Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 36, No. 3, Aug. – Sep. 2014, Pages: 62-67

Effects of Aerobic Training on Plasma Concentration of Apelin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats

Fahimeh Kazemi[1*], Khosro Ebrahim[2], Saleh Zahedi Asl[3]

[1]School of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
[2]Department of Exercise Physiology, School of Physical Education & Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
[3]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 15 Mar, 2014 Accepted: 29 Apr, 2014

Abstract

Background and Objectives: Apelin is a newly discovered adipokine which plays an important role in regulation of energy homoeostasis and improvement of insulin resistance. However, the effect of exercise training on apelin level in diabetic status is not khown, yet. The aim of this study was to determine the effect of aerobic training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic rats.

Materials and Methods: In this randomized experimental study, twenty diabetic male Wistar rats were divided into training and control group. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of nicotinamide and streptozotocin. Four weeks after the development of diabetes, the training group ran 6-week on treadmill. After the training, plasma concentration of glucose, insulin and apelin were measured and HOMA-IR was calculated.

Results: There was a statisticaly significant decrease in plasma concentration of glucose and insulin and HOMA-IR, and a significant increase in plasma concentration of apelin was observed in training group compared with control group. Furthermore, a significant negative relationship between plasma concentration of apelin and HOMA-IR after 6 weeks aerobic training was found.

Conclusion: It seems that 6-week aerobic training by changes in plasma concentration of apelin, glucose and insulin and HOMA-IR can be effective in treatment of type 2 diabetes in rats.

Keywords: Adipokine, Apelin, Type 2 Diabetes, Aerobic Exercise

*Corresponding author:
E-mail: kazemi.fahimeh@yahoo.de

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی بر غلظت پلاسمایی اپلین و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲

فهیمه کاظمی[۱*]، خسرو ابراهیم[۲]، صالح زاهدی اصل[۳]

[۱] دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران،
[۲] گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۹۲/۱۲/۲۴ پذیرش: ۹۳/۲/۹

چکیده

زمینه و اهداف: اپلین، آدیپوکاینی است که اخیرا" شناسایی شده است و نقش مهمی در تنظیم هومئوستاز انرژی و بهبود مقاومت به انسولین دارد. با این وجود، تأثیر تمرین ورزشی بر میزان اپلین در وضعیت دیابت به طور واضح مشخص نشده است. هدف از تحقیق حاضر، تعیین تأثیر تمرین هوازی بر غلظت پلاسمایی اپلین و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۲۰ سر موش نر دیابتی به طور تصادفی به ۲ گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. القای دیابت با تجویز نیکوتین‌آمید و استروپتوتوزوسین به صورت درون صفاقی صورت گرفت. ۴ هفته پس از پیشرفت دیابت، گروه تمرین ۶ هفته روی نوارگردان دویدند. پس از تمرین، غلظت پلاسمایی گلوکز، انسولین و اپلین اندازه‌گیری و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) محاسبه شد. از آزمون آماری t مستقل و آزمون همبستگی پیرسون برای آنالیز داده ها استفاده و سطح معنی داری $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق، کاهش معنی‌دار غلظت پلاسمایی گلوکز و انسولین و HOMA-IR را در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل و افزایش معنی‌دار غلظت پلاسمایی اپلین را در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل نشان داد. همچنین، بین غلظت پلاسمایی اپلین و HOMA-IR پس از ۶ هفته تمرین هوازی رابطه منفی معنی‌داری مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ۶ هفته تمرین هوازی می‌تواند با تغییر غلظت پلاسمایی اپلین، گلوکز و انسولین و HOMA-IR در درمان دیابت نوع ۲ در موش‌های صحرایی موثر باشد.

