Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2015; 18(99): 51-60

The Correlation of Plasma Levels of Apelin-13 with Insulin Resistance Index and Plasma Leptin of Diabetic Male Rats after 8-Week Aerobic Exercise

Fahimeh Kazemi[1*], Saleh Zahedi Asl[2]

1- School of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2- Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 23 Feb 2015, Accepted: 15 April 2015

Abstract

Background: The physiological role of apelin, an adipokine secreted by adipose tissue, in insulin resistance and type 2 diabetes has been identified. The aim of this study was to determine the correlation of plasma levels of apelin-13 with insulin resistance index (HOMA-IR) and plasma leptin of diabetic male rats after 8-week aerobic exercise.

Materials and Methods: Peresent study was an experimental study with animal model. Twenty eight diabetic male Wistar rats were divided into 3 groups: Non-diabetic (n=9), control diabetic (n=9) and trained diabetic (n=10). Type 2 diabetes was induced by intraperitoneal injection of nicotinamide and streptozotocin. The trained diabetic rat ran 8-week on treadmill progressively. After the training period, plasma levels of glucose, insulin, leptin and apelin-13 were measured and HOMA-IR was calculated. One-way analysis of variance (ANOVA) and Pearson's correlation were used for analyzing data. $p<0.05$ was considered to be statistically significant.

Results: A significant decrease in plasma levels of glucose, insulin and leptin and HOMA-IR in trained diabetic vs control diabetic rats, a significant increase in plasma levels of apelin in trained diabetic vs non-diabetic and control diabetic rats and a significant negative correlation of plasma levels of apelin with HOMA-IR and plasma leptin in trained diabetic rats was observed.

Conclusion: In present study, 8-week aerobic training by improvement of insulin sensitivity (decrease of HOMA-IR and plasma leptin) increased plasma levels of apelin-13 in diabetic male rats.

Keywords: Adipokine, Apelin-13, Exercise, Type 2 Diabetes

*Corresponding Author:
Address: School of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
Email: kazemi.fahimeh@yahoo.de

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال ۱۸، شماره ۶ (شماره پیاپی ۹۹)، شهریور ۱۳۹۴، ۶۰-۵۱

ارتباط سطوح پلاسمایی اپلین-۱۳با شاخص مقاومت به انسولین و لپتین پلاسمای موش‌های صحرایی نر دیابتی پس از ۸ هفته تمرین هوازی

فهیمه کاظمی[1*]، صالح زاهدی اصل[2]

۱- دکترا، دانشکده گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۲/۴ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: نقش فیزیولوژیکی اپلین -آدیپوکاین مترشحه از بافت چربی- در مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ مشخص شده است. هدف از تحقیق حاضر، تعیین ارتباط سطح پلاسمایی اپلین-۱۳ با شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و لپتین پلاسمای موش‌های صحرایی نر دیابتی پس از ۸ هفته تمرین هوازی بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر، مطالعه‌ای تجربی با مدل حیوانی بود. تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار به ۳ گروه غیر دیابتی (۹ سر)، دیابتی کنترل (۹ سر) و دیابتی تمرین (۱۰ سر) تقسیم شدند. دیابت نوع ۲ با تجویز درون صفاقی نیکوتین آمید و استروپتوزوتوسین القا شد. موش‌های دیابتی تمرین، ۸ هفته به طور فزاینده روی نوارگردان دویدند. پس از دوره تمرینی، سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین، لپتین و اپلین-۱۳ اندازه‌گیری و HOMA-IR محاسبه شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون همبستگی پیرسون استفاده گردید و سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین، لپتین و HOMA-IR موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های دیابتی کنترل، افزایش معنی‌دار سطوح پلاسمایی اپلین موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های غیر دیابتی و دیابتی کنترل و ارتباط منفی معنی‌دار سطوح پلاسمایی اپلین با HOMA-IR و لپتین پلاسمای موش‌های دیابتی تمرین بود.

نتیجه‌گیری: در این تحقیق، ۸ هفته تمرین هوازی با بهبود حساسیت به انسولین (کاهش HOMA-IR و لپتین پلاسما) موجب افزایش سطوح پلاسمایی اپلین-۱۳ موش‌های صحرایی نر دیابتی شد.

