

## اثر ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح اپلین پلازما و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲

حمید محبی<sup>۱</sup>، فرهاد رحمانی نیا<sup>۲</sup>، محمدحسن هدایتی امامی<sup>۳</sup>، تهیمینه سعیدی ضیابری<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۳/۲۵

### چکیده

عوامل میانجی بسیاری از جمله اپلین در روند اثرگذاری فعالیت‌های منظم هوازی بر اختلالات متابولیک و دیابت نوع ۲ نقش دارند. در مطالعه حاضر اثر ۸ هفته تمرینات هوازی بر سطوح اپلین پلازما و شاخص مقاومت به انسولین زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شده است. ۱۸ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ (میانگین و انحراف معیار سن  $6/90 \pm 53/61$  سال، وزن  $9/89 \pm 64/54$  کیلوگرم، قد  $6/26 \pm 153/44$  سانتی متر) به‌طور تصادفی در دو گروه تمرین ( $n=9$ ) و کنترل ( $n=9$ ) قرار گرفتند. تمرین ورزشی توسط گروه تمرین شامل ۸ هفته دویدن و پیاده‌روی با شدت ۶۰ - ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه برای ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ تا ۶۰ دقیقه اجرا شد. وزن بدن آزمودنی‌ها در گروه تمرین نسبت به پیش از تمرین، به‌طور معناداری کاهش یافت ( $P<0/01$ ). حداکثر اکسیژن مصرفی در گروه تمرین در مقایسه با پیش از تمرین و گروه کنترل افزایش و سطوح اپلین پلازما، انسولین خون و شاخص مقاومت به انسولین کاهش معناداری را نشان داد ( $P<0/01$ ). تمرین ورزشی موجب بهبود وضعیت بیماران دیابتی در متغیرهای غلظت اپلین، مقاومت به انسولین، غلظت انسولین و بهبود عملکرد جسمانی می‌شود. به‌طور کلی به نظر می‌رسد تغییرات مشاهده شده در سطوح اپلین پلازما و شاخص مقاومت به انسولین، احتمالاً به دلیل کاهش وزن و ماهیت ضد التهابی تمرینات هوازی بوده است.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، اپلین پلازما، مقاومت به انسولین، تمرین هوازی.

Email: [h\\_mohebi@yahoo.com](mailto:h_mohebi@yahoo.com)

۱. استاد دانشگاه گیلان (نویسندهٔ مسئول)

۲. استاد دانشگاه گیلان

۳. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۴. دانشجوی دکتری دانشگاه گیلان

### مقدمه

دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیکی است که شیوع آن در جهان رو به افزایش است و ابتلای به این بیماری با افزایش شیوع چاقی، شیوه زندگی ناسالم و نیز فرایند افزایش سن مرتبط است (۱). پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ به ترشح و عملکرد ناقص انسولین در تنظیم گلوکز خون و همچنین فرایند کلی متابولیسم اسیدهای چرب در کبد، عضله اسکلتی و بافت چربی برمی‌گردد. بسیاری از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، به فشار خون بالا و اختلالات متابولیسم چربی و پروتئین و نیز به سایر نشانه‌های سندرم مقاومت به انسولین، مثل فیبرینولیز<sup>۱</sup> تغییر یافته نیز مبتلا هستند (۱).

مقاومت به انسولین به کاهش در عملکرد مطلوب سلول عضلانی برای جذب گلوکز در پاسخ به انسولین ترشحی از سلول‌های بتای پانکراس تعریف می‌شود. این عارضه به‌عنوان یکی از نشانه‌های اصلی پاتوبیولوژیک دیابت ۲ شناخته می‌شود (۲). اگر چه مقاومت به انسولین نوعاً بدون نشانه است، اما مستقیماً با افزایش خطر بیماری شریان کرونری قلب (۳)، افت عملکرد دستگاه قلبی - عروقی (۴) و مرگ ومیر ناشی از آنها (۵) در ارتباط است. بنابراین ارزیابی عوامل اثرگذار بر مقاومت به انسولین به‌عنوان یک بیماری فراگیر در جهان، اهمیت می‌یابد. علی‌رغم نیاز واضح به درمان‌های جدید مقاومت به انسولین، شناخت مکانیسم‌های ابتلا و درمان آن هنوز ناقص است (۲).