کلید واژه‌ها: آدیپوکاین، اپلین، دیابت نوع ۲، تمرین هوازی

* ایمیل نویسنده رابط: kazemi.fahimeh@yahoo.de

مقدمه

دیابت نوع ۲، اختلال متابولیکی مزمنی است که به دلیل مقاومت بافت‌های محیطی در برابر انسولین ایجاد می‌شود و موجب کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۱). از طرفی، بافت چربی به عنوان یک غده درون ریز، میانجی های بیولوژیکی تحت عنوان آدیپوکاین ها مانند لپتین، ویسفاتین، آدیپونکتین را ترشح می‌کند (۲). اپلین (پیش ساز پپتید متشکل از ۷۷ اسید آمینه) عضو جدید پپتیدهای مترشحه از بافت چربی (۳) است که نوع گیرنده آن از نوع جفت شده به پروتئین G (G protein-coupled receptor) می‌باشد (۴). اپلین و گیرنده آن به مقدار زیاد در بافت چربی انسان و جوندگان بیان می‌شوند (۵). علاوه بر بافت چربی، اپلین در سیستم عصبی مرکزی (۴) و بسیاری از بافت‌های محیطی (مانند قلب، عضله اسکلتی، ریه، کلیه، کبد، سیستم عروقی) بیان و در جریان خون نیز یافت می‌شود (۶). اخیرا" ارتباط اپلین با مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت نوع ۲ (۱) و نقش آن در تنظیم هومئوستاز انرژی و متابولیسم گلوکز (۱، ۸-۶) مشخص شده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که غلظت اپلین پلاسما در انسان و موش‌های چاق دچار هایپرانسولینمی به علت ایجاد مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد (۱۲-۹). موش‌هایی که نقصی در بیان mRNA اپلین در بافت‌های مختلف دارند، مقاوم به انسولین و دچار هایپرانسولینمی هستند (۱۳) و تزریق اپلین به موش‌های مقاوم به انسولین، موجب کاهش غلظت گلوکز پلاسما و افزایش گلوکز مصرفی در عضله اسکلتی و بافت چربی می‌شود (۱۰). این در حالی است که اپلین ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوکز را در پانکراس مهار می‌کند (۱۴). بنابراین، اپلین از طریق بهبود گلوکز مصرفی به عنوان یکی از اهداف دارویی آینده برای درمان چاقی، دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین مورد توجه می‌باشد (۹،۱۰و۱۵) و تلاش برای مقابله با

مقاومت به اپلین در این بیماری‌ها از راه‌کارهای درمانی مهم به شمار می‌آید (۱۵). شیوع دیابت نوع ۲ در چند سال گذشته افزایش بسیاری یافته است و هنوز هم افزایش بیشتری در چند سال آینده پیش بینی می‌شود. نقش فعالیت‌های ورزشی بر بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ به خوبی مشخص شده است (۱۶). فعالیت ورزشی اولین خط درمان و با رعایت مراقبت‌های ویژه پزشکی، وسیله مناسب و کم هزینه‌ای برای پیشگیری و درمان بیماری دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود. لذا، انتخاب شیوه زندگی متکی بر فعالیت‌های ورزشی می‌تواند از شدت عوارض وابسته به دیابت نوع ۲ و نیز هزینه مراقبت‌های پزشکی بکاهد و کیفیت زندگی را برای بیماران دیابتی بهبود بخشد. تمرین هوازی نیز به عنوان روش درمانی مناسب با آثار متابولیکی مثبت بر بیماران دیابتی نوع ۲ مورد توجه محققان ورزشی می‌باشد. از طرفی، اخیرا" ارتباط اپلین با مقاومت به انسولین مشخص شده است. با توجه به نقش اپلین در بهبود مقاومت به انسولین به نظر می‌رسد که پاسخ‌های این پپتید به فعالیت ورزشی دارای اهمیت باشد، ولی در زمینه اثر فعالیت ورزشی منظم بر اپلین و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ مطالعات اندکی صورت گرفته است (۲۱-۱۸). بنابراین، بررسی اثر فعالیت ورزشی منظم بر این هورمون علاوه بر پاسخ دادن به بسیاری از سؤالات مربوط به اثر فعالیت ورزشی منظم بر اپلین، می‌تواند نقش درمانی فعالیت ورزشی بر این هورمون و بیماری دیابت را مشخص نماید. از این رو، تحقیق حاضر طراحی شد تا تأثیر ۶ هفته تمرین هوازی بر غلظت پلاسمایی اپلین و مقاومت به انسولین موش های صحرایی دیابتی نوع ۲ مشخص شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۲۳۰ تا ۲۵۰ گرم) از انیستیتو پاستور ایران تهیه شدند. این حیوانات در آزمایشگاه حیوانات پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم شهید بهشتی در قفس‌های ویژه از جنس پلی کربنات شفاف و در محیطی با میانگین دمای ۲± ۲۵ درجه سانتی گراد، رطوبت بین ۳± ۲۷ سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند و به آب و غذای استاندارد موش (به صورت پلت تهیه شده از مؤسسه خوراک دام پارس) دسترسی آزاد داشتند. تمام آزمایشات انجام شده بر اساس دستورالعمل کمیته کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید بهشتی طراحی گردید.

