

# تأثیر تمرین هوازی تداومی بر غلظت آپلین پلاسما و مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲

محمدطاهر افشون پور\*، عبدالحمید حبیبی، روح الله رنجبر

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۴/۹/۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱/۱۷

## چکیده

**زمینه و هدف:** آپلین، آدیپوکاین جدیدی است که نقش مهمی در تنظیم هومئوستاز انرژی و بهبود مقاومت به انسولین دارد. هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی تداومی بر غلظت آپلین پلاسما و شاخص مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع کاربردی و به روش نیمه تجربی بود. در این مطالعه ۲۴ مرد بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شهر اهواز به روش هدفمند انتخاب شدند و به طور تصادفی در دو گروه تمرین هوازی تداومی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) قرار گرفتند. شاخص‌های تن سنجی، ترکیب بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها با استفاده از آزمون تعدیل شده بروس، اندازه‌گیری شد. آزمودنی‌ها تمرین هوازی تداومی را به مدت هشت هفته (۳ جلسه در هفته، ۲۰ تا ۴۵ دقیقه در هر جلسه با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب) به اجرا در آوردند. پیش از شروع تمرین‌ها و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، غلظت پلاسمایی آپلین، گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی وابسته، تحلیل کواریانس و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج تحقیق، کاهش معنی‌دار غلظت گلوکز خون، انسولین خون و شاخص مقاومت به انسولین گروه تمرین را در مقایسه با پیش‌آزمون و گروه کنترل نشان داد، در حالی که افزایش معنی‌دار غلظت آپلین پلاسما گروه تمرین در مقایسه با پیش‌آزمون و گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین، بین غلظت آپلین پلاسما و شاخص مقاومت به انسولین پس از هشت هفته تمرین هوازی تداومی رابطه معکوس و معنی‌داری مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین هوازی تداومی با شدت کم تا متوسط می‌تواند بر غلظت آپلین پلاسما مؤثر باشد، همچنین موجب کنترل قند خون و بهبود مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ گردد.

**واژه‌های کلیدی:** آدیپوکاین، آپلین، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، تمرین هوازی تداومی

\* نویسنده مسئول: محمدطاهر افشون پور، اهواز، دانشگاه شهید چمران، گروه فیزیولوژی ورزش

Email: Mohammad.afshon@gmail.com

## مقدمه

دیابت نوع ۲، اختلال متابولیسمی مزمنی است که به دلیل مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود و موجب کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۱). از طرفی، بافت چربی به عنوان یک غده درون ریز، میانجی‌های بیولوژیکی تحت عنوان آدیپوکاین مانند: لپتین، ویسفاتین و آدیپونکتین را ترشح می‌کند (۲). آپلین<sup>(۱)</sup> (پیش‌ساز پپتید متشکل از ۷۷ اسید آمینه) عضو جدید پپتیدهای مترشح از بافت چربی است (۳) که نوع گیرنده آن از نوع جفت شده به پروتئین G می‌باشد (۴). آپلین و گیرنده (APJ) آن به مقدار زیاد در بافت چربی انسان و موش بیان می‌شوند (۵). علاوه بر بافت چربی، آپلین 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). اخیراً ارتباط آپلین با مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت نوع ۲ (۱) و نقش آن در هومئوستاز و سوخت و ساز گلوکز مشخص شده است (۸-۶، ۱). مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهد که غلظت آپلین پلاسما در انسان و موش‌های چاق دچار هایپرانسولینمی به علت ایجاد مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد (۹-۱۲). آپلین بر متابولیسم انرژی و حساسیت به انسولین مؤثر است و در زمینه ارتباط بین آپلین و مقاومت به انسولین در وضعیت دیابت نشان داده شده است که هایپر انسولینمی همراه با مقاومت به انسولین می‌تواند بیان آپلین بافت چربی را از طریق فعال‌سازی مسیره‌های

سیگنالی فسفو اینوزیتید کیناز ۳ (PI3K)<sup>(۲)</sup>، پروتئین کیناز c (PKC)<sup>(۳)</sup> و پروتئین کیناز فعال شونده با میتوزن (MAPK)<sup>(۴)</sup> تنظیم افزایشی کند، به طوری که انسولین به عنوان تنظیم‌گر قوی بیان آپلین، اثر مستقیم بر تولید و ترشح آپلین می‌گذارد. افزایش سطح پلاسمایی انسولین و نیز آپلین در موش‌های دیابتی نشانگر این است که هومئوستاز آپلین در وضعیت دیابت نوع ۲ مختل می‌شود و افزایش انسولین پلاسما می‌تواند افزایش سطح پلاسمایی آپلین را تقویت کند، این در حالی است که سطح انسولین هم راستا با کاهش بیان آپلین در مدل حیوانی دیابتی شده کاهش می‌یابد (۱۱)، تزریق آپلین به موش‌ها مصرف گلوکز را در بافت‌های محیطی (عمدتاً عضله اسکلتی و بافت چربی) افزایش می‌دهد و به دنبال آن موجب بهبود مقاومت به انسولین می‌شود (۱۰) و تزریق آپلین با بازخورد منفی ترشح انسولین تحریک شده ناشی از گلوکز را مهار می‌کند، به طوری که آپلین با فعال سازی فسفودی استراز ۳ (PDE3B)<sup>(۵)</sup> وابسته به PI3K و متعاقباً مهار سطوح آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP)، اثر مهارتی مستقیم بر سلول‌های بتای پانکراس اعمال می‌کند (۱۳). با توجه به این اطلاعات، به نظر می‌رسد افزایش سطوح آپلین در بیماران دیابتی نوع ۲ که دچار مقاومت به انسولین هستند یک نوع مکانیزم بازخورد منفی برای کاهش هایپر انسولینمی است که می‌تواند نقش جبرانی آپلین برای کاهش