طی دهه اخیر، شمار رو به رشدی از هورمون‌های مشتق از آدیپوسیت یا آدیپوکین‌ها شامل لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و لیپوکالین شناسایی شده‌اند (۶). این آدیپوکین‌ها، در تنظیمات فیزیولوژیک ذخیره چربی، متابولیسم و رفتار تغذیه‌ای و همچنین در اختلالات مرتبط به چاقی شامل دیابت نوع ۲ و فشار خون بالا نقش دارند (۷،۸). در سال‌های اخیر گزارش شده است که بافت چربی یک آدیپوکین به نام اپلین<sup>۲</sup> ترشح می‌کند که در متابولیسم کربوهیدرات و عملکرد انسولین نقش دارد (۹،۱۰). اپلین یک هورمون پتیدی است که به‌عنوان یک لیگاند ۳۷ آندوژنی برای APJ<sup>۳</sup> گیرنده شبیه گیرنده آنژیوتنسیین<sup>۴</sup> جفت شده با پروتئین Gi<sup>۵</sup> معرفی شده است (۱۱،۱۲). اخیراً شواهدی گزارش شده است که نشان می‌دهد اپلین با مقاومت به انسولین در ارتباط است (۱۳،۱۴). برای مثال سطوح اپلین با تغییر در سطوح انسولین در خون تغییر

- 
1. fibrinolysis
  2. Apelin
  3. Rreceptor APJ
  4. Angiotension
  5. G protein-coupled

می کند (۱۳،۱۴) و به نظر می رسد از ترشح انسولین در پانکراس جلوگیری می کند (۱۵). بدیهی است که کاهش مقدار انسولین تولیدی یا حتی جلوگیری از اثر آن بر متابولیسم گلوکز اثر گذاشته و برداشت خونی آن را کاهش می دهد. این حالت موجب بروز هایپرگلیسمی شده و در بلند مدت منجر به ابتلای به دیابت نوع ۲ می شود. به نظر می رسد فعالیت بدنی با تحریک سگنالینگ انسولین بر عملکرد گلوکز تأثیر گذاشته و در برداشت گلوکز خون و کاهش مقادیر آن در بلند مدت اثرگذار باشد. هرچند این موضوع نیازمند بررسی های متعددی است (۲۶). در برخی مطالعات بالینی گزارش شده، سطوح اپلین در حالت چاقی (۱۳،۱۶) و مقاومت به انسولین (۱۷) افزایش می یابد و با کاهش وزن بدن، سطوح خونی اپلین کاهش می یابد (۱۸) به علاوه، انسولین تولید اپلین آدیپوسیت را چه در محیط طبیعی و چه در محیط آزمایشگاهی تحریک می کند. در مطالعه ای گزارش شد ظهور اپلین از آدیپوسیت ها در شرایط گرسنگی (ناشتایی) کاهش یافته و پس از تغذیه به حالت قبل برگشته بود (۱۳) سورهد<sup>۱</sup> و همکاران نشان دادند در موش ها، چه در محیط آزمایشگاهی و چه در محیط طبیعی بدن، اپلین خون، میزان ترشح انسولین را که توسط گلوکز برانگیخته شده بود را کاهش می دهد (۱۹) و بین انسولین پلازما و اپلین در نمونه های انسانی و موش ها، رابطه مثبتی دیده شده است (۲۰،۲۱). همچنین گزارش شده است سطوح اپلین پلازما در موش های چاق و موش های مبتلا به هایپرانسولینمی افزایش می یابد (۱۳). از سوی دیگر، اردم<sup>۲</sup> و همکاران (۲۲) و ژانگ<sup>۳</sup> و همکاران (۲۳) گزارش کردند سطوح اپلین خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پائین است. جالب آنکه مطالعات اخیر توسط درای<sup>۴</sup> و همکاران (۲۴) نشان داد اپلین موجود در خون با افزایش روند برداشت گلوکز توسط بافت چربی و عضله، میزان گلوکز پلازما را کاهش می دهد. گزارش های پژوهشی نشان می دهد اپلین در تنظیم سطوح انسولین و گلوکز خون نقش دارد (۸،۱۳،۲۵) علیرغم مطالعات انجام شده هنوز ارتباط بین اپلین و مقاومت به انسولین به عنوان یکی از اختلالات مرتبط با عملکرد انسولین، به طور دقیق مشخص نیست. همچنین اثر ورزش به عنوان روشی کارآمد برای درمان دیابت نوع ۲، بر سطوح اپلین خون در حاله ای از ابهام قرار دارد. تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط، با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش آدیپوسایتوکاین-های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی های التهابی که در ابتلا به بیماری های مزمن نقش مهمی دارند، از بافت چربی را مهار می کند و ممکن است این موضوع درباره اپلین نیز مورد

