

Research Paper

Effect of 12 Weeks of Endurance Training on Plasma Levels of Apelin-13, Insulin, and Glucose in Obese Male Rats



\*Zahra Rostami Hashjin<sup>1</sup>, Abbasali Gaeini<sup>1</sup>, Rouhallah Haghshenas<sup>2</sup>

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.  
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, University of Semnan, Semnan, Iran.



**Citation** Rostami Hashjin Z, Gaeini A, Haghshenas R. [Effect of 12 Weeks of Endurance Training on Plasma Levels of Apelin-13, Insulin, and Glucose in Obese Male Rats (Persian)]. Scientific Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 10(2):284-293. <https://doi.org/10.32598/sjrm.10.2.8>

**doi** <https://doi.org/10.32598/sjrm.10.2.8>



**Received:** 24 Jun 2020  
**Accepted:** 09 Jul 2020  
**Available Online:** 22 May 2021

**Keywords:**  
Obesity, Endurance training, Apelin, Insulin

**ABSTRACT**

**Background and Aims** Apelin is a newly discovered adipokine whose level is high in obese people with insulin resistance. It is not clear how endurance training affects apelin plasma levels. The present study aims to investigate the plasma levels of apelin-13, insulin, and glucose in obese male rats following 12 weeks of endurance training.

**Methods** Samples were 14 obese male Wistar rats who received high-fat food for eight weeks to become fat based on the Lee obesity Index. The rats were then randomly divided into control (n=7) and training (n=7) groups. The training group ran on a treadmill with zero slope for 12 weeks, 5 days per week (60-min sessions at a speed of 15-30 meters per minute). The ELISA method was used for measuring the levels of apelin-13 and insulin, while photometric glucometer was used measuring the glucose level.

**Results** The results of independent t-test showed that there was a significant difference between plasma levels of glucose (P=0.0001), insulin (P=0.0001) and apelin (P=0.041) in obese male rats of control group and endurance test. The results of independent t-test showed a significant difference in plasma levels of glucose, insulin, and apelin-13 between the two groups (P<0.05). The glucose and insulin levels in the training group were lower than in the control group, while the apelin-13 level was higher in the training group. Pearson correlation test results showed no significant relationship between levels of apelin-13 and insulin (P=0.07) as between apelin-13 and glucose (P=0.055) after 12 weeks of endurance training.

**Conclusion** It seems that 12 weeks of endurance training can reduce the plasma levels of insulin and glucose and increase the plasma level of apelin-13 in obese male rats.

**Extended Abstract**

**1. Introduction**

One of the biggest health problems of human society is the problem of obesity and overweight. An inactive lifestyle and overeating play a role in weight gain and obesity, which is closely linked to insulin resistance.

Insulin resistance is defined as a decrease in the ability of a cell, tissue, or organism to absorb glucose in response to insulin. Adipose tissue produces several adipokines that affect insulin sensitivity and potentially link obesity to insulin resistance. Apelin, a peptide found in various tissues, is also secreted from adipocytes. Apelin is positively regulated in obese mice and humans with high insulin. Apelin receptor is found in pancreatic beta cells. Apelin can act as a paracrine or autocrine regulator of insulin secretion and can

**\* Corresponding Author:**

**Zahra Rostami Hashjin, PhD.**

**Address:** Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

**Tel:** +98 (914) 4544248

**E-Mail:** zahra.rostami.h@gmail.com

**Table 1.** Mean and standard deviation of biochemical variables after training

Group	N	Mean±SD		
		Apelin-13 (ng/ml)	Insulin (µg/l)	Glucose (mg/dl)
Control	7	1.01±0.11	3.16±0.74	179.29±6
Training	7	1.16±0.13	1.06±0.67	154.57±12.06

Scientific Journal of  
Rehabilitation Medicine

prevent hyperinsulinemia and improve insulin sensitivity. Apelin inhibits adenylate cyclase through Gi in pancreatic beta cells, thereby reducing intracellular cAMP levels and inhibiting AMPK activity in INS-1 cells (beta cell line). Finally, apelin inhibits the secretion of insulin in the pancreas. Although there is a close relationship between the regulation of apelin and insulin, the effects of apelin on total glucose intake are still unknown.

Today, the beneficial effects of physical activity and exercise to prevent obesity are clear to everyone. According to the studies, it seems that the effect of exercise on obesity and its role in changes in apelin and insulin levels and glucose uptake have less been studied. During exercise, plasma insulin level decreases based on the intensity and duration of the exercise. This decrease is primarily attributed to a decrease in insulin secretion. Although its exact mechanism is unknown, it is most likely due to increased sympatho-adrenal activity (along with exercise). Since skeletal muscle tissue plays a major role in the development of whole-body insulin resistance, exercise can improve skeletal muscle and whole-body insulin sensitivity by improving glucose and fat metabolism. The exact mechanism of how exercise affects the apelin is also unclear. Beta-adrenergic agonists are likely to increase apelin expression in white adipose tissue. Since the most important bias in diet- and obesity-related studies is observed in human models, animal models are widely used to test for diet-induced obesity. This study aims to investigate the effect of 12 weeks of endurance training on plasma levels of apelin-13, insulin, glucose in obese male rats.

