

اثر تمرین رست بر میزان آپلین پلاسما و فشار خون در زنان دوندۀ

شهین شببانی^۱، افسانه شمشکی^۲، پریچهر حناچی^۳

^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران.

^۲ دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران.

^۳ فوق دکتری بیوشیمی، بخش بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: تمرینات ورزشی شدید سبب افزایش حساسیت قلب نسبت به اختلال در این عامل فیزیولوژیکی می‌شود. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر تمرین رست بر سطوح آپلین پلاسما در زنان دوندۀ نخبه صورت گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه آپلین پلاسما و فشار خون در سه مرحله قبل، بعد و ۲۴ ساعت بعد از تمرین اندازه‌گیری شد. ۱۵ نفر از دختران دوندۀ لیگ برتر شهر شیراز برای شرکت در پژوهش انتخاب و به لحاظ عدم وجود بیماری همگن شدند. عوامل ضربان قلب، فشار خون و سطوح آپلین قبل و بلافاصله بعد از تمرین و ۲۴ ساعت پس از آن اندازه‌گیری و ثبت شد.

یافته‌ها: تمرین رست باعث کاهش سطوح آپلین پلاسما در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون شد، که این کاهش اختلاف معنی‌داری داشت ($p=0/001$). همچنین ۲۴ ساعت بعد از اتمام تمرین، سطوح آپلین پلاسما نسبت به پس‌آزمون، افزایش معنی‌داری نشان داد ($p=0/001$)، اما نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/375$). فشار خون سیستولی و ضربان قلب بلافاصله بعد از تمرین افزایش و ۲۴ ساعت پس از آن کاهش معنی‌داری داشت ($p=0/001$)، اما در فشار دیاستولی تفاوت معنی‌داری در پیش‌آزمون و پس‌آزمون‌ها مشاهده نشد ($p=0/338$).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه، تمرین رست موجب افزایش معنی‌دار ضربان قلب و فشار خون بلافاصله پس از تمرین می‌شود. بنابراین، می‌توان گفت احتمالاً آپلین و فشار خون در حالت طبیعی بدن در تعادل می‌باشند و تغییر این پپتید در حین ورزش می‌تواند عامل هشداردهنده‌ای مبنی بر خطرات احتمالی قلبی-عروقی در ورزشکاران با توجه به نقش شناخته‌شده آپلین باشد.

کلید واژه‌ها: ورزش؛ آپلین؛ فشار خون؛ دوندگان زن.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Shaibani Sh, Shemshaki A, Hanachi P. The Effect of Rast Exercise on Plasma Levels of Apelin and Blood Pressure in Elite Women Runner. Qom University of Medical Sciences Journal 2012;6(3)

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: sh.sheybany@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۲۲

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۲۹

مقدمه

موجود در ورزشکاران، ۹۰٪ از حملات قلبی و مرگ ناگهانی در حین یا بلافاصله بعد از فعالیت شدید رخ می‌دهد. پژوهشگران برهم خوردن تعادل پپتیدی به نام آپلین را به عنوان علتی برای افزایش ایست قلبی مطرح کرده‌اند. عوامل مختلفی در متعادل‌سازی فرآیند فیزیولوژیکی قلبی-عروقی نقش دارند، از

فشار خون از فاکتورهای بسیار مهم فیزیولوژیکی در سیستم قلبی است، که می‌تواند تحت تأثیر تمرین و فعالیت بدنی قرار گیرد (۱). تمرینات ورزشی شدید سبب افزایش حساسیت قلب نسبت به اختلال در این عامل فیزیولوژیکی می‌شود (۲). براساس داده‌های