- 
1. Sorhede
  2. Erdem
  3. Zhang
  4. Dray

تأیید باشد. همچنین گزارش‌های پژوهشی نشان داده است فعالیت بدنی موجب افزایش سطح حامل GLUT4 به‌عنوان یک عامل مؤثر در جلوگیری از بروز مقاومت انسولینی می‌شود. این شرایط منجر به افزایش فعالیت حامل‌های گلوکز نیز می‌شود و بنابراین، حساسیت به انسولین افزایش می‌یابد (۲۴). ممکن است یکی از سازوکارهای این برداشت سلولی گلوکز، حضور اپلین در پلازما باشد. از این‌رو، فعالیت بدنی منظم احتمالاً می‌تواند موجب افزایش برداشت خونی و مصرف گلوکز در سطح سلول‌ها، به‌ویژه در سلول‌های عضلانی شود و همچنین بر اختلال ایجاد شده در گیرنده‌های انسولین، غلبه کند (۲۴، ۲۸). بنابراین، ممکن است فعالیت ورزشی با ویژگی ضدالتهابی خود موجب کاهش سطوح اپلین پلازما، مقاومت به انسولین و همچنین عوامل خطرزای قلبی-عروقی شود. به نظر می‌رسد اپلین یک سایتوکاین مهم در ارزیابی مقاومت به انسولین است. این در حالی است که مرور پیشینه پژوهشی نشان می‌دهد اطلاعات اندکی درباره رابطه تمرین، اپلین و مقاومت انسولینی وجود دارد. بر اساس اطلاعات موجود تنها یک مطالعه تغییرات سطوح خونی را پس از تمرینات بدنی در افراد دیابتی مورد بررسی قرار داده است (۲۹). بنابراین بررسی اثر تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرین هوازی با شدت متوسط بر دیابت نوع ۲ که همواره به‌عنوان برنامه‌های درمانی و تندرستی پیشنهاد می‌شود، می‌تواند مورد توجه محققان باشد. بنابراین، تحقیق حاضر به‌منظور بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح اپلین پلازما و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

### روش پژوهش

آزمودنی‌ها و اندازم‌گیری ترکیب بدن: در این مطالعه ۱۸ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ از بین بیماران بیمارستان‌ها و درمانگاه‌های تخصصی دیابت شهر رشت و با نظارت و همکاری پزشک متخصص انتخاب شدند و به‌طور تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین ورزشی (با میانگین و انحراف معیار سن  $6/90 \pm 53/61$  سال، وزن  $9/89 \pm 64/54$  کیلوگرم، قد  $153/44 \pm 6/26$  سانتی متر و با داشتن حداکثر ۵ سال سابقه دیابت) در این تحقیق شرکت کردند. در جلسه هماهنگی، هدف‌ها و مراحل پژوهش تشریح و فرم آمادگی شرکت در فعالیت‌های ورزشی (PAR-Q)<sup>۱</sup> و رضایت‌نامه شرکت در پژوهش در اختیار آن‌ها قرار گرفت. اصلی‌ترین معیارهای انتخاب و شرکت آزمودنی‌ها در این مطالعه بدین قرار بود: (۱) نداشتن سطوح پایه هموگلوبین گلیکوزیله بیشتر از ۹/۹ درصد؛ (۲) نداشتن هر گونه عوارض دیابتی (نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی)؛ (۳) عدم شرکت در فعالیت ورزشی منظم بیش از یک جلسه در هفته در طی ۶ ماه

گذشته؛ ۴) نداشتن فشار خون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه؛ ۵) نداشتن بیشتر از ۵ سال سابقه ابتلا به دیابت؛ ۶) نداشتن چاقی یا شاخص توده بدن بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع؛ ۷) مصرف نکردن بیش از یک نوع قرص خوراکی ضد دیابتی در شبانه روز (کلیه افراد حدود ۷۵۰ میلی‌گرم متفورمین مصرف می‌کردند). در پایان این جلسه، ترکیب بدنی آزمودنی‌ها شامل توده چربی، درصد چربی و شاخص توده بدن (BMI) با روش مقاومت بیوالکتریک<sup>۱</sup> و با استفاده از دستگاه (InBody-3.0 ساخت کره جنوبی) اندازه‌گیری شدند. دور کمر در بالای ناف و در قسمت گودی کمر و دور لگن در برجسته‌ترین قسمت آن با متر نواری اندازه‌گیری شد (۲۲) و نسبت دور کمر به لگن از محاسبه شد.

*اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی:* یک روز پس از انجام عمل نمونه‌گیری خون، حداکثر اکسیژن مصرفی با استفاده از آزمون فعالیت ورزشی فزاینده تدریجی بروس تعدیل شده (GXT)<sup>۲</sup>، متناسب با شرایط سنی و سطح آمادگی بدنی آزمودنی‌ها، روی نوارگردان و با کمک دستگاه تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی (مدل Quark b2 ساخت شرکت Cosmed ایتالیا) اندازه‌گیری شد.

*برنامه تمرینی:* آزمودنی‌ها در گروه تمرین پس از اجرای آزمون فعالیت ورزشی فزاینده و اطمینان از سلامت کامل قلب و عروق آنها توسط پزشک متخصص، به تمرین هوازی بر اساس پیشنهاد کالج امریکایی طب ورزشی که شامل دویدن و پیاده‌روی با شدت ۶۰-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه برای ۸ هفته و هر هفته سه نوبت به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بود، پرداختند. به این ترتیب که شدت در دو هفته ابتدایی کمتر و با افزایش هر جلسه هم زمان و هم شدت به تدریج افزایش می‌یافت. شدت تمرین از معادله سن-۲۲۰ برای هر آزمودنی محاسبه شد. آزمودنی‌ها ۵ تا ۱۰ دقیقه قبل و بعد از تمرین عمل گرم کردن و سرد کردن را انجام دادند. زمان هر جلسه تمرین به این ترتیب بود که هفته‌های اول و دوم ۳۰ دقیقه، هفته‌های سوم و چهارم ۴۰ دقیقه، هفته‌های پنجم و ششم ۵۰ دقیقه و هفته‌های هفتم و هشتم ۶۰ دقیقه در نظر گرفته شد. شدت تمرین از طریق ضربان قلب و در فواصل زمانی مشخص با ضربان سنج پولار (فنلاند) کنترل شد. در طول مدت دوره تمرین، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا از انجام سایر فعالیت‌های ورزشی پرهیز کند و برنامه غذایی متداول خود را تغییر ندهند. همچنین، از آنها خواسته شد الگوی عمومی فعالیت‌های مرتبط با سبک زندگی خود را به‌طور مستمر و ماهانه گزارش کنند تا بازخورد لازم برای حفظ کیفیت برنامه ارائه شود. برای کنترل