## 2. Methods

Samples were 14 male Wistar rats kept in cages under 12/12 light cycle, humidity of 65±5%, and temperature of 25±2°C with free access to water and food. Rats were exposed to high-fat hand-made diets for eight weeks until they reached the Lee obesity index >310. They were then divided into two groups of control (n=7) and training (n=7). At this stage, both groups had a standard diet. Before starting the training program, the rats practiced on the treadmill for 5 days in order to get acquainted with the environment

and the device. Each trial session included 15 minutes of running at a speed of 15 meters per minute and a zero percent slope. The training group received the endurance training program for 12 weeks, 5 days per week (Saturday to Wednesday). Each session was 60 minutes at a speed of 25-30 meters per minute.

Direct blood sampling was performed 24 hours after the last training session and overnight fasting and after anesthetizing with ether and making an incision in the chest and abdomen. After 15 minutes of centrifugation at 3200 rpm, plasma was extracted from the blood samples and stored at -70°C. Then, it was transferred to the laboratory of the Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ELISA method was used for laboratory analysis of apelin-13 and insulin, and photometric method was used to measure glucose level. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of data distribution, independent t-test was used to examine the differences in the study variables between the two groups, and Pearson correlation test was used to determine the relationship between the variables. Significance level was set at 0.05.

## 3. Results

The results of Kolmogorov-Smirnov test showed that the data of all variables had a normal distribution ( $P>0.05$ ). The Mean±SD weight of the exercise group after 12 weeks of exercise (329.57±29.96) was close to the Mean±SD weight of rats after obesity (321.36±29.2), but the Mean±SD weight of the control group after 12 weeks (398.57±35.69) was very different from the mean weight of rats after obesity. The results of independent t-test showed a significant difference between the two groups in plasma levels of glucose ( $t=-4.849$ ,  $P=0.0001$ ), insulin ( $t=-5.522$ ,  $P=0.0001$ ) and apelin ( $t=2.290$ ,  $P=0.041$ ). Comparison of the mean of the study variables showed that the levels of glucose and insulin were lower in the training group than in the control group while the Apelin-13 level was higher in the training group (Table 1). According to Pearson correlation test results, No significant relationship was observed between plasma levels of apelin-13 and insulin ( $r=-0.49$ ,  $P=0.07$ ),

and between apelin-13 and glucose ( $r=-0.52$ ,  $P=0.055$ ) after 12 weeks of endurance training.

#### **4. Discussion and Conclusion**

Weight loss and control is the best way to prevent obesity-related diseases. For this purpose, the most appropriate way is to control the diet and have physical activity. In the present study, 12 weeks of high-intensity endurance training prevented weight gain, increased plasma levels of apelin-13 and decreased plasma levels of insulin and glucose in obese rats. There was no significant relationship between changes in insulin, apelin and glucose levels after 12 weeks, but the P values were close to the significant level. The reason for the non-significance seems to be the small number of subjects, because in correlation tests, it is better to have a large number of samples. Therefore, it seems that the endurance training program can be effective in treating obesity and preventing obesity-related diabetes. Given that few studies have been conducted on the effects of exercise on the new adipokine (apelin), more studies are needed to fully elucidate the results.

#### **Ethical Considerations**

##### **Compliance with ethical guidelines**

All ethical principles were observed in this study.

##### **Funding**

This study was extracted from the MSc. thesis of the first author at the Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University Tehran, Iran.

##### **Authors' contributions**

Conceptualization, investigation, editing & review: Zahra Roostami Hashjin and Abbas Ali Gaeini; Methodology: Abbas Ali Gaeini and Rouhallah Haghshenas; Data analysis: Zahra Roostami.

##### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

مقاله پژوهشی

تغییرات سطوح اپلین و انسولین پلاسمایی رت‌های چاق در اثر آزمایش استقامتی

\*زهرا رستمی هاشجین<sup>۱</sup>، عباسعلی گائینی<sup>۱</sup>، روح‌الله حق‌شناس<sup>۲</sup>

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.  
 ۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۴ تیر ۱۳۹۹  
 تاریخ پذیرش: ۱۹ تیر ۱۳۹۹  
 تاریخ انتشار: ۰۱ خرداد ۱۴۰۰

**اهداف:** اپلین، آدیپوکاین تازه کشف شده‌ای است که در افراد مبتلا به چاقی و مقاومت انسولین افزایش می‌یابد. به روشنی معلوم نیست آزمایش استقامتی چه تأثیری بر مقادیر اپلین پلاسمایی دارد. هدف پژوهش حاضر، بررسی تغییرات میزان اپلین-۱۳، انسولین و گلوکز رت‌های نر چاق، در اثر دوازده هفته آزمایش‌های استقامتی بود.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه حاضر، چهارده سر رت به مدت هشت هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب دست‌ساز قرار گرفتند و با توجه به شاخص لی، چاق محسوب شدند. پس از دوره وزن‌گیری، به دو گروه کنترل و آزمایش استقامتی تقسیم شدند. گروه آزمایش به مدت دوازده هفته (هر جلسه ۶۰ دقیقه از سرعت ۱۵ تا ۳۰ متر در دقیقه و پنج روز در هفته) روی تردمیل بدون شیب دویدند. از روش الیزا برای آنالیز آزمایشگاهی اپلین-۱۳، انسولین و از روش فتومتری برای آنالیز گلوکز استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که بین مقادیر پلاسمایی گلوکز ( $P=0/001$ )، انسولین ( $P=0/001$ ) و اپلین ( $P=0/041$ ) رت‌های نر چاق گروه کنترل و آزمایش استقامتی تفاوت معناداری وجود داشت. مقایسه میانگین متغیرها نشان داد مقادیر گلوکز و انسولین در گروه آزمایش کمتر از گروه کنترل بود و مقادیر اپلین-۱۳ در گروه آزمایش بیشتر از گروه کنترل بود. آزمون همبستگی پیرسون بین مقادیر پلاسمایی اپلین-۱۳ و انسولین ( $P=0/07$ )، اپلین-۱۳ و گلوکز ( $P=0/055$ ) پس از ۱۲ هفته آزمایش استقامتی رابطه معناداری را نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که دوازده هفته آزمایش استقامتی موجب کاهش مقادیر پلاسمایی انسولین و گلوکز و افزایش مقادیر پلاسمایی اپلین-۱۳ در رت‌های نر چاق می‌شود.