- 1- Apelin
- 2- Phosphoinositol 3-Kinase
- 3- Protein kinase 3
- 4- Mitogen activated Protein kinase 3
- 5- Phosphodiesterase 3

اخیراً، تنظیم و کنترل سطح آپلین از طریق فعالیت ورزشی در مطالعه‌های جدید گزارش شده است (۲۱-۲۵). کدوگلو و همکاران (۲۰۱۲؛ ۲۰۱۳)، افزایش غلظت آپلین را متعاقب فعالیت بدنی طولانی مدت در بیماران دیابتی نوع ۲ گزارش کردند (۲۱ و ۲۲)، همچنین محبی و همکاران کاهش غلظت پلاسمایی آپلین و مقاومت به انسولین را در زنان دارای اضافه وزن مبتلا به دیابت نوع ۲ متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط گزارش کردند (۲۳). علاوه بر این کریست و همکاران پس از یک دوره تمرین بدنی هوازی توأم با برنامه کاهش وزن، کاهش معنی‌دار آپلین را در زنان چاق و دارای اضافه وزن، مشاهده کردند (۲۴). از طرفی دیگر دریانوش و همکاران تغییر معنی‌داری در مقادیر آپلین پلاسما به دنبال ۱۲ هفته تمرین هوازی منظم در زنان سالمند دارای اضافه وزن مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان ندادند (۲۵).

با وجود این، مطالعه‌های چندانی درباره اثر فعالیت ورزشی بر سطوح آپلین در وضعیت دیابت صورت نگرفته است و همچنین در یافته‌های مطالعه‌های انجام شده تناقض و اختلاف زیادی دیده می‌شود (۲۱-۲۵). بدین ترتیب، با توجه به اهمیت این پپتید به عنوان عاملی مهم و مؤثر در درمان دیابت نوع ۲، ارتباط آن با مقاومت به انسولین، محدود بودن تعداد تحقیقات و نیز نتایج متناقض تحقیقات انجام شده در زمینه فعالیت ورزشی و آپلین در بیماران دیابتی، انجام تحقیق حاضر ضروری به نظر می‌رسد.

مقاومت به انسولین و بهبود اختلال ترشح انسولین را نشان دهد (۱۴)، در حالی که افزایش تنظیمی آپلین ناشی از مقاومت به انسولین می‌تواند یک هدف درمانی برای دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شود (۱۵).

شیوع دیابت نوع ۲ در چند سال گذشته افزایش قابل توجهی یافته است و پیش‌بینی می‌شود در چند سال آینده نیز شیوع بیشتری پیدا کند. نقش فعالیت‌های ورزشی بر بهبود حساسیت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت 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 هزینه‌های مراقبت‌های پزشکی ناشی از آن بکاهد و کیفیت زندگی را برای بیماران دیابتی بهبود بخشد (۱۷). تمرین هوازی نیز به عنوان روش درمانی مناسب با آثار متابولیکی مثبت برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد توجه محققین ورزشی می‌باشد (۱۸). همچنین گزارش‌های پژوهشی نشان داده است تمرین هوازی منظم موجب افزایش سطح ناقل گلوکز (GLUT4)<sup>(۱)</sup> به عنوان یک عامل مؤثر در کاهش گلوکز پلاسما و نهایتاً با غلبه بر اختلال ایجاد شده در گیرنده‌های انسولین به بهبود در حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌انجامد (۱۸-۲۰).

1- Glucose transporter 4

و هدف از آن بررسی تأثیر تمرین هوازی تداومی بر غلظت آپلین پلاسما و مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع کاربردی و به روش نیمه تجربی بود. جامعه آماری این تحقیق مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ با دامنه سنی ۳۵ تا ۵۰ سال شهر اهواز بود. از میان مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ شهرستان اهواز ۲۴ نفر از طریق مراجعه به مرکز دیابت و به صورت هدفمند انتخاب و به طور داوطلبانه در تحقیق شرکت کردند، سپس پرسشنامه پزشکی و سابقه فعالیت بدنی (PAR-Q)<sup>(۱)</sup> و اطلاعات فردی (مبنی بر علاقه شرکت در آزمون، مشخصات فردی، عدم مصرف سیگار و هرگونه مواد مخدر دیگر، عدم ابتدا به هرگونه بیماری خاص نظیر بیماری‌های قلبی، هیپوفیز، کلیوی، کبدی، یا بیماری متابولیک) به وسیله آزمودنی‌ها تکمیل شد. کلیه هماهنگی‌ها از نظر اخلاق پزشکی کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور و نظارت فوق تخصص دیابت و غدد درون ریز کلینیک تخصصی دیابت بیمارستان گلستان اهواز و همچنین تحت نظارت انجمن دیابت استان خوزستان و رضایت بیماران انجام گردید. آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه تمرین (۱۲ نفر) و گروه کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. آزمودنی‌ها طی یک جلسه جهت آشنایی با مراحل آزمون و اندازه‌گیری فاکتورهای آنتروپومتریک و ترکیب بدنی به آزمایشگاه