چنین حالتی آپلین گیرنده APJ را فعال نموده و منجر به روند تنگی عروق می‌شود (۱۴). همچنین در سلول‌هایی که گیرنده آپلین ناکافی است؛ آپلین نمی‌تواند نیتریک اکساید سنتتاز را فعال کند. بنابراین، آپلین و گیرنده آن با یکدیگر عمل کرده و آپلین مستقیماً گیرنده خود را در عضله صاف عروق فعال می‌سازد که منجر به انقباض عروق می‌شود (۱۴). فعالیت‌های ورزشی پویا باعث افزایش تواتر قلبی، حجم ضربه‌ای، برون‌ده قلبی و فشار خون می‌شوند. از میان تمرینات ورزشی، تمرینات کوتاه‌مدت سبب افزایش انقباض پذیری عضله قلبی و حجم ضربه‌ای بیشتری شده و به تناسب آن میزان خون و فشار خون را افزایش می‌دهند. Wright و همکارانش برای بررسی پاسخ آپلین به فعالیت پس از اعمال یک برنامه تمرین شنای یک ساعته در موش‌های سالم، بدین نتیجه دست یافتند که در مقایسه با گروه کنترل و وضعیت پایه، میزان mRNA آپلین بافت قلبی و پلاسمایی در پاسخ به ورزش، ۴ برابر افزایش می‌یابد و این افزایش تا ۲۴ ساعت پس از ورزش بالا باقی می‌ماند، این در حالی بود که سطوح پلاسمایی آپلین عضله اسکلتی در پی یک نوبت ورزش کوتاه‌مدت، هیچ تغییر معنی‌داری نداشت (۱۵). در پژوهشی دیگر، بررسی محتوای آپلین پلازما و بافت قلب در طول پرفشار خونی در موش‌های هیپرتنسیو بعد از ۹ هفته تمرینات شنا نشان داد تمرینات در پایان این مدت می‌تواند با تعدیل سطوح آپلین سبب بهبود پرفشار خونی شود (۱۶). در مطالعه حاضر، مقادیر آپلین از سطوح نرمال بسیار بالاتر بود، و تمرین منظم سبب کاهش آن تا نزدیک به مقادیر نرمال گردید، که می‌توان نتیجه گرفت تأثیر مثبت تمرین فیزیکی با تعدیل سطوح آپلین سبب کاهش فشار خون در افراد مبتلا به پرفشار خونی می‌شود. این مطالعه با هدف تعیین اثر تمرین رست بر میزان آپلین پلازما و فشار خون در زنان دوندگی صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه، جامعه آماری را ۲۷ نفر از زنان دونده ۲۵-۱۷ سال و نمونه آماری را ۱۵ نفر با حداقل ۲ سال سابقه فعالیت قهرمانی که به‌طور تصادفی از جامعه انتخاب شده بودند، تشکیل می‌دادند. شرایط خروج از مطالعه شامل: بیماری قلبی-عروقی، کبدی،

جمله پپتید کاهنده فشار خون یا همان آپلین، که گمان می‌رود نقش اساسی در عملکرد سیستم قلبی-عروقی و تغییرات فشار خون داشته باشد (۳).