واژگان کلیدی: آدیپوکاین، اپلین-۱۳، فعالیت ورزشی، دیابت نوع ۲

***نویسنده مسئول:** تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی
Email: kazemi.fahimeh@yahoo.de

مقدمه

دیابت نوع ۲، بیماری متابولیکی شایع و همه‌گیر در سراسر جهان است که از طریق مقاومت به انسولین مشخص می‌شود(۱). از طرفی، مقاومت به انسولین وضعیتی پاتولوژیکی است که در آن یک واحد بیولوژیکی که یک سلول، بافت، اندام یا اندامک است، پاسخ‌گویی کمتری به انسولین دارد(۲). در طول مقاومت به انسولین، سلول‌های بتای پانکراس با ترشح انسولین بیشتر به گلوکز پلاسمای مازاد پاسخ می‌دهند تا گلیسمی نرمال حفظ شود و بر کاهش توانایی برخی بافت‌ها در پاسخ به انسولین غلبه گردد. به عبارتی دیگر، مقاومت به انسولین اختلال پاتوفیزیولوژیکی اصلی دیابت نوع ۲ است که اغلب به چاقی مربوط می‌شود(۱). هم‌چنین، نشان داده شده است که بافت چربی به عنوان یک غده درون‌ریز، میانجی‌های بیولوژیکی تحت عنوان آدیپوکاین‌ها را ترشح می‌کند(۳). یکی از این آدیپوکاین‌ها، اپلین نام دارد که از پیش ساز پپتید ۷۷ اسید آمینه‌ای ناشی می‌شود و به چندین ایزوفرم فعال مانند اپلین-۱۳ (فعال‌ترین پپتید اپلین از نظر بیولوژیکی) تبدیل می‌گردد(۳). اپلین بر متابولیسم انرژی و حساسیت به انسولین مؤثر است و در زمینه ارتباط بین اپلین و مقاومت به انسولین در وضعیت دیابت نشان داده شده است که هایپر انسولینمی همراه با مقاومت به انسولین می‌تواند بیان اپلین بافت چربی را از طریق فعال سازی مسیرهای سیگنالی فسفو اینوزیتید کیناز ۳ (PI3K)، پروتئین کیناز C (PKC) و پروتئین کیناز فعال شونده با میتوژن (MAPK) تنظیم افزایشی کند، به طوری که انسولین به عنوان تنظیم‌گر قوی بیان اپلین، اثر مستقیم بر تولید و ترشح اپلین می‌گذارد. افزایش سطح پلاسمایی انسولین و نیز اپلین در موش‌های دیابتی نشان‌گر این است که هومئوستاز اپلین در وضعیت دیابت نوع ۲ مختل می‌شود و افزایش انسولین پلاسما می‌تواند افزایش سطح پلاسمایی اپلین را تقویت کند، این در حالی است که سطح انسولین هم راستا با کاهش بیان اپلین در مدل حیوانی دیابت نوع ۱ ناشی از استروپتوزوتوسین (STZ) کاهش می‌یابد(۴)؛ تزریق اپلین 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(۵)؛ و تزریق اپلین با بازخورد منفی ترشح انسولین تحریک شده ناشی از گلوکز را مهار می‌کند، به طوری که اپلین با فعال سازی فسفودی استراز ۳ (PDE3B) وابسته به PI3K و متعاقباً مهار سطوح آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP)، اثر مهاری مستقیم بر سلول‌های بتای پانکراس اعمال می‌کند(۶). با توجه به این اطلاعات، به نظر می‌رسد افزایش سطوح اپلین 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 اپلین برای کاهش مقاومت به انسولین و بهبود اختلال ترشح انسولین را نشان دهد(۷)، در حالی که افزایش تنظیمی اپلین ناشی از مقاومت به انسولین می‌تواند یک هدف درمانی برای دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شود(۱). علاوه بر این، شباهت‌هایی بین آدیپوکاین اپلین و لپتین ذکر شده است که عبارت‌اند از: همبستگی مثبت سطوح اپلین و لپتین پلاسما با شاخص توده بدن (BMI)(۸)، کنترل میزان غذای دریافتی(۹)، افزایش دمای مرکزی بدن و فعالیت حرکتی که ممکن است به تعادل انرژی منفی کمک کند(۱۰)، تولید از طریق آدیپوسیت‌ها، افزایش بیان و سطوح آن‌ها در چاقی (۳، ۸)، پاسخ دهی به انسولین، وجود گیرنده در سلول‌های جزیره پانکراسی و مهار ترشح انسولین ناشی از گلوکز(۶)، به طوری که مکانیزمی مشابه بازخورد منفی که به اصطلاح «محور جزیره‌ای چربی» نامیده می‌شود، برای انسولین و لپتین و نیز برای انسولین و اپلین فرض می‌گردد(۸). با توجه به این اطلاعات، لپتین می‌تواند نماینده‌ای دیگر برای تنظیم سطوح اپلین باشد، به طوری که کاهش ناشی از اپلین در دیابت ممکن است باعث کاهش سطح لپتین شود که نشان دهنده تعامل بین اپلین و لپتین همانند اثر متقابل اپلین و انسولین می‌باشد.