مراجعه کردند. سنجش‌های آنتروپومتریک (وزن و قد) و ترکیب بدنی (شاخص توده بدن و درصد چربی) هر آزمودنی قبل از شروع اولین جلسه در آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار گرفت. درصد چربی آزمودنی‌ها با دستگاه بیو امپدانس الکتریک (BIM)<sup>(۲)</sup> (مدل المپیا ۳/۳، کمپانی گوان، کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. در همین جلسه، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO<sub>2max</sub>) آزمودنی‌ها روی تردمیل (مدل Saturn, h/p/Cosmos، آلمان) و از طریق آزمون تعدیل شده بروس اندازه‌گیری شد (جدول ۱).

در پروتکل درمانی گروه تمرین هوازی تداومی به مدت ۸ هفته (۲۴ جلسه، ۳ جلسه در هفته) به تمرین پرداختند. برنامه‌ریزی شدت و حجم تمرین هوازی بر اساس مطالعه‌های پیشین و توصیه‌های انجمن آمریکایی دیابت (ADA) مربوط به ورزش افراد مبتلا به دیابت صورت گرفت (۱۸). برنامه تمرین هوازی در هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله تمرین‌های اصلی و سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دوییدن آرام و نرمش به مدت ۱۵ دقیقه استفاده گردید. مرحله اصلی تمرین در جلسه اول شامل ۱۵ دقیقه فعالیت با شدت ۴۰ تا ۴۵ درصد حداکثر ضربان قلب بود که به صورت تداومی تا هفته هشتم به زمان تمرین و شدت تمرین افزوده شد (جدول ۲).

1-Physical Activity Readiness Questionnaire  
2- Bioimpedance Electric

کلید اندازه‌گیری‌های مربوط به ترکیب بدنی و متغیرهای بیوشیمیایی، متعاقب هشت هفته تمرین هوازی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین برای جلوگیری از احتمال اثر حاد آخرین جلسه تمرین بر متغیرهای خونی در ساعات ۸ تا ۱۰ صبح و با حالت ۱۲ ساعت ناشتا مجدداً اندازه‌گیری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری شاپیرو-ویلکون، تحلیل کوواریانس، تی زوجی (تی وابسته) و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

یافته‌های به دست آمده از مقایسه میانگین مقادیر پیش‌آزمون و پس‌آزمون تمرین ورزشی مقاومتی روی غلظت آپلین پلازما با استفاده از آزمون آماری تی وابسته بیانگر آن است که این تفاوت میانگین در متغیر وابسته آپلین پلازما با لحاظ آماری معنی‌دار است ( $t=2/8$  و  $p=0/014$ )، به این معنی که تمرین ورزشی هوازی توانسته است غلظت آپلین پلازما را افزایش دهد. همچنین نتایج بین گروهی نیز افزایش معنی‌داری در غلظت آپلین پلازما گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ( $F=4/60$  و  $p=0/043$ ) (جدول ۳ و شکل ۱). نتایج درون گروهی و بین گروهی شاخص مقاومت به انسولین به ترتیب ( $t=3/068$  و  $p=0/011$ ،  $F=5/590$  و  $p=0/027$ )

برای تعیین سطح اولیه انسولین، گلوکز خون و آپلین پلازما آزمودنی‌ها، پیش از شروع تمرین‌های هوازی و پس از گذراندن حدود ۱۲ ساعت ناشتایی که برای افراد مبتلا به دیابت با توجه به نظر پزشک آنها در نظر گرفته شد و همچنین ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه برنامه تمرین، مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از سیاهرگ بازویی هر فرد در هنگام صبح و بین ساعات ۸ تا ۱۰ گرفته شد. بلافاصله نمونه‌های خون در لوله‌های محتوی EDTA ریخته شد. پس از سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه و با ۳۰۰۰ دور بر ثانیه، پلاسمای خون جداسازی و در میکروتیوب‌های مخصوص ریخته شد و در دمای منفی ۷۰ درجه نگهداری شد. سطوح آپلین پلازما با استفاده از روش الیزا (کیت انسانی توتال آپلین، EASTBIOPHORM USA/CHINA) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری آپلین به ترتیب ۵/۷ درصد و ۵/۲۱ پیکو گرم بر میلی‌لیتر بود. برای اندازه‌گیری گلوکز پلازما از روش فتومتریک و دستگاه اتوآنالایزر BT-3000 استفاده گردید. گلوکز خون با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و سطوح انسولین خون با روش الیزا و کیت انسانی (MONOBIND, USA) و با حساسیت ۰/۴ میکرو واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین با روش ارزیابی مدل همئوستازی (HOMA-IR)<sup>(۱)</sup> و بر اساس معادله زیر محاسبه شد (۲۶):

$$\text{HOMA-IR} = \left[ \frac{\text{fasting glucose (mg/dl)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml})}{405} \right]$$