کلیدواژه‌ها:

چاقی، تمرین استقامتی، اپلین، انسولین

مقدمه

نشان داده است که اپلین از سلول‌های چربی آزاد می‌شود و مستقیماً با انسولین به طور افزایشی تنظیم می‌شود [۶]. بیان اپلین سلول‌های چربی و مقادیر پلاسمایی اپلین در چاقی‌های وابسته به هایپرانسولینمی نشان داده شده است [۷].

به علاوه، مطالعات گذشته اپلین را عامل کاهنده فشار خون، عامل اینوتروپ<sup>۲</sup> قلبی، تعدیل‌کننده رهایش هورمون‌های هیپوفیزی و آب و غذای دریافتی معرفی کرده‌اند [۸]، ولی مطالعات آزمایشی کمی درباره تأثیر کاهش وزن بر مقادیر اپلین صورت گرفته است.

اپلین، آدیپوکاین تازه شناخته شده‌ای است که بالقوه چاقی را با مقاومت انسولین ارتباط می‌دهد [۱]. اپلین، اولین بار از عصاره معده گاو به عنوان لیگاند درون‌زاد برای گیرنده<sup>۱</sup> APJ استخراج شده است. اپلین، ایزوفرم‌های زیادی دارد که اپلین-۱۳ یکی از فعال‌ترین قطعه‌های درون‌زاد آن است و با انسولین ارتباط دارد [۲-۴].

گیرنده اپلین در بافت‌های پاسخ‌گوی انسولین، در بافت آدیپوز، عضلات اسکلتی و قلب و تا حدی کبد بیان می‌شود [۵]. مطالعه آدیپوسیت‌های انسان و موش و چاقی مدل‌های موش

2. Inotropic Agent

1. Orphan APJ Receptor

\* نویسنده مسئول:

دکتر زهرا رستمی هاشجین

نشانی: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: +۹۸ (۹۱۴) ۴۵۴۴۲۴۸

رایانامه: zahra.rostami.h@gmail.com

در مطالعه‌ای، تمام فرم‌های اپلین پلاسمایی در افراد چاق در اثر کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی به طور معناداری کاهش پیدا کرده است [۹].

همچنین در زنان چاق، کاهش میزان پلاسمایی اپلین و بیان اپلین و API بافت چربی سفید به علت کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی کم‌کالری گزارش شده است [۵]. ولی در مطالعه دیگر تغییر معناداری در مقادیر اپلین در اثر کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک گزارش نشده است [۲].

مطالعات آزمایشی بسیاری درباره تأثیر فعالیت ورزشی بر میزان اپلین به عنوان یک پپتید تأثیرگذار بر دستگاه قلبی عروقی انجام شده است [۱۰]. ولی تاکنون درباره تغییرات اپلین و ارتباطش با چاقی و مقاومت انسولین در اثر تمرین ورزشی مطالعات کمی صورت گرفته است. می‌توان به مطالعات ژانگ و همکاران لی و همکاران [۱۱]، لی و همکاران [۱۲] و دوندر و همکاران [۱۳] اشاره کرد که نتایج متناقضی را در تغییرات مقادیر اپلین نشان می‌دهند.

به دلیل اینکه سوگیری در مطالعات رژیم غذایی و چاقی در آزمودنی‌های انسانی زیاد گزارش شده، مدل‌های حیوانی برای آزمایش چاقی ناشی از رژیم غذایی فراوان استفاده شده است [۱۴]. به علت موجود نبودن رت‌های چاق در داخل کشور، در پژوهش حاضر، رت‌ها با مصرف رژیم غذایی پرچرب دست‌ساز به مدت هشت هفته چاق شدند.

با توجه به اینکه اختلالاتی مثل هایپرانسولینمی و دیابت نوع ۲ از اختلالات وابسته به چاقی است و تمرین ورزشی باعث کاهش مقادیر پلاسمایی انسولین و گلوکز و بهبود حساسیت انسولین می‌شود و از آنجا که اپلین، آدیپوکاینی است که با انسولین و وزن ارتباط دارد و به نظر می‌رسد تاکنون تحقیقات اندکی در این زمینه انجام شده است، این سؤال مطرح می‌شود که تمرین ورزشی چه تأثیری بر میزان اپلین، انسولین و گلوکز دارد و پس از تمرین ورزشی، چه رابطه‌ای بین آن‌ها وجود دارد.

بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی تغییرات پلاسمایی اپلین-۱۳، انسولین، گلوکز و وزن رت‌های نر چاق در اثر دوازده هفته آزمایش استقامتی است.

## مواد و روش‌ها

تعداد چهارده سر رت نر ویستار مطابق با خط مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی در چهارده قفس نگهداری شدند و تحت چرخه روشنایی تاریکی (دوازده ساعت نور، دوازده ساعت تاریکی) و رطوبت  $65 \pm 5$  درصد و درجه حرارت  $25 \pm 2$  سانتی‌گراد قرار گرفتند و همچنین دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

رت‌ها به مدت هشت هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب دست‌ساز قرار گرفتند (از ۱۰۰ درصد رژیم غذایی یادشده، ۵۰ درصد آن از چربی با افزودن روغن سویا، ۱۳ درصد پروتئین و ۳۷ درصد کربوهیدرات بود) [۷، ۱۵] تا آنکه رت‌ها به میانگین وزنی  $36 \pm 321$  گرم رسیدند و با توجه به شاخص لی<sup>۲</sup> [۱۶] چاق محسوب شدند.

پس از چاق شدن، رت‌ها به دو گروه هفت‌تایی (یک گروه کنترل و یک گروه آزمایش استقامتی) تقسیم شدند. گروه آزمایش استقامتی به مدت دوازده هفته تحت تأثیر برنامه تمرینی و غذای استاندارد در دسترس قرار گرفت.

برنامه تمرینی: رت‌های گروه آزمایش، پنج روز در هفته (شنبه تا چهارشنبه) به مدت دوازده هفته روی تردمیل بدون شیب دویدند و پنج روز نیز برای آشناسازی در نظر گرفته شد. هر جلسه آشناسازی شامل پانزده دقیقه دویدن با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد بود (با احتساب ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۳ دقیقه سرد کردن، کل زمان تمرین بعد از هفته هفتم ۶۳ دقیقه شد) (جدول شماره ۱).

خون‌گیری: پس از اتمام برنامه آزمایش استقامتی و ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و ناشتایی شبانه و پس از بی‌هوش کردن رت‌ها با اتر و ایجاد برش در ناحیه سینه و شکم، خون‌گیری مستقیم از قلب انجام شد.

پس از ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ با سرعت ۳۲۰۰ دور در دقیقه، پلاسما از نمونه استخراج شد و در دمای منهای ۷۰ درجه نگهداری شد. سپس به آزمایشگاه پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی منتقل شد.

سنجش متغیرها: برای سنجش متغیرهای اپلین-۱۳، انسولین و گلوکز به ترتیب از کیت الایزا اپلین-۱۳ (ساخت شرکت کازابیو<sup>۴</sup> چین، با حساسیت ۰/۰۴ نانوگرم در میلی‌لیتر)، کیت تشخیص انسولین ساخت شرکت مرکودیا<sup>۵</sup> سوئد با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم در لیتر و کیت تشخیص گلوکز ساخت شرکت پارس آزمون با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر استفاده شد. برای سنجش وزن از ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۱ گرم استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری: از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) برای توصیف داده‌ها (تغییرات وزن) استفاده شده است. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای بررسی تفاوت تغییرات هریک از شاخص‌ها در دو گروه از آزمون تی مستقل و همچنین برای تعیین ارتباط بین دو متغیر از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شده است.

3. Lee Obesity Index  
4. Cusabio  
5. Mercodia

بحث

سطح معناداری (آلفا) ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. همه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شده است.

یافته‌ها

نتایج آزمون کولموگروف اسمیرنوف نشان داد که داده‌های همه متغیرها توزیع طبیعی داشته است ( $P > 0/05$ ). مقایسه داده‌های توصیفی نشان داد میانگین وزن گروه آزمایش پس از دوازده هفته آزمایش نزدیک به میانگین وزنی رت‌ها پس از چاق شدن است، ولی میانگین وزن گروه کنترل پس از دوازده هفته تفاوت بسیاری با میانگین وزنی رت‌ها پس از چاق شدن دارد (جدول شماره ۲).

نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که بین مقادیر پلاسمایی گلوکز، انسولین و اپلین رت‌های نر چاق گروه کنترل و آزمایش استقامتی تفاوت معناداری وجود دارد ( $P < 0/05$ ). مقایسه میانگین متغیرها نشان داد که مقادیر گلوکز و انسولین در گروه آزمایش کمتر از گروه کنترل است (به ترتیب تصاویر شماره ۱ و ۲) و مقادیر اپلین-۱۳ در گروه آزمایش بیشتر از گروه کنترل است (تصویر شماره ۳).

طبق آزمون همبستگی پیرسون (جدول شماره ۳)، بین مقادیر پلاسمایی اپلین-۱۳ و انسولین ( $P = 0/07$ )، اپلین-۱۳ و گلوکز ( $P = 0/055$ ) پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی رابطه معناداری مشاهده نشد.

کاهش و کنترل وزن بهترین روش پیشگیری از بیماری‌های وابسته به چاقی است و مناسب‌ترین روش، کنترل برنامه غذایی و فعالیت بدنی مناسب است. در مطالعه حاضر، دوازده هفته تمرین استقامتی مانع افزایش وزن شد و مقادیر پلاسمایی اپلین-۱۳ را در رت‌های چاق افزایش داد.

