



ISSN:1306-3111  
e-Journal of New World Sciences Academy  
2009, Volume: 4, Number: 4, Article Number: 1B0014

#### **MEDICAL SCIENCES**

Received: February 2008  
Accepted: September 2009  
Series : 1B  
ISSN : 1308-7312  
© 2009 www.newwsa.com

**Gökhan Cesur**  
**Mehmet Fehmi Özgüner**  
**Kurtuluş Öngel**  
Suleyman Demirel University  
gokhancesur@hotmail.com  
Isparta-Turkey

### **GHRELİN İLE ADİPONEKTİN HORMONLARI VE BÜYÜME ÜZERİNE ETKİLERİ**

#### **ÖZET**

Ghrelın ve adiponektin gibi enerji denge regülasyonunda rol oynayan hormonlarının varlığı anne sütünün çocuğun metabolik gelişiminde çok önemli bir kaynak teşkil ettiğini göstermektedir. Yenidoğan ve bebeklik dönemindeki büyüme ve gelişmenin regülasyonunda bu hormonlar rol oynuyor olabilir ve çocuklukta ve erişkin dönemdeki enerji dengesi regülasyonunun programlanmasını etkiliyor olabilir. Bu hipotezleri doğrulamak ve değişik besinlerin hayatın ilk bir senesindeki metabolizmalarının uzun dönemli sonuçlarını daha iyi anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Sadece anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerin kilo alımlarının farklı olmasının nedeni henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Anne sütü ghrelın ve adiponektin düzeyleri ile yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki büyüme arasındaki ilişkinin araştırılması bu konuya ışık tutabilir. Yapılan çalışmaların ışığı altında anne sütündeki ghrelın ve adiponektinin anne sütü ile beslenen bebeklerin gelişiminde önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ghrelın, Adiponektin, Büyüme, Gelişme, Anne Sütü

### **GHRELIN AND ADIPONECTIN HORMONES AND THEIR EFFECTS ON GROWTH**

#### **ABSTRACT**

Hormones like ghrelın and adiponectin take place in energy regulation and they are found in mother milk. That shows the importance of mother milk in child metabolic groth. These hormones can play role in the regulation of growth up during newborn and child period. We need more studies; to make certain these hypothesis and to understand long term results of different foods during first year of life. Differences about put on weight between healthy babies who are feeded only with mother milk, is not understood clearly. Relation between ghrelın and adiponectin level and level of growth in newborn and childhood period, can explain that subject. In the light of studies, it is thought that ghrelın and adiponectin levels in mother milk play an important role in the growth of babies who are feeded by mother milk.

**Keywords:** Ghrelın, Adiponectin, Growth, Development, Breast Milk



## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Mide kaynaklı peptid hormon olan ghrelinin enerji homeostazı ve gıda alımının regülasyonunda önemli etkileri vardır. Şişmanlık veya zayıflık; enerji harcanması ve besin alımı arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişmektedir. Çok yakın zamanda ghrelin anne sütünde tanımlanmıştır. Adipoz doku sitokinlerinden olan adiponektin de, glikoz, insülin ve adiposit metabolizmasından sorumlu yeni tanımlanmış bir adipositokindir. Adiponektin de, fetal büyüme sırasında insülin, leptin ve vücut ağırlığı ile yakın ilişki gösterir.

Yenidoğan ve bebeklik dönemindeki büyüme ve gelişmenin regülasyonunda bu hormonlar rol oynuyor olabilir ve çocuklukta ve erişkin dönemdeki enerji dengesi regülasyonunun programlanmasını etkiliyor olabilir. Bu hipotezleri doğrulamak ve değişik besinlerin hayatın ilk bir senesindeki metabolizmalarının uzun dönemli sonuçlarını daha iyi anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derleme yazısı ile de; anne sütündeki ghrelin ve adiponektin düzeylerinin çocukluk dönemindeki büyüme gelişmeye etkisi açıklanmaya çalışılmıştır.

## 2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

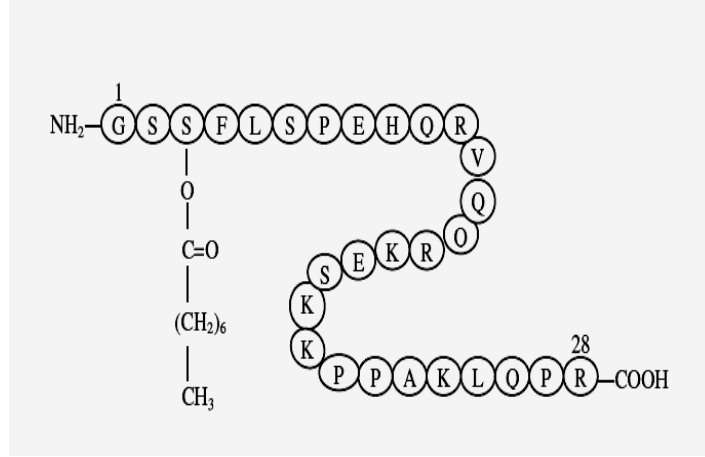
Yenidoğan ve çocukluk dönemlerindeki değişikliklerin, insan hayatının tamamında etkili olduğu açıktır. Bu dönemde beslenme ile ilgili faktörler bireyin ileri dönemlerdeki büyüme ve gelişiminde de direkt etkilidir. Anne sütünde yer alan ghrelin ve adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesinde de önemli olan; bu hormonların büyüme ve gelişmede etkili olmaları ve bu hormonlarda olabilecek olası eksikliklerin ileri yaşam evrelerini etkileyebilecek olmasıdır. Bu durum konunun önemini arttırmaktadır.