آپلین یک پپتید ۳۶ اسید آمینه‌ای است که از پیش برنده‌ای با ۷۷ آمینو اسید (پری پرو آپلین) مشتق می‌گردد، این پپتید در سال ۱۹۹۸ برای اولین بار از شیر مده گاو به‌عنوان لیگاند درون‌زاد گیرنده شبه آنژیوتانسین ۲ (APJ) کشف شد (۴). در آن زمان مشخص گردید این پپتید نقش اسیدی شدن داخل سلولی و بازداری از تشکیل آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) در تخمدان‌های موش خرمای چینی را به عهده دارد (۵)، اما تحقیقات انجام‌شده در سالهای بعد نشان داد آپلین می‌تواند در انسان بر عملکرد قلبی-عروقی (۸-۶)، همچنین هموستاز گلوکز و انرژی (۹) تأثیر گذار باشد، که به‌نظر می‌رسید بر سیستم قلبی-عروقی تأثیر بیشتری دارد؛ زیرا فشار خون را کاهش می‌دهد. این پپتید و گیرنده آن در اندوتلیوم و سلول‌های عضلات صاف عروق نیز بیان شده است. مطالعات بافت‌شناسی، این پپتید و گیرنده آن را در لایه میانی آئورت و شریان‌های تنفسی به‌خوبی شناسایی کرده‌اند (۱۰). تحریک دستگاه قلبی-عروقی سبب تحریک آپلین، سپس فعال شدن گیرنده مربوط به آن می‌شود (۱۱). با اتصال آپلین به گیرنده خود، فسفو اینوزیتید از طریق فعال‌سازی eNOS، Akt را فسفریله کرده، سپس از طریق ال-آرژنین به انتشار NO کمک می‌کند. در ادامه، NO موجب افزایش مقدار گوانوزین منو فسفات حلقوی (cGMP) شده که در پی آن گشاد شدن عروق رخ می‌دهد (۱۲). برای اولین بار Lee و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند بعد از تزریق آپلین (افزایش سطح آپلین) در موش‌های بیهوش‌شده، فشارهای سیستولیک و دیاستولیک به میزان ۱۰ mg جیوه کاهش می‌یابد (۱۳). همچنین مشاهده گردید با مهار عملکرد آنزیم NO سنتتاز، عمل کاهش فشار خون صورت نمی‌گیرد. بنابراین، به این نتیجه دست یافتند که تأثیرات آپلین فعال در قلب از طریق ساز و کار وابسته به NO اتفاق می‌افتد و در واقع، این آپلین است که روند گشاد شدن عروق را سبب می‌شود (۱۴). البته آپلین در صورت مواجه شدن با اندوتلیوم‌هایی که ناهنجار و دارای عملکرد بدی هستند مستقیماً بر روی سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق عمل می‌کند، که در

کلیوی، متابولیکی، دیابتیک و عضلانی بود. همچنین تمامی آزمودنی‌ها در طرح، از لحاظ سلامت عمومی مورد تأیید پزشک قرار گرفتند. با اینکه آزمودنی‌ها از شرایط تمرین و پژوهش کاملاً آگاهی داشتند، اما پس از تشریح اهداف و نحوه اجرای فرآیند پژوهش و انتظارات محقق از آزمودنی‌ها در رعایت موارد مذکور، رضایت‌نامه شرکت آگاهانه در تحقیق را امضا کردند، سپس از آزمودنی‌ها خونگیری به عمل آمد. نمونه خون به میزان ۵cc از ساعد دست چپ در حالت نشسته و کاملاً راحت گرفته شد. در ادامه، داوطلبان به مدت یک جلسه به تمرین پرداختند. تمرین شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن (تمرین اصلی انجام ۵ ست $35 \times 6m$ با استراحت ۴۵ ثانیه بین هر دویدن و ۵ دقیقه استراحت بین هر ست بود)، و ۱۵ دقیقه سرد کردن به مدت یک جلسه انجام شد. خونگیری بعد از ۴۸ ساعت بی‌تمرینی و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی از نمونه‌ها بین ساعت ۱۱-۱۰ صبح مستقیماً در محیط تمرین پس از اندازه‌گیری فشار خون و ضربان قلب صورت گرفت. پس از خونگیری، آزمودنی‌ها با کیک و آب میوه تغذیه شده و با گذشت یک ساعت از خونگیری، فعالیت آغاز شد. همچنین بلافاصله بعد از اتمام جلسه تمرین و با گذشت ۲۴ ساعت از آن، آخرین خونگیری در روز بعد و همان ساعت انجام گردید. [واحد مورد استفاده برای این متغیر (pg/ml) می‌باشد]. برای اندازه‌گیری آپلین پلاسما، نمونه‌های خونی از شریان بازویی گرفته شد، و سریعاً درون یخ سرد قرار گرفت. سپس نمونه‌ها در مدت زمان ۱۰ دقیقه با دور ۱۸۰۰ در دقیقه سانتریفوژ شدند، در ادامه، پلاسما در $70^{\circ}C$ تا زمان اندازه‌گیری‌های بعدی ذخیره گردید. سطوح آپلین پلاسما با استفاده از کیت تجاری مربوط به داروسازی فونیکس ساخت ایالات متحده محاسبه شد. میزان حساسیت آزمایش