از طرفی، تنظیم و کنترل سطح اپلین از طریق فعالیت ورزشی از یافته‌های مهم اخیر می‌باشد. با این وجود، مطالعات چندانی درباره اثر فعالیت ورزشی بر سطوح اپلین

در وضعیت دیابت صورت نگرفته است(۱۶-۱۱). 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 و آدیپوکاین لپتین، محدود بودن تعداد تحقیقات و نیز نتایج متناقض تحقیقات انجام شده در زمینه فعالیت ورزشی و اپلین در بیماران دیابتی، به نظر می‌رسد انجام تحقیق حاضر ضروری است و هدف از آن تعیین ارتباط سطح پلاسمایی اپلین- ۱۳ با شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و لپتین پلاسمای موش‌های صحرایی نر دیابتی پس از ۸ هفته تمرین هوازی است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر، مطالعه‌ای تجربی با مدل حیوانی بود. تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با سن ۸ هفته و با وزن ۲۳۰ تا ۲۵۰ گرم از انیستیتو پاستور ایران تهیه شدند و در آزمایشگاه حیوانات پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در قفس‌های مخصوص و تحت دمای ۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۳±۲۷ درجه سانتی‌گراد و نیز چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. موش‌ها به مدت دو هفته با محیط و شرایط آزمایشگاه سازگار شدند و آزادانه به آب و غذای استاندارد (به صورت پلت) دسترسی داشتند. هم‌چنین، تمامی آزمایشات مطابق با دستورالعمل کمیته کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید بهشتی طراحی شد.