## 3. MALZEME VE YÖNTEM (MATERIAL AND METHOD)

Bu makalenin hazırlanmasında; ghrelin ve adiponektinin anne sütündeki ve büyüme, gelişme üzerindeki etkilerini araştıran makaleler kullanılmıştır. Elde edilen literatür bilgileri ghrelin ve adiponektin konu başlıkları altında anne sütü esas alınarak incelenmiştir.

## 4. BULGULAR (FINDINGS)

- **Ghrelin (Ghrelin):** Ghrelin ilk kez growth hormon salgılatıcı reseptör (GHS-R) ile ilgili yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır. Bu reseptör ilk kez 1996 yılında Howard ve ark tarafından keşfedilmiş, 1a ve 1b şeklinde iki izoformu tanımlanmış ve growth hormon (GH) salınımını stimüle ettiği belirtilmiştir [1]. 1999 yılı aralık ayında growth hormon salgılatıcı reseptör tip 1a için bir endojen ligand bulundu ve GH salgılatıcı etkisinden dolayı bu hormona hint-avrupa dil ailesine dayanarak ghrelin (*ghre* [büyümek] ve *relin* [salınma]) adı verilmiştir [2]. Ghrelin 28 aminoasitli bir peptiddir (Şekil 1). Etkinliği 3. kolundaki serin-3 üzerinden n-oktanoil asit tarafından düzenlenir [3]. Ghrelinin biyolojik aktivitesi için, serin-3'ün açılması gereklidir. Bu açılma, aktivasyon reseptörü olan GHS-R üzerinden olur [3]. Dolaşımda bu açılmı ghrelin (aktif ghrelin), deaçılmı ghrelinden (total ghrelin) daha az konsantrasyondadır [4]. Total ve aktif ghrelinin periferde yarılma ömrü sırasıyla yaklaşık 27-31 dk ve 9-13 dk dır [5].



Şekil 1. Ghrelinin moleküler yapısı  
(Figure 1. Molecular structure of ghrelin)

- **Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları (Physiologic Functions Of Ghrelin):** Ghrelinin daha önce çeşitli çalışmalarda kanıtlanmış çok fazla fizyolojik fonksiyonu vardır. Bunlar arasında ghrelinin GH salınımını stimüle etme özelliği en birinci sıradadır. Ghrelin GH salınımını hem in vitro hemde in vivo çalışmalarda stimüle etmektedir ve in vivo çalışmalarda growth hormon releasing hormondan (GHRH) daha etkili olduğu gösterilmiştir [3]. Farelerde hem iv hem de icv uygulamalar GH sekresyonunu stimüle etmekte ayrıca insanlardaki iv uygulamalar GH konsantrasyonunda yükseklığe yol açmaktadır [3]. GHRH ve ghrelin birlikte infüze edildiklerinde GH salınımı üzerinde sinerjik etki görülür [6]. Bu da her iki hormonun GH salınımını düzenlemek için birlikte hareket ettiğini göstermektedir.

Tablo 1. Ghrelinin fizyolojik etkileri  
(Table 1. Physiologic effects of ghrelin)

Ghrelinin Etkileri
GH sekresyonu ↑
ACTH ve Kortizol sekresyonu ↑
PRL sekresyonu ↑
İştah ↑
Karbonhidrat metabolizması ↑↓
Gastrik motilite ↑
Uyku ↑
Kalpte inotropik etki ↑
Vazodilatasyon ↑
Proliferatif etki ↑↓
Isı regülasyonu ↓

Bilim adamları için gıda alımı ve enerji dengesinin regülasyonunda ghrelinin rolünü keşfetmek heyecan verici olmuştur. Kemiriciler üzerinde yapılan deneylerde ghrelin infüzyonunun kilo alımını arttırdığı [7] ve iştahı açarak şişmanlığa yol açtığı bulunmuştur [8]. Aynı zamanda insanlarda da gıda alımını arttırdığı saptanmıştır.

Ghrelinin oreksijenik ve adipojenik özellikleri santral sinir sisteminin nöronları üzerindeki agouti-related peptid (AGRP) ve nöropeptid Y (NPY) ile ilişkilidir [7]. Ghrelin hipotalamustaki iştah üzerine etkilerini üç farklı mekanizmayla ortaya çıkarır. (1) Midede sentezlenen ghrelin ARC'ye kan yoluyla ulaşır, diğer



beyin bölgelerine de muhtemelen kan-beyin bariyerinden bir aktif transport sistemiyle taşınır. (2) Periferde sentezlenen ghrelin GHS-R eksprese eden vagal afferentleri uyarır. Bu afferent yollar beyin sapındaki nukleus traktus solitariusa (NTS) oradan da hipotalamusla bağlantı kurarlar. (3) Ghrelin lokal olarak hipotalamusta da üretilir, burada NPY/AGRP hücreleri ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt bağlantı kurarlar [2]. Ghrelinin kardiyak koruyucu ve gastrointestinal etkileri gibi, enerji dengesi ve GH salınımı üzerindeki etkilerinden daha az belirgin diğer fizyolojik fonksiyonları da vardır [10].