1. Bioelectric impedance
2. Graded exercise test

بیشتر از آنها خواسته شد در سه مقطع زمانی یک هفته پیش از فعالیت، هفته چهارم و هفته پایانی سطح انرژی دریافتی و هزینه انرژی روزانه را، که با پرسشنامه اندازه‌گیری می‌شد، اطلاع رسانی کنند. بر این اساس انرژی دریافتی از هر یک از منابع و مقدار کلی آن محاسبه و بازخورد لازم ارائه شد.

*ارزیابی‌های بیوشیمیایی:* برای تعیین سطوح اولیه انسولین، گلوکز و اپلین پلاسمای آزمودنی‌ها، پیش از شروع تمرینات هوازی و پس از گذراندن حدود ۱۲ ساعت ناشتایی که برای افراد دیابتی با توجه به نظر پزشک آنها در نظر گرفته شد، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از سیاهرگ بازویی هر فرد در هنگام صبح و بین ساعت ۸-۱۰ گرفته شد. بلافاصله نمونه‌های خونی درون لوله‌های محتوی EDTA<sup>۱</sup> ریخته شد. پس از سانتریفیوژ برای اندازه‌گیری متغیرهای مورد نظر در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سطوح اپلین سرم با روش ELISA و کیت مخصوص (کیت انسانی (Phoenix CA, USA)) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات برون آزمون و حساسیت روش اندازه‌گیری اپلین به ترتیب ۵/۷ درصد و ۱۰ ng/ml بود. روش گلوکز اُکسیداز برای اندازه‌گیری گلوکز پلاسما مورد استفاده قرار گرفت. سطح انسولین خون با روش الایزا و کیت انسانی رادیوایمنواسی<sup>۲</sup> (Lin co Research Inc, St Charly, mo, USA) اندازه‌گیری شد. حساسیت روش اندازه‌گیری انسولین ۰/۱۵ µg/l بود. برای دقت بیشتر، اندازه‌گیری‌ها در دو نوبت انجام شد. مقاومت به انسولین با روش ارزیابی مدل همئوستازی (HOMA-IR) و بر اساس معادله زیر محاسبه شد:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (mU/L)} / 22.5]$$

کلیه اندازه‌گیری‌های مربوط به ترکیب بدنی و عوامل خونی، پس از انجام هشت هفته تمرینات هوازی تکرار شد تا میزان تغییرات احتمالی مشخص شود.

در مطالعه حاضر برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها در متغیرهای مختلف از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه مقادیر متغیرها در پیش آزمون بین گروه کنترل و گروه تمرین از آزمون t مستقل استفاده شد. برای مقایسه تغییرات متغیرها و تفاوت این تغییرات در دو گروه از آزمون آنالیز واریانس استفاده شد. برای مقایسه مقادیر پیش آزمون و پس آزمون در هر گروه از آزمون t همبسته استفاده شد. سطح معناداری برای تحلیل داده‌ها ۵٪/ P ≤ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ اجرا شد.

1. Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

2. Human insulin-specific radioimmunoassay (RIA) kit

### نتایج

توزیع داده ها در همه متغیرها طبیعی بود. مقادیر متغیرهای تحقیق قبل و پس از تمرین در گروه تمرین و گروه کنترل در جدول ۱ مشاهده می شود. در پیش آزمون تفاوت معناداری بین گروه کنترل و تمرین در هیچ یک از شاخصها مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). نتایج تحقیق نشان داد تمرین اثر معناداری بر تغییرات شاخص توده بدن، نسبت دور کمر به لگن و درصد چربی در هر دو گروه کنترل و تمرین نداشت. اما در متغیر وزن بدن، تفاوت معناداری بین اندازه گیری قبل و پس از تمرین فقط در گروه تمرین وجود داشت ( $P = 0.029$ ). این بدین معنی است که در این چهار متغیر، فقط وزن آزمودن ها در گروه تمرین کاهش معناداری نشان داد.