1-Homeostatic Model Assessment

شاخص مقاومت به انسولین متعاقب هشت هفته تمرین هوازی تداومی مشاهده شد ( $p < 0.05$ ) (شکل ۲). همچنین یافته‌های مربوط به شاخص‌های تن سنجی و ترکیب بدن آزمودنی‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

متعاقب هشت هفته تمرین ورزشی هوازی از لحاظ آماری کاهش معنی‌داری نشان داد. طبق یافته‌های آزمون همبستگی پیرسون، ارتباط منفی معنی‌داری ( $r = -0.504$  و  $p = 0.012$ ) بین غلظت آپلین پلاسما و

جدول ۱: شاخص‌های تن سنجی بیماران دیابتی در دو گروه تمرین هوازی تداومی و کنترل

شاخص	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار
سن (سال)	کنترل	45/6 $\pm$ 2/86
	تمرین هوازی	46/4 $\pm$ 2/03
قد (سانتی‌متر)	کنترل	170/6 $\pm$ 5/28
	تمرین هوازی	171/6 $\pm$ 6/04
وزن (کیلوگرم)	کنترل	76/0 $\pm$ 10/49
	تمرین هوازی	73/4 $\pm$ 8/22
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلیگرم بر کیلوگرم، دقیقه)	کنترل	36/6 $\pm$ 1/89
	تمرین هوازی	36/2 $\pm$ 1/80
شاخص توده بدن (کیلوگرم، مترمربع)	کنترل	26/1 $\pm$ 2/91
	تمرین هوازی	24/5 $\pm$ 2/52
درصد چربی بدن (درصد)	کنترل	26/7 $\pm$ 1/62
	تمرین هوازی	26/7 $\pm$ 1/62
دوره دیابت (سال)	کنترل	2/6 $\pm$ 2/17
	تمرین هوازی	4/2 $\pm$ 2/15

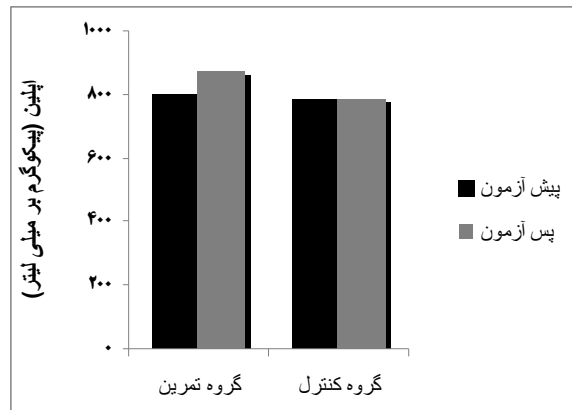
جدول ۲: پروتکل تمرین هوازی تداومی در بیماران دیابتی مورد مطالعه

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	15	20	25	30	35	40	45	45
شدت (HRmax)	45-40	50-45	55-50	60-55	65-60	65-60	70-65	70-65

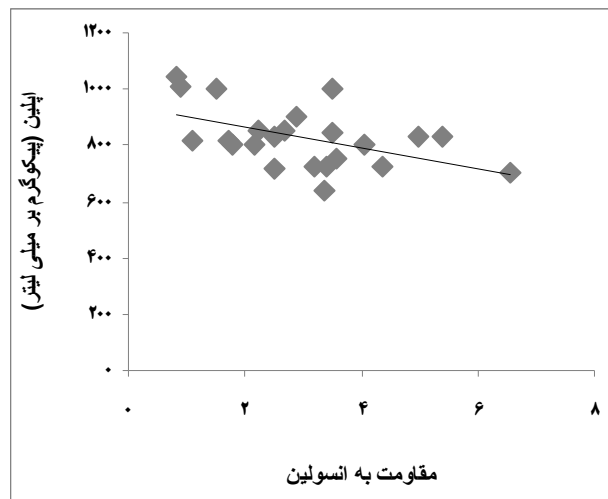
جدول ۳: متغیرهای وابسته تحقیق قبل و پس از تمرین در گروه تمرین و گروه کنترل (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	درون گروهی		بین گروهی	
				مقدار t	سطح معنی‌داری		مقدار F
آپلین (پیکوگرم بر میلی لیتر)	تمرین هوازی	769/07 $\pm$ 84/29	874/63 $\pm$ 102/46	2/808	0/003*	4/60	0/043†
	کنترل	778/99 $\pm$ 95/29	788/28 $\pm$ 94/60	-0/662	0/992		
انسولین (میکرو بر میلی لیتر)	تمرین هوازی	10/54 $\pm$ 6/48	6/48 $\pm$ 2/22	2/482	0/029*	9/305	0/006†
	کنترل	11/16 $\pm$ 3/22	11/31 $\pm$ 3/06	-0/581	0/658		
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	تمرین هوازی	160/96 $\pm$ 51/57	129/69 $\pm$ 32/84	2/720	0/020*	-2/824	0/001†
	کنترل	163/04 $\pm$ 16/86	160/21 $\pm$ 11/05	0/836	0/421		
مقاومت به انسولین	تمرین هوازی	3/87 $\pm$ 1/68	2/31 $\pm$ 0/80	3/068	0/011*	5/590	0/027†
	کنترل	4/23 $\pm$ 1/2	3/58 $\pm$ 1/66	1/262	0/232		