Tablo 2. Ghrelin salınımının düzenlenmesi  
(Table 2. Regulation of ghrelin release)

Salınımı Artıranlar	Salınımı Azaltanlar
Açlık, düşük BMI	Gıda alımı, yüksek BMI
Leptin	Glukoz
GHRH	İnsülin
Tiroid hormonları	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik Aktivite	GHS
	PYY <sub>3-36</sub>
	Urokortin-1

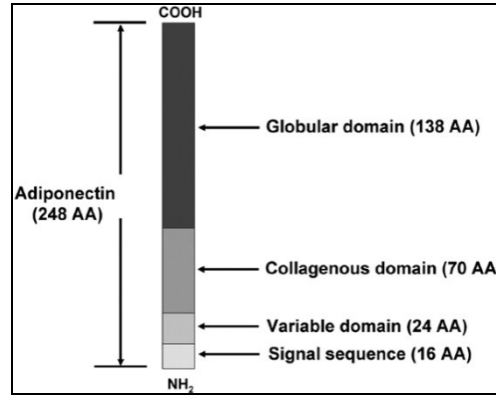
- Ghrelinin enerji dengesindeki rolü (enerji alımı veya enerji harcanması) ghrelinin salınımında direkt etkilidir. Yiyecek alımı ile plazma ghrelin konsantrasyonu arasında güçlü bulgular olduğuna dair birçok çalışma vardır; bunlarda ghrelinin yemek öncesi arttığı ve yemek sonrası hızla azaldığı belirtilmektedir [11 ve 12]. Ghrelin konsantrasyonundaki artış insanlarda açlık duygusu ile de ilişkilidir [11]. Buna ek olarak plazma ghrelin konsantrasyonunun regülasyonunun saptanmasında diurnal ya da sirkadiyan ritm açıklanamamıştır. Başka bir çalışmada insanlardaki diurnal varyasyonu araştırılmış, plazma ghrelin konsantrasyonunun 00:00 ile 06:00 saatleri arasında artış gösteren noktural ritm saptanmıştır (hiçbir yiyecek alınmamasına rağmen) [13]. Bütün bu bulgular ghrelin sekresyonunun hem diurnal ritm hem de yemek alımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ghrelinin diğer olası regülasyon şekli enerji dengesi ile ilişkilidir. İnsanlarda negatif enerji denge periyodları sırasında ghrelinin yukarı regülasyon gösterdiği ve pozitif enerji dengesi sırasında aşağı regülasyon gösterdiği saptanmıştır (M-60). Obez insanlar ve fareler normallerle karşılaştırıldığında daha düşük ghrelin konsantrasyonlarına sahiptir [14, 15]. Buradan ghrelinin aşağı regülasyonunun ileri obeziteden koruyucu olduğu öngörülebilir. Ghrelin konsantrasyonu vücut yağ yüzdesi ve body mass indeksi (BMİ) ile negatif ilişki gösterir. Diğer taraftan anoreksik kişilerde ghrelin konsantrasyonları daha yüksektir [14]. Anoreksik popülasyonun "ghrelin dirençli" olduğunu öngörmüştür. Aynı zamanda ghrelin konsantrasyonları blumialı, kaşektik ve prader-willi sendromlu insan popülasyonlarında anormal saptanmıştır [11]. Bu açıdan vücut yapısı ve/veya enerji denge durumu ghrelin sekresyonunun potansiyel regülatörleri olarak düşünülmektedir. Bunların ghrelini nasıl regüle ettikleri konusu şu anda tam net değildir ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.



- **Anne Sütü ve Ghrelin (Breast Milk and Ghrelin):** Ghrelin gestasyon sırasında insan fetal dolaşımında bulunur. Gerçekte ghrelin gestasyon boyunca umbilikal venöz kanında açık bir şekilde gösterilebilir [16]. Fetus ghrelinin kökeni hakkında, plasentada bulunan ghrelin mRNA ve protein bu organı ghrelin üretimi ve fetal dolaşıma salınım için iyi bir kaynak haline getirir [17]. Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir [16]. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ve bunları bağlayan proteinler fetal büyümenin düzenlenmesinde görev alan başlıca peptitlerdir. Bu faktörlerde ekstrauterin hayatta büyümenin değerlendirilmesinde kullanılmakta ve düzeyleri sistemik büyümeyi etkileyen nutrisyonel bozukluklarda değişmektedir [18].  
İntrauterin gelişme geriliği saptanan yenidoğanlarda normallere göre daha yüksek ghrelin seviyeleri tespit edilmiştir. Bebeklik döneminde hızlı kilo alan gestasyona göre tartısı düşük (SGA) yenidoğanlarda yüksek ghrelin seviyeleri ve iv glukoz verilmesini müteakip serum ghrelin düzeylerinde azalma görülmüştür. Burada uzamış bir oreksijenik etki postnatal dönemde hızlı büyümeye katkıda bulunuyor olabilir. Kord kanındaki ghrelin düzeyleri doğum ağırlığı, plasental ağırlık ve IGF-I ile ters orantılıdır ve ghrelin SGA'lı bebeklerde anlamlı olarak daha yüksektir. Kord kanındaki değerler ise arter ve vene göre değişir, bu sebeple plasenta bir ghrelin kaynağı olarak önem kazanır [19].  
Serum ghrelin düzeyleri ile doğumdaki antropometrik ölçümler arasında negatif ilişki bulunmaktadır [20 ve 21]. Preterm bebeklerde ponderal indeks ile ghrelin düzeyleri arasında ilişki olmamasına rağmen term bebeklerde belirgin negatif ilişki vardır (M-74). Düşük ponderal indekse sahip bebeklerde, yüksek ponderal indekse sahip olanlara göre ghrelin düzeyleri daha yüksektir. Gebelik haftasına göre küçük ve büyük olan bebeklerde de aynı bulgular mevcuttur. Preterm bebekler ponderal indeks ve gebelik haftası boyutlarına göre gruplara ayrıldıklarında ghrelin düzeyleri arasında term bebeklerde gözlenen fark ortaya çıkmamaktadır [20]. Böylece ghrelinin, metabolizma ve iştah üzerine olan etkilerini gebeliğin geç döneminde göstermeye başladığı düşünülebilir.  
Hayatın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir [20]. Çocukluk çağı boyunca yaş ilerledikçe ve prepuberteden puberteye geçişte ghrelin seviyesinde küçük ama anlamlı bir düşüş gözlenir ve çocuklukta ve adolesanda ghrelinin en anlamlı göstergeleri IGF-I ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP-1)'dir [22]. IGF-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin büyüme hormonu-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir.  
İlk bir yılda büyümesi yavaş olan SGA'lı bebeklerde intravenöz glukoz tolerans testi sonrası ghrelin düzeylerinde normale göre daha az bir düşüş gözlenmiştir. Bu bilgiyle, ghrelin düzeylerinin yenidoğan döneminde kilo alımı üzerine etkileri olduğu söylenebilir. Beslenme sonrası ghrelin düzeyleri ne kadar az azalır ise iştah o kadar az baskılanmakta ve kilo alımı da o kadar fazla olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda hızlı kilo alan bebeklerin daha az doyduğu gösterilmiştir [23].  
Çok yakın zamanda ghrelin anne sütünde tanımlanmıştır. Aydın ve ark. kolostrum, geçici ve mature anne sütünde ghrelini plazmadan