روش اجرای تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تجربی- توسعه ای بود. پس از دو هفته سازگاری با محیط جدید، دیابت در موش‌ها با تجویز ۹۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم NA (Sigma, Saint. Louis, MO, USA) محلول در سالین به صورت درون صفاقی و ۱۵ دقیقه بعد، تجویز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم STZ (Sigma, Saint. Louis, MO, USA) محلول در بافر سیترات (۰/۱ مولار و ۴/۵ **P=H**) به صورت درون صفاقی القا شد (۲۱و۲۲). دو هفته پس از القای دیابت، موش‌ها با دیابت خفیف و غلظت گلوکز پلاسمای ناشتای بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی- لیتر) (۲۳)، برای مطالعه حاضر انتخاب شدند. همچنین، ۴ هفته پس از القای دیابت، ۲۰ سر موش دیابتی (همسان از نظر وزن) به طور مساوی و تصادفی به دو تمرین (۱۰ سر) و کنترل (۱۰ سر) تقسیم شدند و موش‌های گروه تمرین به مدت یک هفته با نحوه فعالیت روی نوارگردان (برج صنعت، تهران، ایران) و نیز اجرای پروتکل تمرینی آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر درصد و به مدت ۱۰ دقیقه بود. طبق جدول ۱ در دو هفته اول تمرین، موش‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه شروع به دویدن کردند. پس از دو هفته اول، هر ۲ هفته شدت و مدت فعالیت به صورت تدریجی افزایش یافت تا در دو هفته آخر موش‌ها با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و به مدت ۳۰ دقیقه دویدند. شیب نوارگردان نیز در سراسر تمرین ۵ درصد در نظر گرفته شد. موش‌های گروه کنترل نیز در طول دوره ۶ هفته‌ای روی نوارگردان قرار گرفتند، ولی هیچ گونه فعالیتی انجام ندادند. برای هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و به همان اندازه سرد کردن در نظر گرفته شد. این پروتکل بر اساس اصول انجمن علمی ACSM (American College of Sports Medicine) و به صورت فزاینده طراحی شده است (۲۴). جهت رعایت ملاحظات اخلاقی از شوکر الکتریکی برای وادار کردن حیوان به ادامه فعالیت بدنی استفاده نشد بلکه بدین منظور از یک میله پلاستیکی استفاده شد. همچنین، وزن و میزان غذای دریافتی موش‌های گروه تمرین و کنترل پس از ۶ هفته تمرین هوازی اندازه گیری شد. ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین (به منظور جلوگیری از آثار جلسه آخر تمرین) و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، خون‌گیری مستقیما" از قلب موش‌های ۲ گروه صورت گرفت. سپس خون در لوله‌های حاوی EDTA (Ethylene-diamineteraacetic acid) ریخته شد و برای جداکردن پلاسمای خون، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سپس در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. غلظت پلاسمایی گلوکز با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی (گلوکز اکسیداز) (پارس آزمون، ایران) با حساسیت ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات ۴/۵٪، غلظت پلاسمایی انسولین با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (Mercodia، سوئد) با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۵/۳٪ و به روش الایزای ساندویچی و غلظت پلاسمایی اپلین با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (Biospes، چین) با حساسیت ۰/۷۵ نانو گرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۶/۴٪ اندازه‌گیری شد. همچنین، شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول HOMA-IR [۲۲/۵ /گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر) × انسولین ناشتا (میکرو یونیت بر میلی‌لیتر)] محاسبه شد (۳). داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ آنالیز شد. برای تعیین توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنف (Kolmogorov smirnov)، برای مقایسه میانگین متغیرهای ۲ گروه تمرین و کنترل پس از دوره تمرین هوازی از آزمون t مستقل (Independent t-test)، برای مقایسه میانگین متغیرهای ۲ گروه تمرین و کنترل در پیش و پس آزمون از t وابسته (Paired t-test) و برای تعیین ارتباط بین ۲ متغیر از آزمون ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز **P**<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار متغیرهای ۲ گروه دیابتی تمرین و کنترل پس از ۶ هفته تمرین هوازی در (جدول ۲) ارائه شده است.