اغلب مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است، این نتیجه را تأیید می‌کند [۲۱-۱۷، ۱۳، ۱۲، ۱۰]. در بین مطالعات جوندگان، فانی و همکاران [۲۲] و زارعی و همکاران [۲۳] افزایش مقادیر اپلین را در اثر به ترتیب هشت هفته آزمایش استقامتی و هشت هفته آزمایش HIIT مشاهده کردند و چوبینه و همکاران [۲۴] نیز افزایش اپلین را در آزمودنی‌های انسان بعد از شش هفته آزمایش HIIT مشاهده کردند. فرزانی و همکاران نیز آزمایش ۳۰ دقیقه‌ای را برای افزایش اپلین، مؤثرتر از آزمایش شصت دقیقه‌ای دانستند [۲۵].

سازوکار دقیق چگونگی تأثیر تمرین ورزشی بر اپلین روشن نیست. ساترلند و رایت نشان داده‌اند که بتابلوکر پروپرانولول افزایش اپلین ناشی از دو ساعت فعالیت ورزشی شنا را کم می‌کند. این پژوهشگران نتیجه گرفتند آگونیست‌های بتا‌آدرنرژیک بیان اپلین در بافت آدیپوز سفید را افزایش می‌دهند [۱۹].

در مطالعه‌ای مقادیر اپلین پلاسمایی بلافاصله بعد از یک جلسه

جدول ۱. برنامه آزمایش استقامتی

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته ششم	هفته هشتم	هفته دوازدهم
۱۵	۲۰	۲۵	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰
۲۰	۳۰	۴۰	۵۰	۵۰	۶۳	۶۳

طب توانبخشی

جدول ۲. تغییرات وزن رت‌ها

میانگین $\pm$ انحراف معیار	تقسیم‌بندی رت‌ها
گروه آزمایش (در پایان برنامه تمرینی)	پس از چاق شدن (هفته هشتم)
گروه کنترل (در پایان برنامه تمرینی)	گروه کنترل (در پایان برنامه تمرینی)
۳۲۹/۵۷ $\pm$ ۲۹/۹۶	۳۲۱/۳۶ $\pm$ ۲۹/۷۲
۳۹۸/۵۷ $\pm$ ۳۵/۶۹	وزن رت‌ها (گرم)

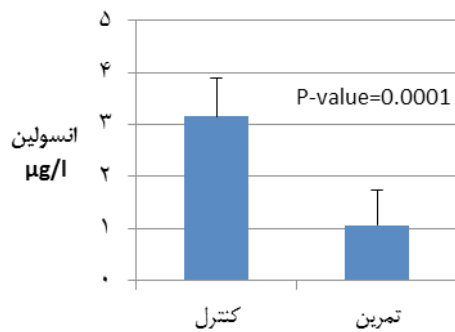
طب توانبخشی

جدول ۳. آزمون همبستگی پیرسون

متغیرها	r	P
اپلین و انسولین	-۰/۴۹۸	۰/۰۷
اپلین و گلوکز	-۰/۵۲۳	۰/۰۵۵

طب توانبخشی





تصویر ۲. میانگین مقادیر انسولین پس از برنامه تمرینی

معناداری در غلظت گلوکز و انسولین ایجاد نکرده است. از طرفی دیگر، آزمودنی‌های مطالعه سرپیچیت کامل و همکاران، رت‌های زوکر چاق بودند. این رت‌ها ژنتیکی چاق و به انسولین مقاوم هستند و هایپرانسولینمی شدید و هایپرگلاسمی خفیفی دارند. در حالت پایه نیز مقادیر گلوکز ناشتا در رت‌های چاق در مقایسه با رت‌های لاغر تفاوت معناداری نداشت.

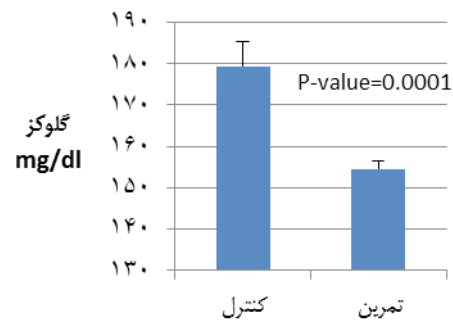
هنگام فعالیت ورزشی، غلظت انسولین پلاسما با توجه به شدت و مدت فعالیت کاهش می‌یابد. این کاهش در درجه اول به کاهش ترشح انسولین نسبت داده شده است. هرچند سازوکار دقیق آن نامعلوم است، ولی به احتمال زیاد این امر ناشی از افزایش فعالیت سمپاتو آدرنال (به همراه فعالیت ورزشی) است.

در نتیجه، افزایش فعالیت دستگاه سمپاتیک، مقادیر اپی نفرین و نوراپی نفرین پلاسمایی افزایش یافته و با اتصال به گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنوسپتور، باعث کاهش ترشح انسولین در پانکراس می‌شود [۳۰].

از آنجا که بافت عضله اسکلتی بیشترین سهم را در ایجاد مقاومت انسولین کل بدن دارد، تمرین ورزشی می‌تواند با بهبود متابولیسم گلوکز و چربی، حساسیت انسولین عضله اسکلتی و کل بدن را بهبود دهد.