daha düşük seviyelerde saptamışlardır ve ghrelinin muhtemelen plazmadan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir [24]. Kierson ve ark. ghrelin seviyelerinin anne sütünde yağı alınmış süttten daha fazla bulunduğunu saptamış anne sütü ghrelin konsantrasyonunun plazmadakinden daha yüksek olduğunu göstermişler ve anne sütündeki ghrelin memeden sentezlenip salındığı sonucuna ulaşmışlardır [25].

- **Adiponektin (Adiponectin):** Adipoz doku vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasını içerir. Gerçekte sadece enerji depolama fonksiyonu olmayıp, aynı zamanda adipositokinler olarak adlandırılan birçok proaktif sitokin salgılayarak aktif endokrin bir doku olarak da görev yapar. Adipoz doku sitokinlerinden olan adiponektin, glikoz, insülin ve adiposit metabolizmasından sorumlu yeni tanımlanmış bir adipositokindir [26 ve 27]. Adiponektin, leptin gibi adipositlerden salgılanmasına rağmen leptinden farklı olarak adipoz dokuya özgüdür [27]. Bu protein 1990'lı yıllarda çok farklı laboratuvarlarda aynı anda keşfedilmiştir. Bunun için çok farklı isimlerle isimlendirilmektedir: kompleman bağımlı protein-30 (ACRP-30) [27], adipoz bağımlı gen transkript (APM-1) [26], adiponektin [28], adipoQ [29], jelatin bağlayıcı protein (GDP-28) [30].



Şekil 2. Adiponektinin moleküler yapısı  
(Figure 2. Molecular structure of adiponectin)

İnsan adiponektini 30 kDa büyüklüğünde bir protein olup, 248 aminoasit içerir ve apM1 geni tarafından kodlanır [26]. Büyük molekül ağırlığına rağmen adiponektin yapısal olarak kollojen ve TNF $\alpha$  ya benzer ve bu nedenle kollojen proteinleri ailesine dahil edilir. Bu proteinin 4 önemli kısmı şu şekildedir: İletinin gerçekleştiği amino ucu, aşırı değişken bölge, kollojen kısmı ve karboksi sonlanımlı globuler kısım [29] (Şekil 2). Adiponektin için tanımlanmış 2 reseptör vardır. Bunlar adipoR1 ve adipoR2 olarak isimlendirilir ve iskelet kasları ile karaciğer dokusunda bulunurlar [31].

Adiponektin plazma düzeyi insülin, trigliserid, BMİ, subkutan yağ dokusu, visseral yağ dokusu, sistolik kan basıncı ve karaciğer enzimleri ile negatif ilişki gösterirken, HDL kolesterol düzeyleri ile pozitif ilişki gösterir [32]. İnsülin sensitivitesini arttırır. Lipid düzeylerini düzeltir. Anti-enflamatuar ve anti-aterosklerotik etkisi vardır.

Adiponektin enerji dengesi ile ilişkili birçok fizyolojik fonksiyona sahiptir: özellikle insülin spesifik rolü önemlidir. Obez ve nonobez diyabetik farelere rekombinant adiponektin uygulanmasıyla insülin sekresyonunda artış olmadan serum glikozunun azaldığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra adiponektinin