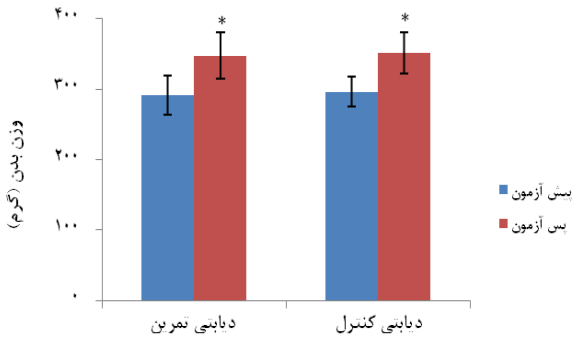
طبق نتایج آزمون t وابسته، تفاوت معنی‌دار بین میانگین وزن بدن و غلظت پلاسمایی گلوکز ۲ گروه دیابتی تمرین و کنترل در پیش و پس آزمون (P<۰/۰۵) مشاهده شد (شکل ۱ و ۲).

جدول ۱: پروتکل تمرین هوازی

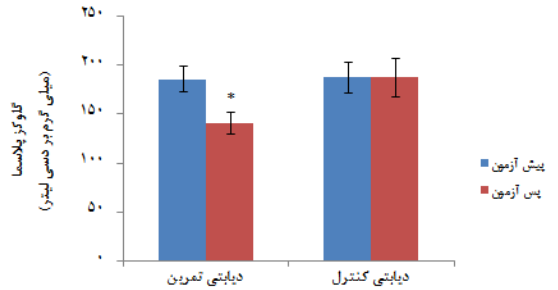
هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰
مدت (دقیقه)	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰
شیب (درصد)	۵	۵	۵	۵	۵	۵

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار متغیرهای گروه دیابتی تمرین و دیابتی کنترل پس از ۶ هفته تمرین هوازی(P<۰/۰۵ نشانگر تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی کنترل است)

گروه / متغیر	دیابتی تمرین (۱۰ نفر)	دیابتی کنترل (۱۰ نفر)	P
وزن (گرم)	۳۴۷/۷۹ ±۳۲/۳۸	۳۵۱/۷۴ ±۲۹/۵۳	۱/۰۰۰
میزان غذای دریافتی (گرم)	۱۵۸/۲۱ ±۱۰/۱۴	۱۵۳/۶۱ ±۱۷/۳۵	۱/۰۰۰
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۴۶/۲۶ ±۱۱/۲۷	۱۸۷/۸۹ ±۱۹/۴۶	۰/۰۱۸
انسولین (نانوگرم بر میلی لیتر)	۰/۳۴ ±۰/۰۵	۰/۴۹ ±۰/۰۱	۰/۰۴۳
HOMA-IR	۳/۷۶ ±۰/۳۲	۴/۰۹ ±۰/۲۷	۰/۰۲۰
اپلین (نانوگرم بر میلی لیتر)	۱/۴۹ ±۰/۴۱	۰/۹۸ ±۰/۵۷	۰/۰۰۴



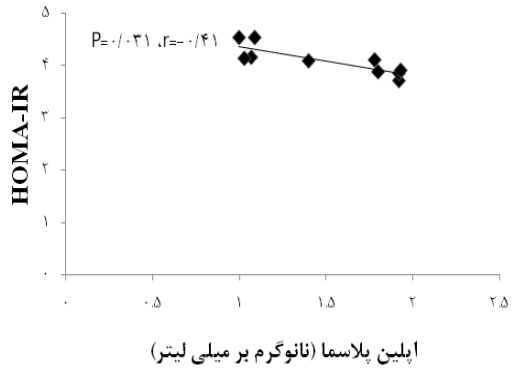
شکل ۱: میزان تغییرات وزن بدن دو گروه دیابتی تمرین و کنترل در پیش و پس آزمون. مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار از ۱۰ موش صحرایی در هر گروه بیان شده است. * نشانگر تفاوت معنی داری (P<۰/۰۵) در پس آزمون نسبت به پیش آزمون است.