در ابتدا موش‌ها به طور مساوی و تصادفی به دو گروه غیر دیابتی (۹ سر) و دیابتی (۱۹ سر) تقسیم و ۴ هفته پس از القا و پیشرفت دیابت، به ۳ گروه غیر دیابتی (۹ سر)، دیابتی کنترل (۹ سر) و دیابتی تمرین (۱۰ سر) تقسیم شدند. جهت القای دیابت نوع ۲، موش‌های صحرایی نر بالغ با سن ۱۰ هفته و با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انتخاب شدند و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، ۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیکوتین آمید (NA) (شرکت سیگما، سینت لوئیس، MO ، آمریکا) محلول در سالین به صورت داخل صفاقی و ۱۵ دقیقه بعد از آن، ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن STZ (شرکت سیگما، سنیت لوئیس، MO ، آمریکا) محلول در بافر سیترات (۰/۱ مولار و pH= ۴/۵) به صورت داخل صفاقی به آن‌ها تزریق شد(۱۷). گروه غیر دیابتی نیز از دارونما (حجم یکسان محلول سالین و بافر سیترات) استفاده کردند(۱۸). سطوح گلوکز پلاسما، ۱۴ روز پس از القای دیابت اندازه‌گیری شد و موش‌ها با دیابت خفیف (هایپر گلیسمی با سطوح گلوکز پلاسمای ناشتای بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر) (۱۹) انتخاب شدند و ۴ هفته پس از ثابت شدن سطوح گلوکز پلاسمای ناشتا (گروه دیابتی: ۱۲/۰۶±۱۸۸/۸۱ در مقابل گروه غیر دیابتی: ۵/۴±۹۸/۷۷) وارد مداخله تمرینی شدند. گروه دیابتی تمرین با نوارگردان ۴ کاناله ویژه جوندگان (برج صنعت، تهران، ایران) به صورت ۵ جلسه متوالی دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر درصد و به مدت ۱۰ دقیقه آشنا شدند. پروتکل تمرین هوازی به مدت ۸ هفته دویدن فزاینده روی نوارگردان به صورت ۵ روز متوالی در هفته، با شدتی در حدود ۶۵ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) و با شیب ۵ درصد انجام شد، به طوری که در هفته اول تمرین، موش‌ها با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه شروع به دویدن کردند. سپس هر دو هفته، ۴ متر بر دقیقه به شدت فعالیت و هر هفته، ۵ دقیقه به مدت فعالیت افزوده شد تا در دو هفته آخر موش‌ها با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه و به مدت ۴۵ دقیقه دویدند. موش‌های گروه دیابتی کنترل و غیر دیابتی نیز در طول ۸ هفته تمرین، روی نوارگردان قرار گرفتند، ولی هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. از طرفی، وزن، میزان غذای دریافتی تمامی موش‌ها در طول القای دیابت و نیز دوره تمرین هوازی به صورت هفتگی و سطوح گلوکز پلاسمای ناشتا در طول ۴ هفته القای دیابت اندازه‌گیری شد. برای تهیه و تحلیل نمونه خونی، پس از دوره ۸ هفته تمرین، موش‌های تمامی گروه‌ها به مدت ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با تزریق داخل صفاقی ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ماده پنتوبارتیتال سدیم بی‌هوش شدند و خون‌گیری مستقیماً از قلب موش به عمل آمد و خون سریعاً

در لوله‌های حاوی اتیلن دی آمین ترا استیک اسید (EDTA) 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 در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سطوح پلاسمایی گلوکز با روش گلوکز اکسیداز و با کیت گلوکز (پارس آزمون، تهران، ایران) با حساسیت ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات ۵/۶ درصد، سطوح پلاسمایی انسولین با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (بیوسپس، چین) با حساسیت کمتر از ۵ میکرویونیت بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات ۶/۳ درصد، سطوح پلاسمایی اپلین-۱۳ با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (بیوسپس، چین) با حساسیت ۰/۷۵ نانوگرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۷/۴ درصد و سطوح پلاسمایی لپتین با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (بیوسپس، چین) با حساسیت ۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات ۶/۹ درصد اندازه‌گیری شد. HOMA-IR با فرمول [۲۲/۵ /گلوکز ناشتا (میلی‌مول بر لیتر) × انسولین ناشتا (میکرویونیت بر میلی‌لیتر)] (۲۰) محاسبه شد. هم‌چنین، برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف- اسمیرنف تأیید شد و برای مقایسه میانگین متغیرهای ۳ گروه از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت معنی‌دار بودن داده‌ها، برای تعیین اختلاف درون گروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. برای تعیین ارتباط بین متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده (میانگین و انحراف معیار) از اندازه‌گیری متغیرهای ۳ گروه غیر دیابتی، دیابتی کنترل و دیابتی تمرین پس از ۸ هفته تمرین هوازی در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای ۳ گروه پس از ۸ هفته تمرین هوازی