جدول ۱. مقادیر متغیرهای تحقیق قبل و پس از تمرین در گروه تمرین و گروه کنترل

خصوصیات آزمودنی ها	گروه تمرین		گروه کنترل	
	قبل از فعالیت	پس از فعالیت	قبل از فعالیت	پس از فعالیت
سن (سال)	۵۶/۶۶ ± ۴/۰۰	—	۵۰/۵۵ ± ۸/۰۱	—
قد (سانتیمتر)	۱۵۴/۳۳ ± ۴/۷۶	—	۱۵۲/۵۵ ± ۷/۶۶	—
وزن (کیلوگرم)	۶۱/۸۵ ± ۱۰/۹۱	۶۰/۶۶ ± ۱۰/۲۸*	۶۸/۳۳ ± ۱۰/۰۴	۶۸/۵۸ ± ۱۰/۵۵
شاخص توده بدن (مترمربع/کیلوگرم)	۲۵/۸۹ ± ۳/۷۹	۲۴/۸۲ ± ۳/۱۰	۲۸/۷۸ ± ۱/۹۶	۲۹/۱۹ ± ۱/۹۷
نسبت دور کمر به لگن	۰/۸۰ ± ۰/۰۴	۰/۷۸ ± ۰/۰۶	۰/۸۵ ± ۰/۰۷	۰/۸۶ ± ۰/۰۵
چربی بدن (درصد)	۳۲/۹۲ ± ۵/۴۴	۳۰/۸۰ ± ۴/۰۸	۳۵/۰۰ ± ۴/۹۴	۳۵/۶۹ ± ۲/۵۷
حداکثر اکسیژن - مصرفی (میلی - لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	۳۵/۰۴ ± ۴/۰۷	۴۲/۰۰ ± ۳/۶۱**‡	۳۷/۰۸ ± ۳/۸۰	۳۶/۰۷ ± ۴/۶۴
اپلین (پیکوگرم/میلی لیتر)	۳۲۵/۴۶ ± ۴۲/۳۰	۲۲۶/۰۶ ± ۵۵/۱۵**‡	۲۹۸/۳۳ ± ۷۴/۲۱	۳۰۴/۰۰ ± ۵۶/۴۴
انسولین (میلی واحدین - المللی)	۸/۹۵ ± ۴/۰۸	۶/۰۷ ± ۳/۶۲**‡	۹/۳۴ ± ۴/۸۵	۱۰/۰۹ ± ۵/۲۴
گلوکز (میلی گرم/دسی - لیتر)	۱۱۸/۸۵ ± ۱۵/۰۶	۱۰۵/۵۰ ± ۹/۳۰**	۱۳۳/۱۱ ± ۳۳/۰۱	۱۲۴/۷۳ ± ۳۶/۳۲
شاخص مقاومت به انسولین	۲/۶۸ ± ۱/۴۰	۱/۵۵ ± ۰/۸۸**‡	۳/۲۲ ± ۲/۴۲	۳/۲۷ ± ۲/۵۴

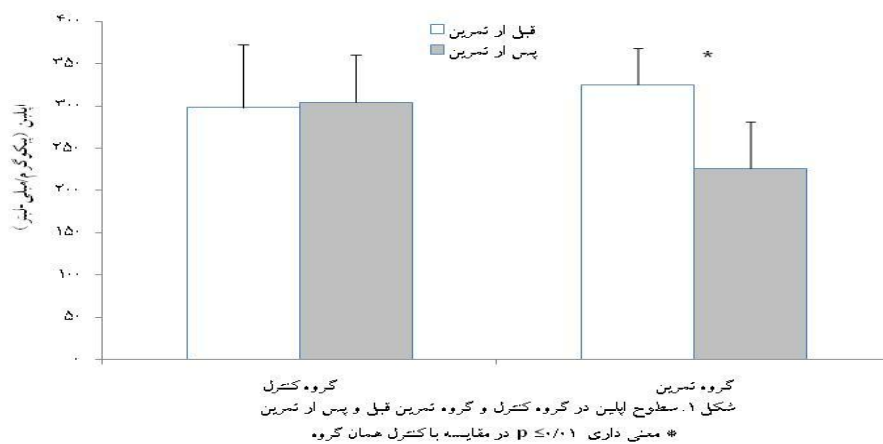
داده ها بصورت میانگین ± انحراف استاندارد؛

\* تفاوت معنی دار در سطح  $P \leq 0.05$  و \*\* در سطح  $P \leq 0.01$  نسبت به پیش آزمون؛

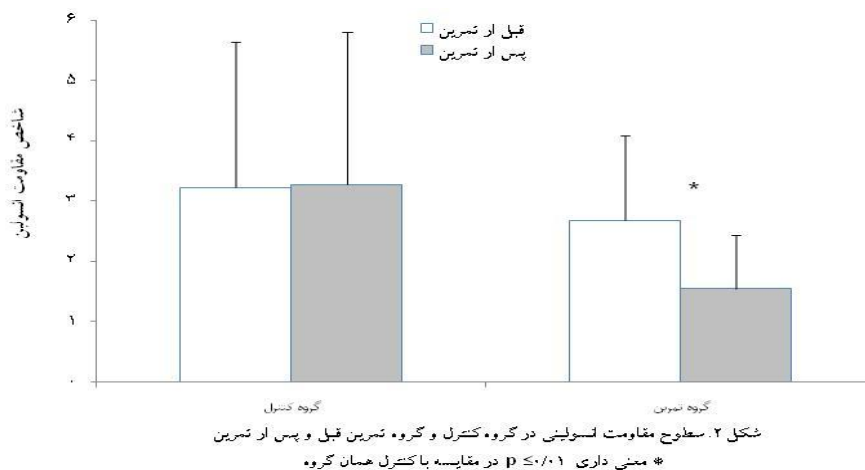
‡ تفاوت معنی داری در سطح  $P \leq 0.01$  نسبت به گروه کنترل