یافته‌ها

در این بررسی، سطوح آپلین پلاسما بلافاصله پس از تمرین نسبت به پیش از تمرین کاهش و ۲۴ ساعت بعد از اتمام تمرین نسبت به بلافاصله پس از تمرین، افزایش معنی‌داری نشان داد. اما ۲۴ ساعت بعد از اتمام تمرین نسبت به حالت پیش از تمرین تفاوت معنی‌داری نداشت ($p < 0.001$). همچنین میزان فشار خون سیستولی بلافاصله بعد از تمرین افزایش معنی‌دار و ۲۴ ساعت بعد از اتمام فعالیت کاهش معنی‌داری نشان داد، به طوری که به مقادیر استراحتی بازگشت ($p < 0.001$)، اما فشار دیاستولی تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول). بین میزان تغییرات ۲۴ ساعت پس از فعالیت نسبت به بلافاصله پس از فعالیت ($t = -0.54$ ، $p < 0.038$)، همبستگی معکوس و معنی‌داری مشاهده گردید، در صورتی که بین میزان تغییرات بلافاصله پس از فعالیت نسبت به پیش از فعالیت ($t = -0.27$)، همبستگی معکوس معنی‌دار نبود.

جدول: میزان تغییرات متغیرهای پژوهش سطوح آپلین، فشار خون و ضربان قلب پیش، پس و ۲۴ ساعت پس از تمرین

متغیر	پیش از فعالیت	بلافاصله پس از فعالیت	دوره پس از فعالیت	میزان F	میزان p در اندازه‌گیری‌های تکراری
آپلین (pg/ml)	۲۹۱/۱۵/۱۹	۲۳۰/۵۵/۶۳	۲۹۹/۸۵/۱۳/۰۲	۶۸/۶۶	*/۰۰۱
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۱/۲±۰/۷۲	۱۴/۳±۰/۷۱	۱۱/۵±۰/۶۸	۸۲/۴۷	*/۰۰۱
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۷/۲±۰/۴۲	۷/۴±۰/۷۱	۷/۲±۰/۴۹	۱/۰۷۳	۰/۳۳۸
ضربان قلب (ضربه در دقیقه)	۶۹/۳±۵/۳۲	۱۹۷/۷±۵/۲۹	۷۳/۱±۷/۵۵	۲۳۳۰/۰	*/۰۰۱

* ($p < 0.05$) به معنی‌دار بودن داده‌ها اشاره دارد.

بحث

پلاسمایی می‌داند که با انسولین و BMI نیز مرتبط است. این نظریه با یافته‌های این پژوهش (آزمودنی‌های با $BMI=20/5$ و داشتن بافت چربی اضافی)، مطابقت ندارد. به هر حال با توجه به نتایج این تحقیق می‌توان گفت که تمرینات شدید با تغییر در میزان پلاسمایی آپلین و فشار خون همراه است و بین این دو ارتباط معکوسی وجود دارد (۴،۳).