شکل ۲: میزان تغییرات غلظت پلاسمایی گلوکز دو گروه دیابتی تمرین و کنترل در پیش و پس آزمون. مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار از ۱۰ موش صحرایی در هر گروه بیان شده است. * نشانگر تفاوت معنی داری (P<۰/۰۵) در پس آزمون نسبت به پیش آزمون است.

نتایج آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت غیرمعنی‌داری بین میانگین وزن بدن و میزان غذای دریافتی گروه تمرین پس از ۶ هفته تمرین نسبت به گروه کنترل وجود دارد (P<۰/۰۵). همچنین، میانگین غلظت پلاسمایی گلوکز، انسولین و HOMA-IR گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری و میانگین غلظت پلاسمایی اپلین گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی-داری یافت (P<۰/۰۵).

طبق آزمون همبستگی پیرسون، بین غلظت پلاسمایی اپلین و HOMA-IR گروه تمرین پس از ۶ هفته تمرین هوازی رابطه منفی معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵) (شکل ۳).



شکل ۳: ارتباط بین غلظت پلاسمایی اپلین و HOMA-IR گروه دیابتی تمرین پس از ۶ هفته تمرین هوازی

بحث

در تحقیق حاضر، غلظت پلاسمایی گلوکز موش‌های دیابتی افزایش یافت و پس از ۶ هفته تمرین هوازی، غلظت پلاسمایی گلوکز و انسولین و نیز HOMA-IR در گروه دیابتی تمرین (فعالیت ورزشی منظم) نسبت به گروه دیابتی کنترل مستقل از تغییرات وزن بدن کاهش یافت. در دیابت نوع ۲، افزایش فعالیت بدنی باعث کاهش غلظت گلوکز پلاسمای ناشتا و سطح انسولین می‌شود که نشانگر افزایش حساسیت به انسولین می‌باشد (۲۵). همچنین، بافت عضله اسکلتی بیشترین سهم را در ایجاد مقاومت انسولین کل بدن دارد و تمرین ورزشی می‌تواند با بهبود متابولیسم گلوکز، حساسیت به انسولین عضله اسکلتی و کل بدن را بهبود دهد (۱۶). مطالعات بالینی نشان می‌دهد که پیام رسانی انسولین و فعالیت فسفو اینوزیتید ۳-کیناز (PI3K) در عضله اسکلتی افراد مقاوم به انسولین و دیابتی نوع ۲ کاهش می‌یابد، در حالی که بهبود جذب گلوکز ناشی از انسولین کل بدن بعد از تمرین ورزشی در انسان و جوندگان، مربوط به افزایش سوبسترای گیرنده انسولین ۱ و ۲ (IRS1,2) و نیز PI3K عضله اسکلتی می‌باشد. همچنین، تنظیم افزایشی پروتئین کیناز میانجی شده با AMP (AMPK) مکانیزم قوی دیگری است که تمرین ورزشی به واسطه آن حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۱۶)، به طوری که در اثر تمرین ورزشی، بیان پروتئین ناقل گلوکز (GLUT4) و انتقال آن به غشای پلاسمایی در عضله اسکلتی از طریق فعالیت AMPK افزایش می-یابد و در نهایت ورود گلوکز به داخل سلول های عضلانی و استفاده از آن تسهیل می‌شود (۲۶).

یافته دیگر تحقیق حاضر، افزایش غلظت پلاسمایی اپلین در گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل پس از ۶ هفته تمرین هوازی بود. مطالعات در زمینه اثر فعالیت ورزشی منظم بر

سطح اپلین (آدیپوکاین مؤثر بر مقاومت به انسولین) در بیماران دیابتی نوع ۲ اندک می‌باشد، Kadoglou و همکاران افزایش غلظت سرمی اپلین و بهبود حساسیت به انسولین را در بیماران دیابتی نوع ۲ دارای اضافه وزن پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی (۴ جلسه در هفته به مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه با شدت متوسط) نشان دادند (۱۷). Kadoglou و همکاران نیز افزایش غلظت سرمی اپلین و بهبود حساسیت به انسولین را در بیماران دیابتی نوع ۲ پس از ۶ ماه تمرین هوازی (۴ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه با شدت متوسط) (۱۹) نشان دادند، در حالی کهKrist و همکاران، کاهش غلظت سرمی اپلین و بهبود حساسیت به انسولین را در بیماران دیابتی نوع ۲ پس از ۱۲ هفته تمرین بدنی نظارت شده (۳ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه) (۱۸) و نیز Mohebbi و همکاران کاهش غلظت پلاسمایی اپلین و مقاومت به انسولین را پس از ۸ هفته تمرین هوازی (۳ جلسه در هفته به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه با شدت متوسط) (۲۰) نشان دادند.