همچنین اثر تعاملی تمرین بر گروه ها (تمرین × گروه ها) در حداکثر اکسیژن مصرفی ( $P = 0.001$ )، غلظت اپلین ( $P = 0.001$ )، غلظت انسولین ( $P = 0.001$ ) و شاخص مقاومت انسولینی ( $P = 0.007$ ) معنادار بود. این بدین معنی است که حداکثر اکسیژن مصرفی در گروه تمرین به

طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت و غلظت اپلین و انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه تمرین به طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. همچنین آزمون تی همبسته نشان داد فقط در گروه تمرین تفاوت بین اندازه گیری قبل و پس از تمرین در متغیر حداکثر اکسیژن مصرفی ( $P=0/001$ )، غلظت اپلین ( $P=0/001$ )، غلظت انسولین ( $P=0/005$ )، غلظت گلوکز ( $P=0/012$ ) و شاخص مقاومت انسولینی ( $P=0/006$ ) معنادار بود.



شکل ۱. سطوح اپلین در گروه کنترل و گروه تمرین قبل و پس از تمرین  
\* معنی داری  $P \leq 0/01$  در مقایسه با کنترل همان گروه



شکل ۲. سطوح مقاومت انسولینی در گروه کنترل و گروه تمرین قبل و پس از تمرین  
\* معنی داری  $P \leq 0/01$  در مقایسه با کنترل همان گروه



### بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی منظم با شدت ۶۰-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب می تواند به طور معناداری شاخص مقاومت به انسولین را در زنان دیابتی نوع دوم کاهش دهد. مطالعات نشان می دهد تمرینات هوازی باعث بهبود حساسیت به انسولین در آزمودنی های مبتلا به مقاومت به انسولین می شود. این نکته به همزمانی کاهش وزن و تنظیم مثبت بیان پروتئین انتقال دهنده گلوکز (GLUT4)<sup>۱</sup> به عضله اسکلتی نسبت داده شده است (۲۶). علاوه بر این، حتی یک جلسه تمرین استقامتی می تواند حساسیت به انسولین را به مدت ۲، ۴ و حتی بیشتر از ۴۸ ساعت پس از تمرین بهبود بخشد (۲۷). تصور می شود که برخی از عوامل از جمله محتوای لیپید عضله در ارتباط با عدم فعالیت جسمانی، فعالیت آدنوزین منوفسفات کیناز، محتوای گلیکوژن عضله و متعاقب آن افزایش فعالیت سنتز گلیکوژن، افزایش پیام رسانی گیرنده انسولین، افزایش بیان پروتئین انتقال دهنده گلوکز، کاهش آزاد سازی اسیدهای چرب آزاد، افزایش آزاد سازی گلوکز خون به عضله به علت افزایش مویرگ های عضله و تغییرات در ترکیب عضله در حین افزایش برداشت گلوکز نقش مهمی در تنظیم سازوکار تأثیر تمرینات بدنی بر شاخص مقاومت به انسولین داشته باشد (۲۸) شواهد بسیاری از مطالعات بالینی و آزمایشی از تعامل میان اپلین و حساسیت به انسولین حمایت می کند (۲۹). اپلین در موش ها، جابجایی GLUT4 از سیتوپلاسم به غشای پلازما را بیشتر می کند (۳۰)، اما هنوز روشن نیست که آیا اپلین به صورت فعال واسطه تنظیم حساسیت انسولین است یا خیر (۲۹). مطالعه روی موش هایی که اپلین به آنها تزریق شده بود نشان داد این سایتوکاین به تنهایی می تواند جذب گلوکز در سلول های مقاوم به انسولین را بهبود بخشد. همچنین اپلین می تواند به عنوان عاملی که در افزایش حساسیت به انسولین نقش دارد، عمل کند (۳۰). البته مکانیسم زیربنایی نحوه اثرگذاری اپلین بر مقاومت انسولینی هنوز به خوبی درک نشده است، ولی مطالعات انجام شده بر روی موش ها نشان می دهد اپلین به طور ویژه جابجایی GLUT4 به واسطه عمل انسولین را بهبود می بخشد (۳۰). در مطالعه کدوگلو<sup>۲</sup> و همکاران نشان داده شده است که فعالیت AMP فعال شده با پروتئین کیناز، ارتباط اصولی بین حساسیت به انسولین با میانجیگری ورزش و تغییرات اپلین را میسر می سازد (۲۲،۳۱).