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر می‌توان تغییرات حاصله از تمرین در فشار خون را به تغییر در میزان برون‌ده قلب برای تأمین نیازهای آنی بدن نسبت داد. در زمینه ضربان قلب و رابطه آن با فعالیت بدنی نیز شواهد نشان می‌دهند ضربان قلب در اثر این گونه تمرینات افزایش می‌یابد. بالا بودن این متغیرها در حد بالا حاکی از فشار شدید این نوع تمرین بر این دو فاکتور فیزیولوژیکی است. همچنین با توجه به اهمیت نتایج مطالعات مورد اشاره و تأثیرگذاری تمرین بر پیتید آپلین؛ نتایج پژوهش حاضر این اثرگذاری را نیز مورد تأیید قرار می‌دهد. تمرین سبب کاهش معنی‌دار در میزان آپلین پلاسمایی می‌شود و این کاهش با افزایش میزان فشار خون و ضربان قلب همراه است. از طرفی، بین تغییرات آپلین و فشار سیستولی ارتباط معنی‌دار معکوسی مشاهده شده است. میزان غیرطبیعی این پیتید در خون با توجه به نقش تنظیم‌کنندگی آن احتمالاً چه در حالت افزایش و چه در حالت کاهش می‌تواند بیانگر وقوع آسیب باشد. در نتایج این پژوهش نیز کاهش سطوح این پیتید پس از انجام تمرینات مشاهده گردید که حاکی از تغییر در میزان طبیعی آپلین است و با توجه به نقش آن می‌توان چنین اظهار داشت که احتمالاً این کاهش می‌تواند در جلوگیری از آسیب‌های خطرناک و جدی تهدیدکننده قلب در حین تمرینات ورزشی مؤثر باشد. بنابراین، کاهش معنی‌دار آپلین به‌عنوان یک شاخص فشار بر عضله قلبی بایستی مورد توجه قرار گیرد، ضمن اینکه این کاهش در بیماران مبتلا به بیماری کرونر قلبی، ایسکمی قلبی و انفارکتوس میوکاردی نیز مشاهده شده است.

امید است تا با انجام تحقیقات وسیع‌تر، با حجم نمونه بیشتر و با استفاده از شیوه‌های دقیق‌تر، اثرات دوره‌های تمرینی روشن‌تر شود تا با باوری عمیق نسبت به تأثیر تمرین در رابطه با آمادگی جسمانی و تندرستی افراد جامعه، بحث و گفتگو صورت گیرد.

نتایج این پژوهش نشان داد تمرین رست بر میزان پلاسمایی آپلین تأثیرگذار است و سبب کاهش معنی‌دار در میزان پلاسمایی آپلین می‌شود. این یافته با نتایج پژوهش Wright و همکارانش (۱۵)، که نشان دادند یک جلسه تمرین شنا به مدت یک ساعت در روز باعث افزایش ۴ برابری سطوح آپلین پس از تمرین می‌شود، همخوانی نداشت. دلایل این مسئله می‌تواند به علت نوع متفاوت آزمودنی‌ها، نوع تمرین به کار گرفته شده یا متفاوت بودن زمان و مکان تمرین آزمودنی‌ها باشد که در پژوهش Wright از موش‌های نر و تمرین شنا استفاده شده بود. از طرف دیگر، نتایج این مطالعه با نتایج پژوهش Wright (۱۵) که نشان دادند تمرین شنا به مدت یک جلسه در روز و هر جلسه یک ساعت به مدت ۹ هفته، سبب کاهش سطوح پلاسمایی آپلین نسبت به پیش‌آزمون می‌شود، همخوانی داشت. گرچه در پژوهش Zhang و همکارانش سازگاری این پیتید در مدت ۹ هفته بررسی شده بود و در مطالعه حاضر بررسی پاسخ این پیتید در یک جلسه فعالیت بود، اما علت تشابه در نتیجه را می‌توان در این دانست که در مطالعه حاضر ورزشکاران نخبه مورد آزمون قرار گرفتند و احتمالاً این سازگاری از قبل حاصل شده بود.