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد؛ تفاوت معنی‌داری در سطح  $p < 0.05$  نسبت به قبل از تمرین در همان گروه؛ † تفاوت معنی‌داری در سطح  $p < 0.05$  نسبت به گروه کنترل.



نمودار ۱: سطوح پلاسمایی آپلین در گروه کنترل و تمرین، قبل و بعد از تمرین  
 (سطح معنی دار در مقایسه با گروه کنترل  $(p \leq 0/05)$ )



شکل ۲: ارتباط بین غلظت پلاسمایی آپلین و شاخص مقاومت به انسولین

## بحث

پانکراس جلوگیری می‌کند. هم‌چنین تمرین‌های بدنی منظم، با تحریک سمپاتیکی و افزایش آدیپوسایتوکاین‌های ضدالتهابی، در میزان رهایش میانجی‌های التهابی که در ابتلا به بیماری‌های مزمن نقش مهمی دارند، تأثیر دارد. از این رو هدف از مطالعه حاضر تأثیر تمرین هوازی مداومی بر غلظت آپلین پلاسما و

مقاومت به انسولین به‌عنوان مهم‌ترین عامل پیشرفت دیابت نوع ۲ و گسترش عوارض مرتبط با آن شناخته‌شده است. از طرفی مطالعات نشان داده اند که آپلین با مقاومت به انسولین در ارتباط است و با تغییر در سطوح آپلین، سطوح انسولین خون تغییر می‌کند که به نظر می‌رسد آپلین از ترشح انسولین در

مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

اخیراً برخی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تمرین‌های ورزشی موجب افزایش مقادیر آپلین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۲۸، ۲۷، ۲۲ و ۲۱). در این راستا، کدوگو و همکاران در مطالعه‌ای، افزایش معنی‌دار مقادیر آپلین سرم و کاهش مقاومت به انسولین را به دنبال یک دوره فعالیت بدنی طولانی مدت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان دادند (۲۲ و ۲۱). همچنین کاظمی و همکاران به بررسی تأثیر تمرین هوازی بر غلظت پلاسمایی آپلین و مقاومت انسولین موش‌های دیابتی شده پرداختند و کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین و HOMA-IR و افزایش معنی‌دار سطوح آپلین پلاسمای موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های غیر دیابتی و دیابتی کنترل را گزارش کردند (۲۷). علاوه بر این نیک سرشت و همکاران افزایش معنی‌دار در غلظت آپلین پلازما و کاهش مقاومت به انسولین را پس از یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرینات مقاومتی تناوبی و غیرخطی در مردان چاق میانسال گزارش کردند. نتایج مطالعه مذکور که همگی افزایش مقادیر آپلین پلازما را پس از تمرین ورزشی منظم به دنبال داشتند با نتایج مطالعه حاضر هم راستا است (۲۸)، اما از طرف دیگر محبی و همکاران و کلوتینگ و همکاران در مطالعه خود، کاهش معنی‌دار مقادیر آپلین را پس از تمرین‌های منظم هوازی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش کردند (۲۹ و ۲۳)، همچنین امینی لاری و همکاران

کاهش معنی‌دار آپلین پلازما و مقاومت به انسولین را پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی در زنان سالمند دارای اضافه وزن نشان دادند (۳۰). در تحقیق حاضر برای اولین بار اثر ۸ هفته تمرین هوازی تداومی (۳ جلسه در هفته به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه با شدت متوسط) بر سطوح آپلین پلازما و مقاومت به انسولین در (مردان) مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شده است. قابل ذکر است شدت فعالیت ورزشی در اغلب مطالعه‌ها یکسان بوده است، ولی تفاوت در نوع پروتکل ورزشی، مدت زمان تمرین و جنسیت و طول سابقه دیابت می‌تواند دلیلی بر تناقضات موجود در برخی از مطالعه‌ها باشد. با وجود این همسو با ۳ مطالعه اخیر (۳۰، ۲۹ و ۲۳)، افزایش غلظت پلاسمایی آپلین در مردان مبتلا به دیابت 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 آپلین و مقاومت به انسولین را پس از ۸ هفته مداخله تمرین هوازی نشان داد. ارتباط آپلین با مقاومت به انسولین در تحقیقات به خوبی مشخص شده است، به طوری که غلظت پلاسمایی آپلین در افراد مقاوم به انسولین (۶) و نیز افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به افراد سالم افزایش یافت (۳۱، ۲۷ و ۱۲). از طرفی، ترشح آپلین به وسیله انسولین تنظیم می‌شود، مبنی بر این که ارتباط آپلین با مقاومت به انسولین به علت هایپرانسولینمی می‌باشد، به طوری که آپلین در