glonuler bölgesine maruz kalmış farelerde; yüksek yağ ve sukroz içeren diyet almalarına, yiyecek alımında herhangi bir değişiklik yapılmamasına rağmen kilo kaybı gözlenmiştir [33]. Bu kilo kaybı etkisinin mekanizmasını kaslarda artmış yağ asiti oksidasyonu ve dolaşımdaki azalmış yağ asiti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tüm bunların yanısıra adiponektin uygulanması, düşük periferik adiponektin konsantrasyonu olan farelerde glikoz toleransını arttırmış, diyet ilişkili obezite ve lipoartrofizi olan farelerde de insülin direncini arttırmıştır. Bu bulguların altındaki mekanizma yağ asiti metabolizmasından sorumlu genlerdeki değişiklikler sonucu kaslardaki yağ asiti oksidasyonunun artması ile ilişkili yağ asiti metabolizmasındaki değişikliklerdir. Aynı zamanda kas ve karaciğer dokularında da trigliserit konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Enteresan olarak lipoartrofik farelerin plazma glikoz düzeyleri adiponektin ve leptinin birlikte uygulanması ile normale gelmiştir [31]. Beraberinde enerji metabolizmasının regülasyonundan sorumlu adiponektin ve leptinin yakın ilişkili olduğu ve bu hormonların her ikisinde etkilerini kaslarda AMP-kinaz üzerinden gösterdikleri görülmüştür [31]. İn vitro çalışmalarda adiponektin direkt olarak hepatositleri etkileyerek glikoz üretiminde insülinin supresif etkisini değiştirdiği saptanmıştır [33]. Bunun yanı sıra adiponektin direkt olarak karaciğerde glikoz/insülin metabolizmasını etkileyebilir. Bu hipoteze hepatik glikoz üretimini adiponektinin etkilediği fare çalışmalarında destek vermektedir [31].

Adiponektin salınımının regülasyonundan sorumlu olduğu düşünülen birçok faktör vardır. Bu faktörler arasında vücut yapısı, insülin duyarlılığı, leptin, yaş ve iştahın yanı sıra popülasyona ve duruma göre değişen özel faktörler de vardır. Kan dolaşımındaki konsantrasyonu 2-30 mg/l arasında olup insan plazma proteinlerinin %0,01'ni oluşturur ve diğer major adipositokinlerden olan leptinden 103 ve inflamatuvar sitokinlerden de (TNF- $\alpha$  gibi) 106 kat fazla miktarda bulunur [34].

İnsanlardaki vücut yağ oranı ve yağ kitlesi ile ilişkili adiponektin düzeyi ile ilgili birçok çalışmaya ait bilgilerde vardır [35, 36, 37 ve 38]. Diğer çalışmalarda da BMI'in negatif korelasyon gösterdiği ve insanlardaki adiponektin konsantrasyonlarının bağımsız bir belirleyicisi olduğu ortaya konmuştur [36, 37 ve 38]. Buna dayanarak yağ kitlesinin kendi adiponektin üretimi üzerine negatif feedback gösterdiği hipotezi ortaya konmuştur.

Plazma adiponektin konsantrasyonunda etkisi olduğu düşünülen diğer bir faktörde insülin duyarlılığıdır. İnsanlarda obezite ya da vücut yağ oranından bağımsız olarak adiponektin ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir [37, 38]. Bu nokta yüksek adiponektinin artmış insülin duyarlılığı ile ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Buna rağmen farklı popülasyonlarda görülen farklı adiponektin düzeylerinin gruplar arasındaki insülin duyarlılığındaki farklılıklardan kaynaklanması olasıdır.

Diurnal değişiklikler potansiyel olarak adiponektin konsantrasyonunu değiştirebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış olan bir çalışmada adiponektinin zayıf kişilerde ve şişman kişilerde diurnal değişiklik göstermediği bulunmuşken [13] başka bir çalışmada açık bir şekilde adiponektinin geceleri azalma [39] ile karakterli diurnal değişikliği saptanmıştır. Her iki insan çalışmasında da yeterli örneklem büyüklüğünde çalışılmış ve uzun



zaman aralıkları ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Fakat bu adiponektinin diurnal profilinin karakterinin açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Plazma leptin konsantrasyonu plazma adiponektin konsantrasyonunun regülasyonunda rol oynayabilir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu iki hormon arasındaki ilişki negatif korelasyon olarak tespit edilmiştir. Buna dayanarak hiperleptineminin dolaşımdaki adiponektin düzeyinin azalmasıyla ilişkili olduğu hipotezi kurulabilir [36].

Cinsiyet farklılığı da adiponektinin regülasyonunda potansiyel bir etkidir. Dört farklı çalışmada kadınlardaki adiponektin konsantrasyonlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş [37 ve 38]; sadece tek bir çalışmada, kadınlarda sıklıkla düşük leptin konsantrasyonları ile ilişki gösteren vücut yağ oranı yüksekliğine rağmen cinsiyet farklılığı olmadığı belirtilmiştir [35].

Leptin ve ghrelinde olduğu gibi adiponektin düzeylerindeki gruplar arası farklılıklar yiyecek alımındaki ya da aç kalma süresindeki farklı düzeylere bağlı olabilir. Enteresan olarak yapılan bir çalışmada dört haftalık hipokalorik diyetle beslenme sonrası insanlarda adiponektin konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiş; bu durum bu hormonun enerji dengesindeki etkisi ile ilişkilendirilmiştir [40]. Aynı zamanda adiponektin konsantrasyonları anoreksik insanlarda da yüksek bulunmuş [41] ve kilo alımı ile normal düzeylere geldiği tespit edilmiştir. Bu durumda adiponektinin enerji dengesinde olasılıkla daha ileri bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Adiponektin ve gıda alımı ile ilişkili daha detaylı çalışmalarında yapılması gereklidir.