در تحقیق حاضر برای اولین بار اثر ۶ هفته تمرین هوازی (۵ جلسه در هفته به مدت ۳۰ دقیقه با شدت متوسط) بر سطح اپلین نمونه‌های حیوانی بررسی شده است. قابل ذکر است شدت فعالیت ورزشی در اغلب مطالعات یکسان بوده است، ولی تفاوت در پروتکل تمرین ورزشی (دویدن روی نوار گردان شیب‌دار در مقابل انجام تمرین بدنی نظارت شده)، مدت زمان تمرین (۶ هفته در مقابل ۸، ۱۲ هفته و ۶ ماه)، حجم فعالیت (۵ جلسه در هفته در مقابل ۳ و ۴ جلسه در هفته)، تمرین پذیری نمونه‌ها و نیز سابقه دیابت (پیشرفت دیابت در موش ها به مدت ۴ هفته در مقابل نمونه‌های انسانی با چندین سال سابقه دیابت) می‌تواند دلیلی بر تناقضات موجود در برخی از مطالعات باشد. با این وجود، همسو با ۲ مطالعه اخیر (۱۷و۱۹)، افزایش غلظت پلاسمایی اپلین در موش‌های دیابتی نوع ۲ در تحقیق حاضر می‌تواند مربوط به افزایش حساسیت به انسولین ناشی از فعالیت ورزشی باشد.

از طرفی، نتایج تحقیق حاضر ارتباط منفی بین اپلین پلاسما و HOMA-IR را مستقل از تغییرات وزن بدن پس از ۶ هفته مداخله تمرین هوازی نشان داد. ارتباط اپلین با مقاومت به انسولین در تحقیقات به خوبی مشخص شده است، به طوری که غلظت پلاسمایی اپلین در افراد مقاوم به انسولین (۶) و نیز افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به افراد نرمال افزایش یافت (۱۲و۲۷). از طرفی، ترشح اپلین توسط انسولین تنظیم می‌شود، مبنی بر این که ارتباط اپلین با مقاومت به انسولین به علت هایپر انسولینمی می‌باشد، به طوری که اپلین در موش‌های تحت درمان STZ کاهش تنظیمی می‌یابد (۱۱).

همچنین، اپلین با یک فیدبک منفی ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز را از سلول‌های بتای پانکراس کاهش می‌دهد (۱۴). مکانیزم‌های سیگنالی اپلین جهت تنظیم حساسیت به انسولین به این صورت است که اپلین مستقیما" گلوکز مصرفی را از طریق مسیر AMPK و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیال (eNOS) افزایش می‌دهد یا این که اپلین به طور غیرمستقیم با مهار لیپولیز از طریق تنظیم فسفوریلاتیو لیپاز حساس به هورمون (HSL) و کاهش رهایش اسیدهای چرب آزاد به گردش خون موجب کاهش مقاومت به انسولین می‌شود (۲۸). با این وجود، مکانیزم های دقیق چگونگی تأثیر تمرین ورزشی بر سطح اپلین مشخص نیست، ولی فعال سازی AMPK می‌تواند ارتباط اصلی بین حساسیت به انسولین میانجی شده با فعالیت ورزشی و تغییرات اپلین را فراهم سازد (۱۷). تنظیم افزایشی AMPK ناشی از فعالیت ورزشی تأثیر خود را از طریق اجزای انتهایی آبشار سیگنالی انسولین (مسیر سیگنالی Akt/AS160/GLUT4) اعمال می‌کند (۱۶).