نشان می‌دهد که فعال‌سازی eNOS برای آپلین به منظور اعمال اثرش بر گلوکز مصرفی ضروری است. از طرفی، AMPK یک میانجی بالا دست سیگنالینگ NO است که نقشی اساسی در تنظیم متابولیسم گلوکز و اسید چرب عضله اسکلتی دارد. علاوه بر این، AMPK، بالا دست Akt از طریق مسیری مستقل از انسولین می‌باشد و برای میانجی کردن عمل آپلین بر متابولیسم گلوکز ضروری است. با وجود این، آپلین گلوکز مصرفی را به وسیله مکانیزمی وابسته به مسیر انسولین نیز تحریک می‌کند، به طوری که آپلین با سیگنالینگ انسولین در سطح PI3K/Akt تعامل دارد و با فسفوریله کردن Akt، انتقال ناقل گلوکز (GLUT4) میانجی شده با انسولین و در نتیجه گلوکز مصرفی را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد (۱۰ و ۹)؛ بنابراین، آپلین می‌تواند به عنوان عامل حساس به انسولین، انتقال GLUT4 از سارکولما به غشای پلاسمایی را تحریک کند، به طوری که آپلین تقریباً به اندازه انسولین قوی عمل می‌کند (۹). آپلین به صورت غیر مستقیم از طریق تنظیم فسفوریلاسیون لیپاز حساس به هورمون (HSL) و کاهش اسیدهای چرب آزاد (FFA) گردش خون موجب مهار لیپولیز و نیز کاهش مقاومت به انسولین می‌شود، به طوری که آپلین اثر مهاری خود بر لیپولیز را از طریق حداقل دو مسیر وابسته به هم Gq و Gi شامل کاهش فسفوریلاسیون تحریکی HSL (سرین-۵۶۳) میانجی شده با پروتئین کیناز A (PKA) و افزایش فسفوریلاسیون مهاری HSL (سرین - ۵۶۵) میانجی

موش‌های تحت درمان STZ کاهش تنظیمی می‌یابد (۱۱).

آپلین به عنوان آدیپوکاین در پاتولوژی مقاومت به انسولین نقش دارد و تمرین ورزشی منظم به همراه افزایش سطوح آپلین می‌تواند پارامترهای متابولیکی بیماران دیابتی را بهبود بخشد. این در حالی است که دو مکانیزم برای تنظیم حساسیت به انسولین از طریق آپلین پیشنهاد شده است که عبارت است از: آپلین، گلوکز مصرفی را مستقیماً از طریق مسیر سیگنالی مربوط به اتصال Gq به APJ و فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شونده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیوم (eNOS) افزایش می‌دهد (۱۰). نشان داده شده است که عوامل همودینامیکی در مصرف گلوکز نقش دارند، به طوری که رگ گشایی موجب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود و رگ تنگی منجر به کاهش مصرف گلوکز می‌شود. آپلین با رهایش نیتریک اکساید (NO) موجب رگ‌گشایی وابسته به اندوتلیوم می‌شود. این در حالی است که عدم تأثیر آپلین در بیماران و موش‌های فاقد eNOS می‌تواند تعامل بین اثر همودینامیکی و متابولیکی آپلین بر گلوکز مصرفی را نشان دهد. این حقیقت را مبنی بر این که آپلین، مشابه انسولین تغییرات جریان خون وابسته به NO را تحریک می‌کند، نمی‌توان نادیده گرفت. از آنجایی که Enos در عضله اسکلتی بیان می‌شود، NO ممکن است مستقل از عمل عروقی خود بر گلوکز مصرفی تحریک شده از طریق آپلین عمل کند. در مجموع، این اطلاعات