مطالعات بالینی نشان می‌دهد سیگنالینگ انسولین و فعالیت PI3K در عضله اسکلتی افراد چاق و مبتلا به مقاومت انسولین و دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد. بهبود جذب گلوکز القاشده با انسولین کل بدن بعد از تمرین ورزشی در انسان و جوندگان، به افزایش سوپسترای گیرنده انسولین ۱ و ۲ و نیز PI3K عضله اسکلتی نسبت داده شده است.

به علاوه، تنظیم افزایشی AMPK سازوکار بالقوه دیگری است که تمرین ورزشی به واسطه آن حساسیت انسولینی را بهبود می‌دهد. تنظیم افزایشی AMPK ناشی از فعالیت ورزشی احتمالاً تأثیرش را از راه اجزای انتهایی آیشار سیگنالی انسولین (یعنی از طریق مسیر سیگنالی Akt/AS160/GluT4) محقق می‌کند [۳۱، ۳۲]



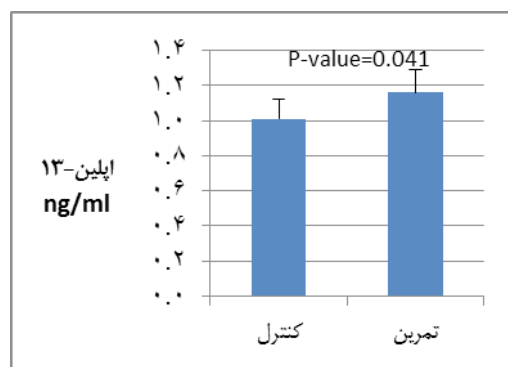
تصویر ۱. میانگین مقادیر گلوکز پس از برنامه تمرینی

فعالیت بی‌هوای رست<sup>۶</sup> کاهش یافته است و ۲۴ ساعت پس از فعالیت به مقادیر پایه نزدیک شده است [۲۵]. از آنجا که آزمودنی‌های این مطالعه ورزشکار بودند، به نظر می‌رسد این آزمودنی‌ها قبلاً نسبت به اپلین سازگاری حاصل کرده‌اند و فعالیت شدید تک‌جلسه‌ای مقادیر مطلوب اپلین را در آزمودنی‌های ورزشکار کاهش داده است.

از آنجا که کاهش اپلین در بیماران مبتلا به کرونر قلبی، ایسکیمی قلبی و انفارکتوس میوکاردی مشاهده شده، این پژوهشگران عنوان کردند که کاهش اپلین در اثر فعالیت شدید می‌تواند دلیلی بر خطر ساز بودن فعالیت‌های ورزشی شدید برای دستگاه قلبی عروقی باشد.

در پژوهش حاضر، دوازده هفته آزمایش استقامتی موجب کاهش مقادیر پلاسمایی گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولین در رت‌های نر چاق شده است. این نتایج با مطالعات بسیاری همسو بود [۲۸-۲۶، ۲۰، ۱۸، ۱۷] ولی در مطالعه سرپیچیت کامل و همکارانش هفت هفته تمرین تردمیل در رت‌های زوکر چاق، با وجود ۷ درصد کاهش وزن، تغییری در گلوکز ناشتا ایجاد نکرد و کاهش انسولین معنادار نبود [۲۹]. احتمالاً به دلیل اینکه تمرین تأثیری بر فسفوریلاسیون AMPK و ایزوفرم‌هایش نداشته است، تغییرات

#### 6. RAST



تصویر ۳. میانگین مقادیر اپلین-۱۳ پس از برنامه تمرینی

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، کنترل وزن و کاهش مقادیر پلاسمایی انسولین و گلوکز و افزایش مقادیر پلاسمایی اپلین-۱۳ در رت‌های نر چاق بر اثر دوازده هفته آزمایش استقامتی با شدت زیاد حاصل شد و ارتباط تقریباً معناداری بین این متغیرها وجود داشت. پس به نظر می‌رسد این برنامه تمرینی می‌تواند در درمان چاقی و پیشگیری از دیابت وابسته به چاقی مؤثر باشد.

با توجه به اینکه مطالعات کمی درباره تأثیر فعالیت و تمرین ورزشی بر آدیپوکاین جدید، اپلین و پیشگیری از دیابت وابسته به چاقی انجام شده، برای روشن شدن کامل این موضوع به تحقیقات بیشتری نیاز است.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

اصول اخلاقی تماماً در این مقاله رعایت شده است.

#### حامی مالی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول در گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران است.

#### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، تحقیق، ویرایش و بررسی: زهرا رستمی هاشجین و عباسعلی گائینی؛ روش‌شناسی: عباسعلی گائینی و روح‌الله حق‌شناس؛ تجزیه و تحلیل داده‌ها: زهرا رستمی.

#### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

فرض شده است AMPK مسئول بسیاری از آثار مفید فعالیت ورزشی بر متابولیسم گلوکز و لیپید است [۲۸] و نقص سیگنالینگ AMPK عامل بعضی از ناهنجاری‌های متابولیسمی دیابت نوع ۲ است و تمرین ورزشی می‌تواند ناهنجاری‌های مسیر AMPK را معکوس کند [۲۹]. فعالیت ورزشی با تحریک آدرنرژیک، گیرنده‌های بتا ۲ آدرنوسپتور را فعال می‌کند [۱۹] و از راه تحریک AMPK، GS را فعال می‌کند. فعال شدن AMPK عضله باعث افزایش برداشت گلوکز سلولی می‌شود [۳۳].