در حالی که اپلین نیز از طریق مسیرAMPK و eNOS، اجزای مسیر انسولین مانند Akt را تحریک می‌کند (۲۸). AMPK مسئول بسیاری از آثار مفید فعالیت ورزشی بر متابولیسم گلوکز است و نقص پیام رسانی AMPK عامل برخی اختلالات متابولیکی مربوط به دیابت نوع ۲ می‌باشد. این در حالی است که تمرین ورزشی می‌تواند مانع از اختلالات مسیر AMPK شود. بنابراین، ارتباط منفی بین اپلین پلاسما و HOMA-IR پس از تمرین هوازی نشان‌گر این است که تمرین ورزشی می‌تواند با کاهش و کنترل HOMA-IR موجب افزایش غلظت پلاسمایی اپلین در موش‌های دیابتی نوع ۲ شود، به طوری که غلظت پلاسمایی اپلین هم‌راستا با کاهش HOMA-IR افزایش یافت.

نتیجه‌گیری

در مجموع، تحقیق حاضر نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی احتمالا"می‌تواند موجب کاهش غلظت پلاسمایی گلوکز و انسولین و نیز HOMA-IR و افزایش غلظت پلاسمایی اپلین در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ شود. بنابراین، به نظر می‌رسد این برنامه تمرینی می‌تواند در درمان دیابت نوع ۲ مؤثر باشد، ولی با توجه به این که مطالعات کمی در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر سطح اپلین در بیماران دیابتی ۲ انجام شده است، نیاز به تحقیقات تکمیلی بیشتری در این زمینه می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل رساله دانشجویی و طرح تحقیقاتی مصوب است. همچنین، از پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم شهید بهشتی که ما را در انجام این تحقیق یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References

1. 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): 544-548.
2. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon Ö, Canpolat FE, Aydinöz S, Metin Ipcioglu O, et.al. Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2011; **22**(1): 32-37.
3. Tapan S, Tascilar E, Abaci A, Sonmez A, Kilic S, Erbil MK, et.al. Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; **23**(10): 1039-1046.

4. Ringström C, Nitert MD, Bennet H, Fex M, Valet P, Rehfeld JF, et.al. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept* 2010; **162**(1-3): 44-51.
5. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol Cell Biochem* 2007; **305**(1-2): 87-94.
6. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IS, Cekmez F, Ipcioglu OM, et.al. Elevated Plasma Levels of Apelin in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; **23**(5): 497-502.
7. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et. al. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-dependent mechanisms. *Endocrinol* 2011; **152**(1); 59-68.
8. Attané C, Daviaud D, Dray C, Dusaulcy R, Masseboeuf M, Prévot D, et.al. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *J Mol Endocrinol* 2011; **46**(1): 21-28.
9. Zhu Sh, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y, et.al. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem* 2011; **353**(1-2): 305-313.
10. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et.al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; **8**(5): 437-445.
11. 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. *Endocrinol* 2005; **146**(4): 1764-1771.
12. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, et. al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 2009; **19**(11): 1574-1580.
13. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et.al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; **298**(1): 59-67.
14. Sörhede WM, Magnusson C, Ahrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; **131**(1-3): 12-17.
15. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kováciková 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): 905-910.
16. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol* 2008; **192**(1): 127-135.
17. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, et.al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 2012; **18**(5): 290-295.
18. Krist J, Wieder K, Klöting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, 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.
19. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis CD, Vrabas IS. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; **30**(2): 41-50.
20. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of Garuga pinnata Roxb. In streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2006; **107**(2): 285-290.
21. Mohebbi H, Rhmaninia F, Hedayati Emami MH, Saidi Ziabari T. [Effects of 8-week moderate-intensity aerobic training on levels of plasma apelin and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Sport Physiol* 2014; **5**(20): 115-128. (Persian).
22. Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoît NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Bersama engleriana leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* 2012; **12**: 264.
23. Masiello P, Broca C, G.ross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D, et.al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes* 1998; **47**(2): 224-229.
24. Thompson WR, American College of Sports Medicine, Gordon NF, Pescatello LS. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 8th ed, Lippincott Williams & Wilkings, 2010.
25. Marwick TH, Matthew DH, Todd M, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et.al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; **119**(25): 3244-3262.
26. Durante PE, Mustard KJ, Park SH, Winder WW, Hardie DG. Effects of endurance training on activity and expression of AMP-activated protein kinase isoforms in rat muscles. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; **283**(1): 178-186.
27. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et.al. TNF up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEBJ* 2006; **20**(9): 796-802.
28. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes* 2011; **3**(3): 225-231.