شده با AMPK اعمال می‌کند و منجر به کاهش هیدرولیز تری گلیسیرید و کاهش رهایش FFA به گردش خون و در نتیجه کنترل مقاومت به انسولین می‌شود (۸). البته فرضیه دیگری نیز مطرح شده است مبنی بر این که آپلین می‌تواند به صورت غیر مستقیم با اثر بر متابولیسم عضله اسکلتی و فعال‌سازی فعال کننده مشترک گیرنده گاما را که با تکثیر کننده پراکسی زوم یک آلفا (PGC-1α) فعال شده است و در نتیجه بهبود متابولیسم انرژی شامل افزایش بیوژنز میتوکندریایی و تطابق تنگاتنگ بین اکسیداسیون اسید چرب و چرخه اسید تری کربوکسیلیک موجب بهبود حساسیت به انسولین شود (۳۲). فعال سازی AMPK، بیان PGC-1α را در عضله اسکلتی افزایش می‌دهد (۳۳). این در حالی است که PGC-1α که در عملکردهای متابولیسمی مربوط به هومئوستاز انرژی و نیز حساسیت به انسولین درگیر است، در تنظیم بیان ترشح آپلین نقش دارد و موجب تنظیم افزایشی بیان ژنی آپلین در آدیپوسیت‌ها و نیز سطوح پلاسمایی آپلین می‌شود (۲۵)، بنابراین، به طور کلی احتمال دارد که آثار سودمند آپلین بر حساسیت به انسولین از طریق مسیرهای متعدد ایجاد شود. با وجود این که مکانیزم‌های دقیق چگونگی ارتباط بین سطوح آپلین ناشی از تمرین ورزشی و مقاومت به انسولین مشخص نیست، فعال‌سازی AMPK می‌تواند رابط اصلی بین حساسیت به انسولین میانجی شده با تمرین ورزشی و تغییرات آپلین باشد (۲۱)، به طوری که تنظیم افزایشی AMPK مکانیزم قوی برای بهبود

حساسیت به انسولین ناشی از تمرین ورزشی است و با افزایش بیان GLUT4 و انتقال آن به غشای پلاسمایی در عضله اسکلتی، ورود گلوکز به سلول‌های عضلانی و مصرف آن را تسهیل می‌کند (۳۴)، از طرفی، آپلین نیز از طریق مسیر AMPK و eNOS، اجزای مسیر انسولین مانند Akt را تحریک می‌کند (۲۵)، بنابراین، تمرین ورزشی و آپلین از لحاظ تحریک AMPK و افزایش متابولیسم انرژی دارای مکانیزم‌های مشابهی هستند و توسعه متابولیسم گلوکز (کاهش گلوکز با تحریک گلوکز مصرفی و مصرف سوخت، کاهش هایپر انسولینمی و نیز کاهش مقاومت به انسولین) در بیماران دیابتی نوع ۲ نقشی مهم در افزایش سطوح آپلین ناشی از تمرین ورزشی دارد. علاوه بر این، فعالیت ورزشی بیان PGC-1α را در عضله اسکلتی فعال می‌کند که بیوژنز میتوکندری و تغییر متابولیسمی از تارهای عضله گلیکولیتیک به اکسایشی را برای سازگاری با فعالیت بدنی افزایش می‌دهد (۲۶). این در حالی است که آپلین نیز منجر به تحریک PGC-1α و افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌شود (۳۳)، بنابراین، تمرین ورزشی و آپلین از لحاظ فعال‌سازی PGC-1α و بهبود متابولیسم انرژی و حساسیت به انسولین دارای مکانیزم‌های مشابه و مشترکی هستند. در مطالعه حاضر اگرچه سعی در کنترل برنامه غذایی بیماران گردید، اما به نظر می‌رسد محدودیت‌هایی مثل عدم نظارت کامل بر رژیم غذایی در کل دوره وجود داشت، همچنین بر سایر فعالیت‌های غیرورزشی بدنی نیز کنترل کاملی انجام نگرفت، همچنین با وجود کنترل

مقدار داروی مصرفی بیماران دیابتی این احتمال وجود دارد برخی از آزمودنی‌ها در مواقعی مقدار داروی مصرفی خود را کاهش یا افزایش داده‌اند که به نظر نمی‌رسد این تغییرات محسوس و در نتایج تحقیق مداخله‌ای ایجاد کرده باشد به این دلیل که این تذکرها با تأکید پزشک متخصص بیماران در خصوص عدم تغییر مقدار داروی مصرفی بدون هماهنگی پزشک و محقق به بیماران در زمان‌های مختلف مطالعه القاء گردید. برای درک کامل از مکانیسم‌های درگیر در نتایج مشاهده شده در این مطالعه نیاز به بررسی‌های دقیق‌تری در آینده وجود دارد شد.

#### نتیجه‌گیری

به طور کلی، به نظر می‌رسد تمرین هوازی به موازات افزایش تنظیمی آپلین می‌تواند یک هدف درمانی مؤثر و نیز عاملی حساس به انسولین برای کاهش و کنترل مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ به شمار آید.

#### تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی بود که با حمایت مالی دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شد.

## REFERENCES

1. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(10): 544-8.
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): 32-7.
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- 46.
4. Ringström C, Nitert MD, Bennet H, Fex M, Valet P, Rehfeld JF, et al. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept.* 2010 Jun 8; 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 IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, et al. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 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, Masseurboeuf M, Prévot D, et al. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *Journal of molecular endocrinology.* 2011 Feb 1; 46(1):21-8.
9. Zhu S, 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. *Molecular and cellular biochemistry.* 2011 Jul 1; 353(1-2):305-13.
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 metabolism.* 2008 Nov 5; 8(5):437-45.
11. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audigier Y. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005 Apr 1; 146(4):1764-71.
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. *Obesity surgery.* 2009 Nov 1; 19(11):1574-80.
13. Sorhede Winzell M, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131(1-3):12-7.
14. Alexiadou K, Kokkinos A, Liatis S, Perrea D, Katsilambros N, Tentolouris N. Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1 diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. *Hormones (Athens)* 2012; 11(4): 444-50.
15. Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment?. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012; 23(5): 234- 41.
16. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol* 2008; 192(1): 127- 35.
17. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1433-38.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 36(1):S4-10.
19. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56(2): 115-23.
20. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, MetzSchimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1527-33.
21. 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. *Medical Science Monitor Basic Research.* 2012 Apr 23; 18(5):CR290-5.
22. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Angelopoulou N. The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes. *European journal of internal medicine.* 2012 Mar 31; 23(2):137-42.