از طرفی، پژوهشگران برهم خوردن تعادل آپلین را به‌عنوان علتی برای افزایش ایست قلبی پیشنهاد کرده‌اند، و کاهش آپلین در بیماران مبتلا به بیماری کرونر قلبی، ایسکمی قلبی و انفارکتوس میوکاردی نیز مشاهده شده است (۱۶،۶)، که با توجه به کاهش یافتن آپلین در اثر تمرین شدید، این خود می‌تواند دلیل دیگری بر خطر ساز بودن تمرینات ورزشی شدید بر سیستم قلبی-عروقی، کاهش سطوح آپلین و در نتیجه بیماری‌های قلبی باشد. خاطر نشان می‌شود که ساز و کار این پیتید به‌طور کامل شناخته‌شده نیست و منشأ آپلین پلاسمایی، تنظیم و ترشح آن نیز دقیقاً مشخص نشده است. بنابراین، دو نظریه بر پایه رهایی آپلین وجود دارد نظریه اول اینکه آپلین در چرخه گردش خون با سطوح آپلین قلبی ارتباط معنی‌داری دارد. Foldes و همکارانش گمان می‌کردند که منشأ بخشی از آپلین، دستگاه قلبی-عروقی است (۶)، اما Castan و همکارانش معتقد بودند افزایش بافت چربی نیز می‌تواند منبع آپلین در چرخه گردش خون بوده و با انسولین و BMI در ارتباط باشد (۹)؛ بنابراین نظریه دوم، افزایش بافت چربی را منبع آپلین

References:

1. Larsen L, Akerstrom T, Nielsen S, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Visfatin mRNA Expression in Human Subcutaneous Adipose Tissue Is Regulated by Exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E24-E31.
2. Nikbakht H, Taghyan F, Karbasian A. The Effect of Aerobic Training on Apelin Levels in Obese Women. *Research on Sport Sciences* 2004;11(4):45-58. [Full Text in Persian]
3. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The Novel Peptide Apelin Lowers Blood Pressure Via a Nitric Oxide-Dependent Mechanism. *Regul Pept* 2001;99(2-3):87-92.
4. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251(2):471-6.
5. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Vuolteenaho O, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuhola J, Rysa J, Toth M, Ruskoaho H, Apelin. The Novel Endogenous Ligand of the Orphan Receptor APJ, Regulates Cardiac Contractility. *Circ Res* 2002;91(5):434-440.
6. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, et al. Circulating and Cardiac Levels of Apelin, the Novel Ligand of the Orphan Receptor APJ, in Patients with Heart Failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308(3):480-5.
7. Cheng X, Cheng XS, Catherine C. Venous Dilator Effect of Apelin, an Endogenous Peptide Ligand for the Orphan APJ Receptor, in Conscious Rats. *Eur J Pharmacol* 2003;470(3):171-175.
8. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig KH. Apelin, Orexin-A and Leptin Plasma Levels in Morbid Obesity and Effect of Gastric Banding. *Regul Pept* 2005;130(1-2):7-13.
9. Castan-Laurell I, Michaela V, Danièle D, Cédric D, Michaela K, Zuzana K, Jindriska H, Vladimir V. Effect of Hypocaloric Diet-Induce Weight Loss in Obese Women On Plasma Apelin And Adipose Tissue Expression or Apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008;158(6):905-910.
10. Boucher J, Bernard M, Danièle D, Stéphane G, Charlotte G, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audigier Y, Saulnier-Blache J, Valet P. Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinology* 2004;146:1764-1771.
11. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical Localisation of the Apelin Receptor, APJ, to Human Cardiomyocytes, Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells. *Regul Pept* 2005;126(3):233-240.
12. Lauglin NH, Woodman WG. Interval Sprint Training Enhanced Endothelial Function and eNOS in Some Arteries That Perfuse White Gastrocnemius Muscle. *J Appl Physiol* 2004;66(1):233-244.
13. 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.
14. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, Sugaya T, Matsuzaki H, Yamamoto R, Shiota N, et al. Regulatory Roles for APJ, A Seven-transmembrane Receptor Related to Angiotensin-type 1 Receptor in Blood Pressure in Vivo. *J Biol Chem* 2004;279(25):26274-79.
15. Wright D, Sutherland L. Exercise Increases Apelin Expression in White Adipose Tissue. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2009;41(5):38.
16. Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK, Wang X, Tang C. Exercise Training Promotes Expression of Apelin and APJ of Cardiovascular Tissues in Spontaneously Hypertensive Rats. *Life Sci* 2006;79:12.