Tüm bunlara ek olarak ağızdan ya da iv glukoz desteği ile beslenen kişilerdeki plazma adiponektin konsantrasyonları ile ilgili birkaç çalışma vardır. Enteresan olarak insanlar üzerinde yapılmış çalışmalarda yemek sonrası plazma adiponektin konsantrasyonları değişmezken [42] obez bireylerde gece aç kalma sonrası sabah kahvaltısını takiben plazma adiponektin konsantrasyonlarının dört kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [42]. Araştırmacılar obez kişilerdeki yemek ile ilişkili plazma adiponektin konsantrasyonlarını bu kişilerde görülen yüksek plazma insülin konsantrasyonları ile açıklamıştır [42]. Bu hipoteze zıt olarak insanlarda ve farelerde yapılan hiperinsülinemi/öglisemi çalışmaları plazma adiponektin konsantrasyonlarındaki düşme ile sonuçlanmıştır [43]. Bu açıdan plazma glikoz ve insülin konsantrasyonlarındaki fizyolojik değişikliklerin diğer enerji parametrelerindeki değişikliklerde olduğu gibi plazma adiponektin konsantrasyonlarının regülasyonunda kısa dönemde etkili olmadığı söylenebilir.

- **Anne Sütü ve Adiponektin (Breast Milk and Adiponectin):** Fetal büyüme sırasında adiponektin insülin, leptin ve vücut ağırlığı ile yakın ilişki gösterir. Kotani ve ark adiponektin ve leptin plazma konsantrasyonlarının doğum ağırlığı, yağ dokusu ve doğumdaki BMİ'nin pozitif ilişki gösterdiğini saptamıştır (M-98). Buradan adipokinlerin fetal gelişimde anahtar rol oynadığını söyleyebiliriz. Enteresan olarak bu ilişki infant ve erişkinlerde negatifken leptin için pozitiftir [44]. Vücut metabolizma regülasyonundaki görevine ek olarak adiponektin intrauterin dönemde de oluşturulur. Bu iki proteinin kordon kanında bulunması, konsantrasyonlarının doğum ağırlığı ile pozitif ilişki göstermesi plasenta ile fetusta yüksek





düzeylelerde bulunmaları adiponektinin fetal gelişimde önemli rol oynadığını düşündürmektedir [45].

Tsai ve ark ortalama kordon plazma adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak gestasyona göre tartısı büyük (LGA) infantlarda gestasyona göre normal doğum tartılı (AGA) infantlara göre belirgin yüksek bulurken insülin düzeylerinde bir ilişki saptamamışlardır. Ayrıca kordon plazma adiponektin düzeylerinin doğum ağırlığı, neonatal adiposite ve kordon plazma leptin konsantrasyonları ile pozitif ilişkili olduğunu fakat kordon plazma insülin seviyeleri arasında bir ilişkinin olmadığını rapor etmişlerdir [46]. Bu bulgular çocuk ve erişkinlerdeki daha önceden belirtilen adiponektin düzeyleri ile obezite, adiposite, leptin ve insülin düzeyleri arasındaki negatif ilişki ile zıttır [47]. Bir yaş ile iki yaş arasındaki çocuklarda açlık adiponektin düzeyleri kilo alımı ile ilişkili olarak %25 civarında azalmaktadır. Bu durum iki yaşındaki çocuklarda adiponektin düzeyindeki azalmanın büyük çocuklarda olduğu gibi adiposite artışına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Adiponektin düzeyindeki azalmanın en büyük oranda SGA ve aşırı kilo alımı olan infantlarda olduğu görülmektedir ve bu SGA'lı infantlar ileri dönemlerde azalmış insülin duyarlılığı ve büyük obezite riski altındadırlar [48].

Mantzoros ve ark. adiponektin düzeylerinin neonatallerde adolesanlara göre 2/3 oranında yüksek olduğunu doğrulamışlardır [49]. Neonataller belirgin düzeyde çocuk ve erişkinlere kıyasla daha az yağ kitlesi içerirler. Neonatallerde yağ kitlesi esas olarak cilt altı yağ şeklindedir. Ayrıca adipositleri ya küçüktür yağ içermez ya da büyüktür yağ içerir fakat erişkin adipositlerine göre çap olarak daha küçüktür. Bunun yanısıra adiponektin aynı zamanda erişkinlerde atrofik olan kahverengi adipoz dokuda bulunur. Neonatallerdeki yüksek adiponektin düzeyleri artmış kalori alımını inhibe eden bir etkinin olmamasına bağlı olabilir. Yukarıda sayılan bütün faktörler adiponektin düzeyini arttırabilir bu da neonatallerdeki artmış insülin duyarlılığından sorumlu olabilir. Neonataller üzerindeki önceki çalışmaya benzer olarak neonatal adiponektin düzeyi ile maternal faktörler arasında (maternal yaş ve gebelik öncesi maternal VKİ) arasında ilişki saptanmaması neonatal adiponektin düzeylerini büyük oranda anneye ilişkin faktörlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir [46].

Son yıllarda anne sütü ve çocukluk çağı obezite büyük ilgi uyandırmaktadır. Anne sütünün obezite üzerinde koruyucu etkisini davranışsal ve hormonal mekanizmalarla ilişkili olduğu desteklenmektedir. Anne sütündeki adiponektin sütteki leptinden belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonlardadır. Adiponektin konsantrasyonları anne sütünde anne serumuna göre belirgin daha düşük düzeydedir. Bu durum adiponektini olasılıkla serumdan anne sütüne basit difüzyon ile geçmediğini düşündürmektedir. Adiponektin konsantrasyonları anne sütünde ve maternal serumda pozitif ilişki gösterir. Anne sütünde adiponektin ve leptin arasında pozitif ilişki bulunduğundan dolayı meme epitel hücrelerinin kandan adiponektini transfer etme yetisine sahip oldukları ya da leptin için düşünüldüğü gibi sekresyon öncesi sentez edildikleri düşünülebilir [50, 51 ve 52].

