin and YKL-40 levels in early and late-onset pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(4):467-475. doi:10.3109/10641955.2014.944709
20. Simsek Y, Celik O, Yilmaz E, et al. Serum levels of apelin, salusin-alpha and salusin-beta in normal pregnancy and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1705-1708. doi:10.3109/14767058.2011.660221
21. Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. *Front Physiol.* 2015;6:115. Published 2015 Apr 10. doi:10.3389/fphys.2015.00115
22. Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 2008;8(5):437-445. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.003
23. Akcilar R, Turgut S, Caner V, et al. The effects of apelin treatment on a rat model of type 2 diabetes. *Adv Med Sci.* 2015;60(1):94-100. doi: 10.1016/j.advms.2014.11.001
24. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Valet P, Masri B. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(Pt B):149-159. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.017
25. Wysłowska MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol.* 2018;9:557. Published 2018 May 23. doi:10.3389/fphys.2018.00557
26. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khanjari S, Haghani K, Darabi S. Elevated blood apelin levels in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:43-53. doi: 10.1016/j.diabres.2018.12.012
27. Krist J, Wieder K, Klötting N, et al. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obes Facts.* 2013;6(1):57-69. doi:10.1159/000348667
28. Telejko B, Kuzmicki M, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Plasma apelin levels and apelin/APJ mRNA expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(2):176-183. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.018
29. Oncul M, Tuten A, Erman H, Gelisgen R, Benian A, Uzun H. Maternal and cord blood apelin, resistin and visfatin levels in gestational diabetes mellitus. *Minerva Med.* 2013;104(5):527-535.
30. Cundubey C, Tayyar A. Maternal and fetal apelin levels in gestational diabetes mellitus. *Bozok Med J.* 2017;7(3): 58–66
31. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Perrea DN, Daskalakis G. Serum levels of adipokines in gestational diabetes: a systematic review. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(6):621-631. doi: 10.1007/s40618-018-0973-2. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30392100.
32. Wang G, Anini Y, Wei W, et al. Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology.* 2004;145(3):1342-1348. doi: 10.1210/en.2003-1116
33. Mayeur S, Watzte JS, Lukaszewski MA, et al. Apelin Controls Fetal and Neonatal Glucose Homeostasis and Is Altered by Maternal Undernutrition. *Diabetes.* 2016;65(3):554-560. doi:10.2337/db15-0228
34. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, Çetinkaya M, Aydinöz S, Suleymanoglu S, et al. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine* 2011; 56:387-91.