یکی دیگر از نتایج مطالعه حاضر، کاهش وزن بدن آزمودنی ها پس از ۸ هفته در گروه تمرین بود. احتمالاً این کاهش وزن که در بسیاری از گزارش های پژوهشی به عنوان یکی از عوامل

1. Glucose transporter type 4
2. Kadoglou

اثرگذار بر افزایش حساسیت به انسولین معرفی شده، در بهبود عمل انسولین نقش داشته است. هرچند کاهش درصد چربی و شاخص توده بدن در گروه تمرین معنادار نبوده است. احتمالاً به دنبال کاهش وزن، توده چربی نیز کاهش یافته و این حالت در بهبود عمل انسولین نقش داشته است (۲۷). گزارش شده است که کاهش جزئی وزن بدن در بیماران چاق، موجب کاهش بیشتر توده چربی احشائی در مقایسه با توده چربی زیر پوستی می‌شود و این عامل بهبود شاخص‌های خطرناک بیماری‌های قلبی-عروقی و مقاومت به انسولین را به دنبال دارد (۳۲). کاهش وزن در زنان موجب جلوگیری از افزایش سایتوکین‌های التهابی و بهبود اختلالات آندوتلیالی می‌شود (۳۳). همان‌طور که نتایج نشان داد تمرینات هوازی در کاهش وزن گروه تمرین مؤثر بوده است. بنابراین، به نظر می‌رسد کاهش وزن یکی از سازوکارهای اصلی کاهش اپلین پلاسما پس از تمرینات هوازی باشد. در مطالعه حاضر سطوح انسولین خون پس از ۸ هفته در گروه تمرین به‌طور معناداری کاهش یافته بود. این تغییر با بررسی رابطه بین عمل سایتوکینی و انسولین قابل توجه است. فسفریله شدن سریع سوبسترای گیرنده‌ی انسولین (IRS) از سازوکارهای اصلی بروز مقاومت به انسولین است. پروتئین سیگنالی انسولین (SOCSs) نقطه‌ی مشترک سیگنالینگ مقاومت به انسولین سایتوکین‌ها و انسولین است. این اثر ممکن است ناشی از عمل SOCSs باشد که با توقف فعالسازی IRS، از سیگنالینگ انسولین جلوگیری می‌کند (۳۴). کاهش تولید انسولین موجب بهبود حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود (۳۵). از طرفی، بسیاری از پژوهشگران بیان کرده‌اند بهبود آمادگی جسمانی ناشی از اثرات فیزیولوژی تمرین، عامل اساسی بهبود سطح ادیوسایتوکین‌هاست (۳۶). بنابراین، به نظر می‌رسد عوامل دیگری به جز کاهش وزن بدن می‌تواند در کاهش عوامل التهابی پس از تمرینات ورزشی مؤثر باشد که پژوهشگران این عوامل را به ویژگی ضد التهابی فعالیت ورزشی نسبت می‌دهند (۳۶،۳۷). برخی از ویژگی‌های ضد التهابی فعالیت ورزشی ممکن است با تعدیل سایتوکین‌های تولید شده از بافت چربی باشد (۳۶). علاوه بر این، فعالیت ورزشی طولانی مدت موجب کاهش تولید سایتوکین‌های آتروژنیک می‌شود (۳۸)، در حالی که تولید سایتوکین‌های آنتی‌آتروژنیک را افزایش می‌دهد (۳۸). همچنین، فعالیت ورزشی ممکن است موجب کاهش عوامل التهابی از طریق بهبود عملکرد آندوتلیالی و افزایش نیتریک اکساید شود (۳۹) یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد سطوح اپلین با تغییر در سطوح انسولین خون تغییر می‌کند (۱۳،۱۴). به نظر می‌رسد افزایش ترشح آن از ترشح انسولین در پانکراس جلوگیری می‌کند (۱۵) در برخی مطالعات نشان داده شده است سطوح اپلین خون در شرایط مقاومت به انسولین (۱۷) افزایش می‌یابد. از این روست که نشان داده شده است انسولین تولید

اپلین از بافت چربی را تحریک می‌کند. از طرفی، با کاهش وزن بدن سطوح خونی اپلین کاهش می‌یابد (۹،۱۸). در مطالعه حاضر نیز وزن آزمودنی‌ها به‌طور معناداری پس از تمرینات نسبت به پیش از آن کاهش یافته بود که نشان می‌دهد این رابطه می‌تواند بصورت یک رابطه علی معلولی باشد. همچنین از دیگر نتایج تحقیق، کاهش گلوکز ناشتا در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل در پس‌آزمون بود. در مطالعات، الگوی مشابهی از اثر ورزش بر گلوکز ناشتای پلاسما دیده شده است. در حال حاضر تشخیص این امر که آیا بین مقدار و شدت ورزش و بهبود کنترل گلوکز در دیابت نوع دوم، رابطه‌ای از نوع دوز-پاسخ وجود دارد یا خیر میسر نیست (۱). به نظر می‌رسد به دلیل اینکه همه آزمودنی‌های تحقیق چه در گروه کنترل و چه در گروه تمرین از قرص متفورمین استفاده می‌کردند کمی کاهش در گلوکز خون در گروه کنترل نیز مشاهده شد (غیر معنادار) که باعث شد اثر تمرین بر گروه‌ها در متغیر گلوکز معنادار نباشد. لذا نمی‌توان گفت که تمرین به‌طور معناداری در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل موجب کاهش گلوکز شده است.