به علاوه، بسیاری از پژوهش‌ها نشان داده‌اند در اثر فعالیت و تمرین ورزشی، بیان پروتئین ناقل گلوکز<sup>۷</sup> و انتقال آن به غشای پلاسمایی در عضله اسکلتی نیز از راه فعالیت AMPK افزایش می‌یابد و در نتیجه ورود گلوکز به داخل سلول‌های عضلاتی و استفاده از آن‌ها آسان می‌شود [۳۴، ۳۵].

هرچند در مطالعه حاضر بین تغییرات مقادیر اپلین انسولین و اپلین گلوکز پس از دوازده هفته آزمایش استقامتی رابطه معناداری وجود نداشت (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۷ و ۰/۰۵۵)، ولی سایر مطالعات این رابطه را در حد معناداری مشاهده کرده‌اند [۲، ۱۷، ۱۸].

از آنجا که مقادیر P در مطالعه حاضر نزدیک سطح معناداری بود، به نظر می‌رسد دلیل عدم معناداری، تعداد کم آزمودنی‌ها (n=۷) باشد، چون در محاسبه آزمون‌های همبستگی بهتر است تعداد نمونه‌ها زیاد باشد.

گیرنده اپلین در سلول‌های  $\beta$  پانکراس وجود دارد، اپلین می‌تواند به عنوان یک تنظیم‌کننده پاراکراین یا اتوکراین ترشح انسولین عمل کند و می‌تواند از هایپرانسولینمی برای گسترش حساسیت انسولین جلوگیری کند. اپلین در سلول‌های بتای پانکراس، از راه Gi باعث مهار آدنیلات سیکلاز می‌شود، در نتیجه مقادیر cAMP درون سلولی را کم و فعالیت AMPK در سلول‌های INS-1 (خط سلولی بتا) را مهار می‌کند. در نهایت، اپلین مانع ترشح انسولین در پانکراس می‌شود [۳۰].

مطالعات بالینی نیز نشان داده‌اند تزریق حاد اپلین، تحمل گلوکز را در موش‌های استاندارد و موش‌های مقاوم به انسولین ناشی از غذای پرچرب بهتر می‌کند و مصرف گلوکز را در بافت آدیپوز سفید، عضله اسکلتی و قلب افزایش می‌دهد [۵]. درمان مزمن اپلین در موش‌های مقاوم به انسولین نیز تحمل گلوکز را افزایش داده است [۳۶]. اپلین برداشت گلوکز را با سازوکار وابسته به مسیر انسولین تحریک می‌کند. اپلین با سیگنالینگ انسولین در سطح Akt/PI3K تعامل دارد [۵]. فعال شدن AKT وابسته به AMPK است [۳۲]. AMPK نیز در اثر تمرین ورزشی افزایش می‌یابد [۳۱].