Önceki çalışmalar maternal faktörlerin (laktasyon süresi, etnik köken ve adiposite) anne sütündeki adiponektin konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aslında süt adiponektin konsantrasyonu laktasyon boyunca azalır ve sütteki adiponektin konsantrasyonu ile maternal adiposite arasında pozitif bir



ilişki vardır. Bu bulgunun diğer bir açıklaması adiponektin, prolaktin ve adiposite arasında ilişki olması şeklindedir. Adiponektin, emziren kadınlardaki meme bezi gelişiminin ana belirleyicisi olan prolaktin ile negatif olarak düzenlenir. Prolaktin salınımı obezlerde azalmıştır. Şayet adiponektin meme adipoz dokusu tarafından oluşturulursa prolaktinin oluşturduğu azalmış negatif regülasyon etkili bir biçimde meme dokusundan oluşturulup insan sütüne salgılanan adiponektin konsantrasyonlarını artırır [53 ve 54].

#### KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. McKee, K., Tan, K.C.P., Palyha, O.C., Liu, J., Feighner, S.D., Hreniuk, D.L., Smith, R.G., Howard, A.D., and Van der Ploeg, L.H., (1997). Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*; 46:426-434.
2. Korbonits, M., Goldstone, A.P., Gueorguiev, M., and Grossman, A.B., (2004). Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*; 25:27-68.
3. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K., (1999). Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptides from stomach. *Nature*; 402: 656-660.
4. Hosoda, H., Kojima, M., Mizushima, T., Shimizu, S., and Kangawa, K., (2003). Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem.*; 278:64-70.
5. Akamizu, T., Takaya, K., Irako, T., Hosoda, H., Teramukai, S., Matsuyama, A., Tada, H., Miura, K., Shimizu, A., Fukushima, M., Yokode, M., Tanaka, K., and Kangawa, K., (2004). Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol.*; 150: 447-455.
6. Hataya, Y., Akamizu, T., Takaya, K., Kanamoto, N., Ariyasu, H., Saijo, M., Moriyama, K., Shimatsu, A., Kojima, M., Kangawa, K., and Nakao, K., (2001). A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*; 86:4552.
7. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., and Matsukura, S., (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*; 409:194-198.
8. Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy, K.G., Dhillo, W.S., Ghatei, M.A., and Bloom, S.R., (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*; 86:5992.
9. Salfen, B.E., Carroll, J.A., Keisler, D.H., and Strauch, T.A., (2004). Effects of exogenous ghrelin on feed intake, weight gain, behavior, and endocrine responses in weanling pigs. *J Anim Sci.* 2004; 82: 1957-1966.
10. Ueno, H., Yamaguchi, H., Kangawa, K., and Nakazato, M., (2005). Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept.*; 126:11-19.
11. Cummings, D.E., Frayo, R.S., Marmonier, C., Aubert, R., and Chapelot, D., (2004). Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time and food related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*; 287:297-304.



12. Sugino, T., Yamaura, J., Yamagishi, M., Ogura, A., Hayashi, R., Kurose, Y., Kojima, M., Kangawa, K., Hasegawa, Y., and Terashima, Y., (2002). A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep. *Biochem Biophys Res Commun.*; 298:785-788.
13. Yildiz, B.O., Suchard, M.A., Wong, M.L., McCann, S.M., and Licinio, J., (2004). Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci.*; 101:10434-10439.
14. Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K., and Matsukura, S., (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.*; 87(1):240-244.
15. Tschop, M., Wawarta, R., Riepl, R.L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R., and Folwaczny, C., (2001). Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.*; 24(6):19-21.
16. Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S.A., Morris, D.G., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A.B., and Korbonits, M., (2002). The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*; 87:2988.
17. Wierup, N., Svensson, H., Mudler, H., and Sundler, F., (2002). The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.*; 107:63-69.
18. Baker, J., Lui, J.P., Robertson, E.J., and Efstratiadis, A., (1993). Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*; 75(1):73-82.
19. Cortelazzi, D., Cappiello, V., Morpurgo, P.S., Ronzoni, S., Nobile De Santis, M.S., Cetin, I., BeckPeccoz, P., and Spada, A., (2003). Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur. J. Endocrinol.*; 149(2):111-116.
20. Soriano-Guillen, L., Barrios, V., Chowen, J., Sanchez, I., Vila, S., Quero, J., and Argente, J., (2004). Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr.*; 144(1):30-35.
21. Chanoine, J.P., Yeung, L.P., Wong, A.C., and Birmingham, C.L., (2002). Immureactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 35(3):282-86.
22. Whatmore, A.J., Hall, C.M., Jones, J., Westwood, M., and Clayton, P.E., (2003). Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).*; 59(5):649-654.
23. Iniguez, G., Ong, K., Pena, V., Avila, A., Dunger, D., and Mericq, V., (2002). Fasting and post-glucose ghrelin levels in small for gestational age infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab.*; 87(12): 5830-833.
24. Aydin, S., Aydin, S., Ozkan, Y., and Kumru, S., (2006). Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides*; 27:878-882.
25. Kierson, J.A., Dimatteo, D.M., Locke, R.G., Mackley, A.B., and Spear, M.L., (2006). Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr.*; 95(8):991-995.
26. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., and Matsubara, K., (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.*; 221(2):286-289.



27. Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., and Lodish, H.F., (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.*; 270(45): 26746-26749.
28. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., Miyaoaka, K., Kuriyama, H., Nishida, M., Yamashita, S., Okubo, K., Matsubara, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T., and Matsuzawa, Y., (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257(1):79-83.
29. Hu, E., Liang, P., Spiegelman. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *BMJ Biol Chem.*; 271(18): 10697-10703.
30. Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.H., Mazda, T., and Tomita, M., (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.*; 120(4): 803-812.
31. Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., Sugiyama, T., Miyagishi, M., Hara, K., Tsunoda, M., Murakami, K., Ohteki, T., Uchida, S., Takekawa, S., Waki, H., Tsuno, N.H., Shibata, Y., Terauchi, Y., Froguel, P., Tobe, K., Koyasu, S., Taira, K., Kitamura, T., Shimizu, T., Nagai, R., and Kadowaki, T., (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 423(6941):762-769.
32. Chandran, M., Phillips, S.A., Ciaraldi, T., and Henry, R.R., (2003). Adiponectin: more than just another fat celi hormone? *Diabetes Care.*; 26(8): 2442-2450.
33. Berg, A.H., Combs, T.P., Du, X., Brownlee, M., and Scherer, P.E., (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.*; 7(8): 947-953.
34. Kazunori, S., Miyazaki, T., and Daida, H., (2004). Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta.*; 344(1-2):1-12.
35. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R.E., and Tataranni, P.A., (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*; 86(5):1930-1935.
36. Matsubara, M., Maruoka, S., Kalayose, S., (2002). Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *European Journal of Endocr.*; 147(2):173-180.
37. Tschritter, O., Fritsche, A., Thamer, C., Haap, M., Shirkavand, F., Rahe, S., Staiger, H., Maerker, E., Haring, H., Stumvoll, M., (2003). Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*; 52(2):239-43.
38. Kern, P.A., Di Gregorio, G.B., Lu, T., Rassouli, N., and Ranganalhan, G., (2003). Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes*; 52(7):1779-785.
39. Gavrilu, A., Peng, C.K., Chan, J.L., Mietus, J.E., Goldberger, A.L., and Mantzoros, C.S., (2003). Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: companson with leptin, circulating soluble leptin receptor, and conisol patlerns. *J Clin Endocrinol Metab.*; 88(6):2838-2843.



40. Wolfe, B.E., Jimerson, D.C., Orlova, C., and Mantzoros, C.S., (2004). Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol.*; 61(3):332-338.
41. Tagami, T., Satoh, N., Usui, T., Yamada, K., Shimatsu, A., and Kuzuya, H., (2004). Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.*; 89(4):1833-1837.
42. English, P.J., Coughlin, S.R., Hayden, K., Malik, I.A., and Wilding, J.P., (2003). Plasma adiponeetin inereases postprandially in obese, but not in lean, subjects. *Obes Res.*, 11(7):839-844.
43. Yu, J.G., Javorschi, S., Hevener, A.L., Kruszynska, Y.T., Norman, R.A., Sinha, M., and Olefsky, J.M., (2002). The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*; 51(10):2968-2974.
44. Kotani, Y., Yokota, I., Kitamura, S., Matsuda, J., Naito, E., and Kuroda, Y., (2004). Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol.*; 61(4):418-423.
45. Lindsay, R.S., Walker, J.D., Havel, P.J., Hamilton, B.A., Calder, A.A., and Johnstone, F.D., (2003). Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care.*; 26(8):2244-4249.
46. Tsai, P.J., Yu, C.H., Hsu, S.P., Lee, Y.H., Chiou, C.H., Hsu, Y.W., Ho, S.C., and Chu, C.H., (2004). Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol.*; 61(1):88-93.
47. Stefan, N., Bunt, J.C., Salbe, A.D., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., and Tataranni, P.A., (2002). Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.*; 87(10):4652-4656.
48. Iniguez, G., Soto, N., Avila, A., Salazar, T., Ong, K., Dunger, D., and Mericq, V., (2004). Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.*; 89(11):5500-5503.
49. Mantzoros, C., Petridou, E., Alexe, D.M., Skalkidou, A., Dessypris, N., Papathoma, E., Salvanos, H., Shetty, G., Gavrila, A., Kedikoglou, S., Chrousos, G., and Trichopoulos, D., (2004). Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *Eur J Endocrinol.*; 151(6):741-746.
50. Oshima, K., Nampei, A., Matsuda, M., Iwaki, M., Fukuhara, A., Hashimoto, J., Yoshikawa, H., and Shimomura, I., (2005). Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 331(2):520-526.
51. Nakano, K., Iwamatsu, T., Wang, C.M., Tarasima, M., Nakayama, T., Sasaki, K., Tachikawa, E., Noda, N., Mizoguchi, E., and Osawa, M., (2006). High bone turnover of type I collagen depends on fetal growth. *Bone.*; 38(2):249-256.
52. Inami, I., Okada, T., Fujita, H., Makimoto, M., Hosono, S., Minato, M., Takahashi, S., Harada, K., Yamamoto, T., (2007). Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. *Pediatr Res.*; 61:604-606.



53. Martin, L.J., Woo, J.G., Geraghty, S.R., Altaye, M., Davidson, B.S., Banach, W., Dolan, L.M., Ruiz-Palacios, G.M., and Morrow, A.L., (2006). Adiponectin is present in human milk and is associated with maternal factors. *Am J Clin Nutr.*; 83(5):1106-1111.
54. Nilsson, L., Binart, N., Bohlooly, Y.M., Bramnert, M., Egecioglu, E., and Kindblom, J., (2005). Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.*; 331(4):1120-1126.