به‌طور کلی به نظر می‌رسد کاهش وزن ناشی از اثر تمرینات بدنی احتمالاً در کاهش سطح اپلین پلاسمای زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ تاثیر گذاشته است. اما از آنجا که مطالعه حاضر از اولین پژوهش‌های انجام شده درباره اثر ورزش و تمرینات بدنی روی سطوح اپلین خون است، بنابراین به مطالعات بیشتری نیاز است تا به‌طور عمیق‌تر سازوکارهای مؤثر بر تغییرات این سایتوکاین مرتبط با عمل انسولین را پس از انجام فعالیت‌های ورزشی مورد بررسی قرار دهد. سپاسگزاری: پژوهشگران از تمامی افرادی که به عنوان آزمودنی و همچنین کارکنانی که در بررسی پرونده‌ها و انتخاب نمونه‌ها همکاری صمیمانه داشتند، تشکر می‌کنند.

## منابع

1. David E. Kelley and Bret H. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15261.
2. Patrick Yue, Hong Jin, Marissa Aillaud, Alicia C. Deng, Junya Azuma, Tomoko Asagami, Ramendra K. Kundu, Gerald M. Reaven, Thomas Quertermous and Philip S. Tsao Apelin are necessary for the maintenance of insulin sensitivity Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 298: 59-67.
3. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. Circulation 1999; 100:123-8.
4. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. Heart 2006; 92:1409-13.

5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-16.
6. Kershaw EE, Flier JS Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.
7. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1538:162-71.
8. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M 2001 The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99:87-92.
9. Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, et al. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 368:815-9.
10. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*. 2005; 130:7-13.
11. Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB J* 2004; 18:1909-11.
12. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, Shi X, Petronis A, George SR, Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136:355-60.
13. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146:1764-71.
14. Glassford AJ, Yue P, Sheikh AY, Chun HJ, Zarafshar S, Chan DA, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:1590-6.
15. Søhrhede 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; 131:12-7.
16. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen 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; 130:7-13.
17. 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; 114:544-8.
18. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacikova M, Kovacova Z,

- Hejnova J, Stich V, Valet P. 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; 158:905-10.
19. 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; 131:12-7.
20. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacicova M, Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, Valet P. 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; 158:905-10.
21. 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; 114:544-8.
22. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116:289-92.
23. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, Zhang N, Sun J, Yang J. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 2009; 32: 150.
24. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, Cani PD, Attane C, Guigne C, Carpenne C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8:437-45.
25. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, Ben-Dor A, Fenster B, Yang E, King JY, Fowler M, Robbins R, Johnson FL, Bruhn L, McDonagh T, Dargie H, Yakhini Z, Tsao PS, Quertermous T. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108:1432-9.
26. Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J and Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2003; 29:509-18.
27. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996; 335:1357-62.
28. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF and Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(2):294-305.
29. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, Liapis CD, Angelopoulou N. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*. 2012; 18(5):CR290-5.

30. Shunming Z, Fei S, Weijie Li, Yanjie C, Chen W, Yabin W, Dong L, Rongqing Z,
31. Shenwei Z, Haichang W, Feng C, Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem* 2011; 353:305-13.
32. Kelly M, Gauthier MS, Saha AK, Ruderman NB: Activation of AMP-activated protein kinase by interleukin-6 in rat skeletal muscle: association with changes in cAMP, energy state, and endogenous fuel mobilization. *Diabetes* 2009; 58:1953-60.
33. Shern-Brewer R, Santanam N, Wetzstein C, White-Welkley J and Parthasarathy S. Exercise and cardiovascular disease: a new perspective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1181-7.
34. Esposit K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1135-40.
35. Kim JH, Bachmann RA and Chen J. Interleukin-6 and Insulin Resistance. *Vitam Horm* 2009; 80:613-33.
36. Ford E. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U S adults. *Epidemiology* 2002; 13:561-8.
37. Kasapis C and Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-Reactive Protein and inflammatory markers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1563-9.
38. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;42:861-8.
39. Taddei S, Galetta F, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation* 2000;101:2896-901.
40. Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

ارجاع دهی به روش ونکوور:

محبی حمید، رحمانی نیا فرهاد، هدایتی امامی محمدحسن، سعیدی ضیابری تهمینه. اثر ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح اپلین پلازما و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲. *فیزیولوژی ورزشی*. زمستان ۱۳۹۲؛ ۲۰(۵): ۱۱۵-۲۸