7. Glucose Transporter protein type-4 (GLUT4)



References

- [1] Garcia-Diaz D, Campi3n J, Milagro FI, Mart3nez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: Relationships with oxidative and inflammation markers. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2007; 305(1-2):87-94. [DOI:10.1007/s11010-007-9531-5] [PMID]
- [2] Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S, et al. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19(9):626-33. [DOI:10.1016/j.numecd.2008.12.008] [PMID]
- [3] Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*. 2007; 148(6):2690-7. [DOI:10.1210/en.2006-1270] [PMID]
- [4] Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008; 368(3):815-9. [DOI:10.1016/j.bbrc.2008.02.008] [PMID]
- [5] Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher A, Bul3on M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metabolism*. 2008; 8(5):437-45. [DOI:10.1016/j.cmet.2008.10.003] [PMID]
- [6] Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guign3 C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005; 146(4):1764-71. [DOI:10.1210/en.2004-1427] [PMID]
- [7] Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Sch3lmerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: Metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2006; 36(3):485-501. [DOI:10.1677/jme.1.01909] [PMID]
- [8] Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: Prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006; 27(4):190-4. [DOI:10.1016/j.tips.2006.02.006] [PMID]
- [9] Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9:557. [DOI:10.3389/fphys.2018.00557] [PMID] [PMCID]
- [10] Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK, et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Science*. 2006; 79(12):1153-9. [DOI:10.1016/j.lfs.2006.03.040] [PMID]
- [11] Jang SH, Paik IY, Ryu JH, Lee TH, Kim DE. Effects of aerobic and resistance exercises on circulating apelin-12 and apelin-36 concentrations in obese middle-aged women: A randomized controlled trial. *BMC Women's Health*. 2019; 19(1):23. [DOI:10.1186/s12905-019-0722-5] [PMID] [PMCID]
- [12] Lee SB, Kim JH, Park K, Nam JS, Kang S, Park JS, et al. The effects of endurance exercise training on chemerin, apelin, and visfatin in metabolically healthy obese young males. *Endocrine Abstracts*. 2018; 56:560. [DOI:10.1530/endoabs.56.P560]
- [13] Dunder A, Cocahan S, Sahin L. Associations of apelin, leptin, irisin, ghrelin, insulin, glucose levels, and lipid parameters with physical activity during eight weeks of regular exercise training. *The Journal of Metabolic Diseases*. 2019; 10:1-5 [DOI:10.1080/13813455.2019.1635622] [PMID]
- [14] Izadi MR, Ghardashi Afousi AR, Asvadi Fard M, Babaei Bigi MA. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2018; 74(1):47-55. [DOI:10.1007/s13105-017-0602-0] [PMID]
- [15] Thibault NHL. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*. 2010; 23(2):270-99. [DOI:10.1017/S0954422410000168] [PMID]
- [16] Steinberg GR, Smith AC, Wormald S, Malenfant P, Collier C, Dyck DJ, et al. Endurance training partially reverses dietary-induced leptin resistance in rodent skeletal muscle. *The American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2004; 286(1):57-63. [DOI:10.1152/ajpendo.00302.2003] [PMID]
- [17] Lee MO. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *American Journal of Physiology*. 1929; 89:24-33. [DOI:10.1152/ajplegacy.1929.89.1.24]
- [18] Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Angelopoulou N, et al. The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine*. 2012; 23(2):137-42. [DOI:10.1016/j.ejim.2011.10.020] [PMID]
- [19] Kadoglou NP, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2012; 18(5):290-5. [DOI:10.12659/MSM.882734] [PMID] [PMCID]
- [20] Wright D, Sutherland L. Exercise increase apelin expression in white adipose tissue. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2009; 41(5):38. [DOI:10.1249/01.mss.0000353380.58815.3d]
- [21] Tasci I, Erdem G, Ozgura G, Tapan S, Dogru T, Genc H, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009; 204(1):222-8. [DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.030] [PMID]
- [22] Fani F, Abbassi Daloui A, Abdi A. [The effect of 8 weeks of endurance training and nitric oxide on Apelin in adipose tissue in elderly male's rats (Persian)]. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2017; 4(8):77-88. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=550802>
- [23] Zarei F, Shadmehri S, Daryanoosh F, Sherafati Moghadam M, Mahmoodi M. The effect of eightweeks High-intensity Interval Training (HIIT) on the serum levels of chemerin, omentin-1 and apelin on overweight female Sprague-Dawley rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2018; 26(3):473-82. [https://jssu.ssu.ac.ir/browse.php?a\\_id=4461&sid=1&slc\\_lang=en](https://jssu.ssu.ac.ir/browse.php?a_id=4461&sid=1&slc_lang=en)
- [24] Choobineh S, shabkhiz F, Rahimzadeh H, Barzegari Marvast H. [The effect of 6 weeks of High Intensity Interval Training (HIIT) on plasma levels of apelin and nitric oxide in inactive middle aged men (Persian)]. *Jurnal of Sport Biosciences*. 2017; 9(3):371-82. [https://jsb.ut.ac.ir/article\\_64759\\_en.html](https://jsb.ut.ac.ir/article_64759_en.html)

- [25] Farzanegi P, Tahramuzi M. [Effect of two aerobic exercise on levels of apelin and its receptor in the old rats heart tissue with chronic kidney disease (Persian)]. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018; 25(3):327-33. [http://jsums.medsab.ac.ir/article\\_1076.html?lang=fa](http://jsums.medsab.ac.ir/article_1076.html?lang=fa)
- [26] Shaibani Sh, Shemshaki A, Hanachi P. [The effect of rast exercise on plasma levels of apelin and blood pressure in elite women runner (Persian)]. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2012; 6(3):27-31. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=270424>
- [27] O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP, et al. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *Journal of Applied Physiology*. 2006; 100(5):1584-9. [DOI:10.1152/jappphysiol.01336.2005] [PMID] [PMCID]
- [28] Pold R, Jensen LS, Jessen N, Buhl ES, Schmitz O, Flyvbjerg A, et al. Long-term AICAR administration and exercise prevents diabetes in ZDF rats. *Diabetes*. 2005; 54(4):928-34. [DOI:10.2337/diabetes.54.4.928] [PMID]
- [29] Xiang L, Naik J, Hester RL. Exercise-induced increase in skeletal muscle vasodilatory responses in obese Zucker rats. *The American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005; 288(4):987-91. [DOI:10.1152/ajpregu.00702.2004] [PMID]
- [30] Sriwijitkamol A, Ivy JL, Christ-Roberts C, DeFronzo RA, Mandarino LJ, Musi N, et al. LKB1-AMPK signaling in muscle from obese insulin-resistant Zucker rats and effects of training. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*. 2006; 290(5):925-32. [DOI:10.1152/ajpendo.00429.2005] [PMID]
- [31] Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2012; 23(5):234-41. [DOI:10.1016/j.tem.2012.02.005] [PMID]
- [32] Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiologica (Oxford, England)*. 2008; 192(1):127-35. [DOI:10.1111/j.1748-1716.2007.01783.x] [PMID]
- [33] Zierath JR. Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2002; 93(2):773-81. [DOI:10.1152/jappphysiol.00126.2002] [PMID]
- [34] Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2010; 298(1):E59-E67. [DOI:10.1152/ajpendo.00385.2009] [PMID] [PMCID]
- [35] Alijani E. [Effect of exercise in the control and prevention of diabetes (Persian)]. *Olympic*. 2001; 9(1,2):63-72. <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=28971>
- [36] Durante PE, Mustard KJ, Park SH, Winder WW, Hardie DG. Effects of endurance training on activity and expression of AMP-activated protein kinase isoforms in rat muscles. *The American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*. 2002; 283(1):E178-86. [DOI:10.1152/ajpendo.00404.2001] [PMID]