23. Mohebbi H, Rahmani nia F, Hedayati MH, Saeedi T. The effect of eight-week aerobic exercise training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetics women. *Exercise Physiology Journal* 2013; 5(20): 115-28.
24. Krist J, Wieder K, Klötting 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. *Obesity facts*. 2013 Feb 21; 6(1):57-69.
25. Daryanoosh F, Aminilari Z. The effect of 12 weeks of resistance training on the Apelin, Omentin-1 levels and insulin resistance in the elderly overweight women with type 2 diabetes. *Zanjan University Medical Journal* 2014; 33(98): 21-40.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-9.
27. Kazemi F, Ebrahim KH, Zahedi ASL S. Effects of Aerobic Training on Plasma Concentration of Apelin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. *Medical Sciences and Health Services of Tabriz* 2014; 3(36): 62-7.
28. Niksersht M, Rajabi H, Niksersht A. The effects of nonlinear resistance and aerobic interval training on serum levels of apelin and insulin resistance in middle-aged obese men. *Tehran University Medical Journal* 2015; 73(5): 375-83.
29. Klötting N, Krist J, Ruschke K, Fasshauer L, Stumvoll M, Blüher M. Apelin mRNA expression in visceral obesity and in response to exercise training. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3: A75.
30. Aminilari Z, Daryanoosh F, Kooshki Jahromi M, Mohamadi M. The effect of 12 weeks aerobic exercise on the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2. *AMUJournal* 2014; 17(85): 1-10.
31. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Uilliot D, et al. TNF up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEBJ* 2006; 20(9): 796-802.
32. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe?. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005; 245(1): 7-9.
33. Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, et al. Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 2012; 61(2): 310-20.
34. Hawley J, Lessard S. Exercise training induced improvements in insulin action. *Acta Physiologica* 2008; 192(1): 127-35.
35. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance :another arrow for the quiver? *J Diabetes* 2011; 3(3): 225- 31.
36. Mazzucotelli A, Ribet C, Castan-Laurell I, Daviaud D, Guigné C, Langin D, et al. The transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$  upregulates apelin in human and mouse adipocytes. *Regulatory Peptides* 2008; 150(1): 33-7.

# Effects of Continuous Aerobic Exercise Training on Plasma Concentration of Apelin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Men

Afshon Pour MT\*, Habibi AM, Ranjbar RA

Department of Sport Physiology, Shahid Chamran University of Ahwaz, Ahwaz, Iran

Received: 29 Nov 2015

Accepted: 5 Apr 2016

## Abstract

**Background & aim:** Apelin is a newly discovered adipokine which plays an important role in regulation of energy homeostasis and improvement of insulin resistance. The aim of this study was to determine the effect of continuous aerobic exercise on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic men.

**Methods:** In the present quasi-experimental study, twenty four diabetic men from Ahwaz, Iran, were selected and randomly divided into training (n=12) and control (n=12) group. Anthropometric measures, body composition and maximal oxygen uptake (VO<sub>2</sub>max) of the subjects were measured by using a modified Bruce continuous aerobic exercise training was performed during 8 week (3 session per week, 20-45 min per session, 40%- 70% HR<sub>max</sub>). Before, and 48 hours after the last training session, plasma concentration of glucose, insulin and apelin were measured and HOMA-IR was calculated. Data analysis was used by T-tests, ANOVA and Pearson correlation coefficient and the significant level of  $p < 0.05$  was considered.

**Results:** There was a statistically 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 pretest and control group. Furthermore, a significant negative relationship between plasma concentration of apelin and HOMA-IR after 8 weeks aerobic training was found.

**Conclusion:** It seems that low to moderate intensity continue aerobic exercise training has significant effect on the amount of plasma apelin in type 2 diabetic men. Continuous aerobic exercise may be effective in improving the insulin resistance and glycemic control in type 2 diabetic men.

**Keywords:** Adipokine, Apelin, Insulin resistance, Type 2 Diabetes, continue Aerobic Exercise.

---

**Corresponding author:** Afshon Pour MT, Department of Sport Physiology, Shahid Chamran University of Ahwaz, Ahwaz, Iran

**Email:** Mohammad.afshon@gmail.com

## Please cite this article as follows:

Afshon Pour MT, Habibi AM, Ranjbar RA. Effects of Continuous Aerobic Exercise Training on Plasma Concentration of Apelin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Men. *Armaghane-danesh* 2016; 21 (1): 57-70.