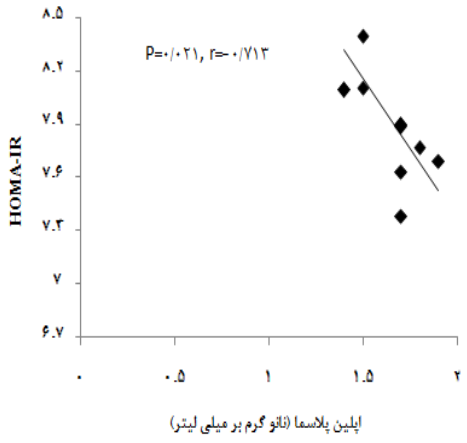
گروه / متغیر	غیر دیابتی (۹ سر)	دیابتی کنترل (۹ سر)	دیابتی تمرین (۱۰ سر)	p
وزن (گرم)	۳۳۸/۸۹±۱۲/۳	۳۵۲/۳۴±۱۱/۷۶	۳۰۷/۴۹±۱۳/۱۹ **†	<۰/۰۰۱
میزان غذای دریافتی (گرم)	۱۴۰/۳۱±۸/۴۵	۱۴۵/۹±۶/۳	۱۴۵/۰۱±۵/۵۷	۱/۰۰۰
گلوکز پلاسمای ناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۱۴/۷۵±۱۰/۶۹	*۱۹۲/۸۱±۱۱/۱۶	**۱۳۴/۸±۱۰/۲۶ †	<۰/۰۰۱
انسولین پلاسمای ناشتا (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۶۱±۰/۰۸	*۰/۸±۰/۰۳	**۰/۷۳±۰/۰۲ †	<۰/۰۰۱
HOMA-IR	۷/۵۶±۰/۶۷	*۹/۴۱±۰/۵۱	**۷/۹۳±۰/۳۵ †	<۰/۰۰۱
لپتین پلاسمای ناشتا (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۶/۴۴±۰/۳۷	*۷/۸۲±۰/۵۵	**۷/۰۴±۰/۵۴ †	<۰/۰۰۱
اپلین-۱۳ پلاسمای ناشتا (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۹۳±۰/۲۹	*۱/۳۴±۰/۲۴	**۱/۶۴±۰/۱۵ †	<۰/۰۰۱

* و ** نشانگر تفاوت معنی‌داری (p<۰/۰۵) گروه دیابتی کنترل و دیابتی تمرین نسبت به گروه غیر دیابتی هستند.
† نشانگر تفاوت معنی‌داری (p<۰/۰۵) گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل است.
HOMA-IR: شاخص مقاومت به انسولین

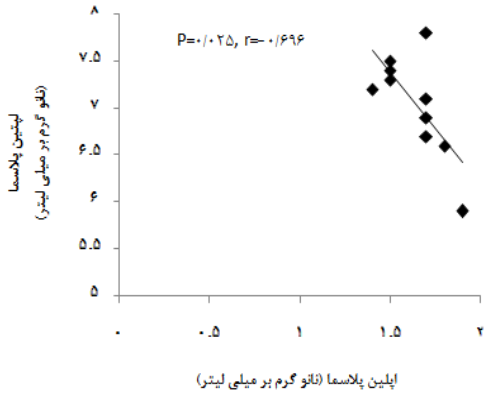
تجزیه و تحلیل داده‌های آماری نشان داد که در ۳ گروه پس از ۸ هفته تمرین هوازی تفاوت معنی‌داری بین میانگین وزن بدن، HOMA-IR و سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین، لپتین و اپلین (p<۰/۰۵) و تفاوت غیر معنی‌داری بین میانگین میزان غذای دریافتی وجود داشته است(p>۰/۰۵). هم‌چنین، موش‌های دیابتی کنترل و دیابتی تمرین نسبت به موش‌های غیر دیابتی افزایش معنی‌داری در سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین، لپتین و اپلین و نیز

HOMA-IR داشتند(p<۰/۰۵)، در حالی که وزن بدن موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های غیر دیابتی و دیابتی کنترل کاهش معنی‌داری داشت(p<۰/۰۵). از طرفی، موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های دیابتی کنترل کاهش معنی‌داری در سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین و لپتین و نیز HOMA-IR و افزایش معنی‌داری در سطوح پلاسمایی اپلین داشتند(p<۰/۰۵).

بررسی ارتباط بین متغیرها نشان داد که بین سطوح پلاسمایی اپلین و HOMA-IR و سطوح پلاسمایی اپلین و لپتین موش‌های دیابتی پس از ۸ هفته تمرین هوازی ارتباط منفی معنی‌داری وجود داشته است(p<۰/۰۵) (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱. ارتباط بین سطوح پلاسمایی اپلین و HOMA-IR موش‌های دیابتی تمرین



شکل ۲. ارتباط بین سطوح پلاسمایی اپلین و لپتین موش‌های دیابتی تمرین

بحث

در تحقیق حاضر، پس از ۸ هفته مداخله تمرین هوازی به دنبال کاهش وزن، سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین و نیز HOMA-IR موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های دیابتی کنترل (اما نه نسبت به گروه غیر دیابتی) کاهش یافت و این موضوع نشان‌گر بهبود مقاومت به انسولین در وضعیت دیابت نوع ۲ است. هم‌چنین، پس از ۸ هفته تمرین هوازی، سطوح پلاسمایی اپلین موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های دیابتی کنترل و غیر دیابتی افزایش یافت. این یافته با یافته مطالعات اخیر (۱۱، ۱۳، ۱۶-۱۵) همسو می‌باشد، مبنی بر این که افزایش حساسیت به انسولین ناشی از تمرین ورزشی می‌تواند دلیلی بر افزایش سطوح پلاسمایی اپلین باشد. هم‌چنین، سطوح پلاسمایی اپلین موش‌های دیابتی تمرین ارتباط منفی با HOMA-IR داشت، به طوری که سطوح پلاسمایی اپلین به موازات کاهش HOMA-IR افزایش داشت. یافته حاضر با یافته‌ای از مطالعه گذشته(۱۲) همسوست، مبنی بر این که اپلین به عنوان آدیپوکاین در پاتولوژی مقاومت به انسولین نقش دارد و تمرین ورزشی منظم به همراه افزایش سطوح اپلین می‌تواند پارامترهای متابولیکی بیماران دیابتی را بهبود بخشد. این در حالی است که دو مکانیزم برای تنظیم حساسیت به انسولین از طریق اپلین پیشنهاد شده است که عبارت‌اند از: ۱- اپلین، گلوکز مصرفی را مستقیماً از طریق مسیر سیگنالی مربوط به اتصال G_q به APJ و فعال سازی پروتئین کیناز فعال شونده با آدنوزین مونو فسفات (AMPK) و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیوم (eNOS) افزایش می‌دهد(۵). 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. اپلین با رهایش نیتریک اکساید (NO) موجب رگ گشایی وابسته به اندوتلیوم می‌شود. این در حالی است که عدم تأثیر اپلین در موش‌های فاقد eNOS می‌تواند تعامل بین اثر همودینامیکی و متابولیکی اپلین بر گلوکز مصرفی را نشان دهد. این حقیقت را مبنی بر این که اپلین، مشابه انسولین تغییرات جریان خون وابسته به NO را

تحریک می‌کند، نمی‌توان نادیده گرفت. از آن‌جایی که eNOS در عضله اسکتی بیان می‌شود، NO ممکن است مستقل از عمل عروقی خود بر گلوکز مصرفی تحریک شده از طریق اپلین عمل کند. در مجموع، این اطلاعات نشان می‌دهد که فعال سازی eNOS برای اپلین 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 اپلین بر متابولیسم گلوکز ضروری است. با این وجود، اپلین گلوکز مصرفی را توسط مکانیزمی وابسته به مسیر انسولین نیز تحریک می‌کند، به طوری که اپلین با سیگنالینگ انسولین در سطح PI3K/Akt تعامل دارد و با فسفوریله کردن Akt، انتقال ناقل گلوکز-۴ (GLUT4) میانجی شده با انسولین و در نتیجه گلوکز مصرفی را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد(۵، ۲۱). بنابراین، اپلین می‌تواند به عنوان عامل حساس به انسولین، انتقال GLUT4 از سارکولما به غشای پلاسمایی را تحریک کند، به طوری که اپلین تقریباً به اندازه انسولین قوی عمل می‌کند(۲۱). ۲- اپلین 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 اپلین اثر مهاری خود بر لیپولیز را از طریق حداقل دو مسیر وابسته به هم G_q و G_i شامل کاهش فسفوریلاسیون تحریکی HSL (سرین-۵۶۳) میانجی شده با پروتئین کیناز A (PKA) و افزایش فسفوریلاسیون مهاری HSL (سرین-۵۶۵) میانجی 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(۲۲). البته فرضیه دیگری نیز مطرح شده است مبنی بر این که اپلین می‌تواند به صورت غیر مستقیم با اثر بر متابولیسم عضله اسکلتی و فعال سازی فعال کننده مشترک گیرنده گاما را که با تکثیر کننده پراکسی زوم یک آلفا فعال شده است (PGC-1α) 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(۲۳). فعال سازی AMPK، بیان PGC-1α را در عضله اسکلتی افزایش می‌دهد(۲۴). این در حالی است که PGC-1α که در عملکردهای متابولیکی مربوط به هومئوستاز انرژی و نیز حساسیت به انسولین درگیر است، در تنظیم بیان و ترشح اپلین نقش دارد و موجب تنظیم افزایشی بیان ژنی اپلین در آدیپوسیت‌ها و نیز سطوح پلاسمایی اپلین می‌شود(۲۵). بنابراین، به طور کلی احتمال دارد که آثار سودمند اپلین بر حساسیت به انسولین از طریق مسیرهای متعدد ایجاد شود. با وجود این که مکانیزم‌های دقیق چگونگی ارتباط بین سطوح اپلین ناشی از تمرین ورزشی و مقاومت به انسولین مشخص نیست، فعال سازی AMPK می‌تواند رابط اصلی بین حساسیت به انسولین میانجی شده با تمرین ورزشی و تغییرات اپلین باشد(۱۱)، 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(۲۶)، از طرفی، اپلین نیز از طریق مسیر AMPK و eNOS، اجزای مسیر انسولین مانند Akt را تحریک می‌کند(۲). بنابراین، تمرین ورزشی و اپلین 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 اپلین ناشی از تمرین ورزشی دارد. علاوه بر این، فعالیت ورزشی و تمرین استقامتی بیان PGC-1α را در عضله اسکلتی فعال می‌کند که بیوژنز میتوکندری و تغییر متابولیکی از تارهای عضله گلیکولیتیک به اکسایشی را برای سازگاری با فعالیت بدنی افزایش می‌دهد(۲۵). این در حالی است که اپلین نیز منجر به تحریک PGC-1α و افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌شود(۲۴). بنابراین، تمرین ورزشی و اپلین از لحاظ فعال

سازی PGC-1α و بهبود متابولیسم انرژی و حساسیت به انسولین دارای مکانیزم‌های مشابه و مشترکی هستند. در مجموع، به نظر می‌رسد تمرین هوازی به موازات افزایش تنظیمی اپلین 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.

علاوه بر این، پس از ۸ هفته مداخله تمرین هوازی، سطوح پلاسمایی لپتین موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های دیابتی کنترل کاهش داشت. هم‌چنین، سطوح پلاسمایی اپلین موش‌های دیابتی تمرین ارتباط منفی با لپتین پلاسما داشت، به طوری که سطوح پلاسمایی اپلین به موازات کاهش لپتین پلاسما افزایش یافت. مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بین سطوح اپلین و لپتین در وضعیت دیابت نشان داده‌اند که موش‌های دارای نقص در سیگنال دهی اپلین (فاقد اپلین) که هایپر انسولینمی و مقاوم به انسولین هستند، سطوح سرمی لپتین و نیز چربی شکمی را افزایش می‌دهند. علاوه بر این، تزریق اپلین به این موش‌ها منجر به برگشت این تغییرات می‌شود(۲۷). قابل ذکر است که لپتین از طریق گلوکز و انسولین کنترل می‌شود و بر متابولیسم انرژی و اعمال انسولین اثر می‌گذارد(۲۸)، به طوری که سطوح بالای لپتین می‌تواند منجر به مقاومت به انسولین در سلول‌های چربی و در نتیجه دیابت شود(۲۹). از طرفی، تمرین ورزشی می‌تواند با کاهش تجمع چربی در سلول‌های چربی و کاهش آدیپوکاین‌های پلاسما مانند لپتین، مقاومت به انسولین را در بیماران دیابتی کاهش دهد(۳۰). بنابراین، به نظر می‌رسد آثار مفید اپلین ناشی از تمرین ورزشی به نظر با آثار حساس به انسولین لپتین ارتباط دارد و کاهش سطح لپتین می‌تواند یکی از علل افزایش اپلین پلاسما پس از تمرین ورزشی و نیز عامل ارتباطی جدید و امید بخش در بیماران دیابتی نوع ۲ باشد.

نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۸ هفته مداخله تمرین هوازی با بهبود حساسیت به انسولین، سطوح پلاسمایی اپلین- ۱۳ موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع ۲ را افزایش می‌دهد. بنابراین، افزایش سطوح پپتید «مفید» اپلین ناشی از تمرین ورزشی به همراه بهبود گلوکز مصرفی (کاهش HOMA-IR و لپتین پلاسما)، می‌تواند یک روش درمانی مناسب و امید بخش برای بیماران دیابتی نوع ۲ به شمار آید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که ما را در انجام این تحقیق یاری رساندند، تشکر و قدردانی می نماییم.

منابع

1. 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.
2. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? Journal of diabetes. 2011; 3(3):225-31.
3. Clarke K, Whitaker K, Reyes T. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet. Journal of neuroendocrinology. 2009; 21(2):83-9.
4. 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. Endocrinology. 2005; 146(4):1764-71.
5. 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; 8(5): 437-45.
6. Winzell MS, Magnusson C, Ahrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. Regulatory peptides. 2005; 131(1):12-7.
7. 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.

8. Heinonen M, Purhonen A, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. Regulatory peptides. 2005; 130(1):7-13.
9. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. Biochemical and biophysical research communications. 2002; 291(5):1208-12.
10. Lv S-Y, Yang Y-J, Qin Y-J, Mo J-R, Wang N-B, Wang Y-J, et al. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. Peptides. 2012; 33(1):132-8.
11. 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; 18(5):CR290-CR5.
12. 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. Obesity facts. 2013; 6(1):57-69.
13. Kadoglou N, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis C, Vrabas I. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2013; 30(2):e41-e50.
14. 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): 115-28.
15. Kazemi F, Ebrahim K, Zahedi Asl S. Effects of aerobic training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic rats.
16. 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. Arak Med University J. 2014; 17(85): 1-10. [Persian]
17. Pierre W, Gildas AJH, Ulrich MC, Modeste W-N, Benoît NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Bersama engleriana leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. BMC complementary and alternative medicine. 2012; 12(1):264.
18. Masiello P, Broca C, Gross 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):224-9.
19. Ortiz-Andrade R, Sánchez-Salgado J, Navarrete-Vázquez G, Webster S, Binnie M, García-Jiménez S, et al. Antidiabetic and toxicological evaluations of naringenin in normoglycaemic and NIDDM rat models and its implications on extra-pancreatic glucose regulation. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008; 10(11):1097-104.
20. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7):412-9.
21. 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; 353(1-2):305-13.
22. 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. Journal of molecular endocrinology. 2011; 46(1):21-8.
23. 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.
24. 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.
25. Mazzucotelli A, Ribet C, Castan-Laurell I, Daviaud D, Guigné C, Langin D, et al. The transcriptional co-activator PGC-1α up

regulates apelin in human and mouse adipocytes. Regulatory peptides. 2008; 150(1): 33-7.
26. Hawley J, Lessard S. Exercise training-induced improvements in insulin action. Acta physiologica. 2008; 192(1):127-35.
27. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreases lipolysis via Gq, Gi, and AMPK-dependent mechanisms. Endocrinology. 2011; 152(1):59-68.
28. Chang H-P, Yao H-T, Chiang M-T. Effects of high and low molecular weight chitosan on plasma cholesterol, glucose and adipocytokines in diabetic rats induced by streptozotocin and nicotinamide. J Food Drug Analysis. 2012; 20(3): 661-7.
29. Patel TP, Soni S, Parikh P, Gosai J, Chruvattil R, Gupta S. Swertiamarin: An active lead from enicostemma littorale regulates hepatic and adipose tissue gene expression by targeting PPAR-γ and improves insulin Ssensitivity in experimental NIDDM rat model. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013; 2013
30. Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K, et al. Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. Metabolism. 2001; 50(10):1136-40.