Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.39; No.4; 2016

Effect of regular exercise-induced apelin on dyslipidemia of type 2 diabetic rats

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

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

(Received:31 Mar 2015 Accept: 6 Feb 2016)

Abstract

Background: *Recently the role of apelin in improvement of dislipidemia has been known. The purpose of this study was to determine the effect of regular exercise-induced apelin on dyslipidemia of type 2 diabetic rats.*
Methods: *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 injection of nicotinamide and streptozotocin. The aerobic training program included 8-week running on treadmill progressively for 45 min at a speed of 24 m/min and a 5% grade. After the period of training, plasma level of apelin and lipids (TC, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG and FFA) were measured. One-way analysis of variance (ANOVA) was used for analyzing data and $p<0.05$ was considered to be statistically significant.*
Results: *In trained diabetic compared with control diabetic group, a significant increase in apelin, a significant decrease in plasma level of LDL-C, VLDL-C and TG, an insignificant decrease in TC and FFA, and an insignificant increase in HDL-C were observed.*
Conclusion: *Results of present study showed that increase in plasma level of apelin following regular exercise by inhibition of lipolysis and decrease of blood lipids can improve dyslipidemia of type 2 diabetic rats.*

Keywords: *Apelin, Diabetes, Hyperlipidemia, Aerobic exercise*

* Corosponding author: Fahimeh Kazemi*
Mail: kazemi.fahimeh@yahoo.de

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-05]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دور۳۹، شماره ٤، ۱۳۹٤، صفحات ۱٦۳تا ۱٦۸

اثر اپلین ناشی از فعالیت ورزشی منظم بر دیس لیپیدمی موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲

فهیمه کاظمی[1*]، خسرو ابراهیم[2]، صالح زاهدی اصل[3]

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

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۱۷

چکیده

مقدمه: به تازگی نقش اپلین در بهبود دیس لیپیدمی مشخص شده است. هدف از تحقیق حاضر، تعیین اثر اپلین ناشی از فعالیت ورزشی منظم بر دیس لیپیدمی موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ بود.

روش بررسی: ۲۸ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار به سه گروه تقسیم شدند: غیردیابتی (۹ سر)، دیابتی کنترل (۹ سر) و دیابتی تمرین (۱۰ سر). دیابت نوع ۲ با تزریق نیکوتین آمید و استروپتوتوزوسین القا شد. برنامه تمرین هوازی شامل هشت هفته دویدن روی نوارگردان به‌طور فزاینده با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه، به مدت ۴۵ دقیقه و شیب ۵ درصد بود. پس از دوره تمرین، سطح پلاسمایی اپلین و چربی‌ها (FFA و TG، VLDL-C، LDL-C، HDL-C، TC) اندازه گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده و سطح معناداری $P< 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل، سطح پلاسمایی اپلین افزایش معناداری، *LDL-C*، *VLDL-C* و *TG* کاهش معناداری، *TC* و *FFA* کاهش غیر معناداری و *HDL-C* افزایش غیر معناداری یافت.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که افزایش سطح اپلین پلاسما به دنبال فعالیت ورزشی منظم با مهار لیپولیز و کاهش چربی‌های خون می‌تواند دیس لیپیدمی موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ را بهبود بخشد.

واژگان کلیدی: اپلین، دیابت، هایپر لیپیدمی، فعالیت هوازی

مقدمه

بخش وسیعی از شواهد از نقش چربی‌ها در مقاومت به انسولین و آترواسکلروز ناشی از دیابت نوع ۲ حمایت می‌کنند، این در حالی است که شیوع اختلال‌های چربی (دیس لیپیدمی) در دیابت، ۹۵ درصد گزارش شده است و آن ریسک فاکتوری عمده برای توسعه بیماریهای قلبی – عروقی به شمار می‌آید (۲-۱). اختلال‌ها در متابولیسم چربی به افزایش سطوح اسیدهای چرب آزاد (FFA)و تری‌گلسیرید (TG) گردش خون و نیز کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود. افزایش پایدار در FFA موجب افزایش مقاومت به انسولین و در نهایت کمک به پیشرفت دیابت نوع ۲ می‌شود. از طرفی، TG بالا منجر به افزایش سطوح لیپوپروتئین‌های غنی از TG و به موجب آن افزایش خطر ابتلا به آترواسکلروز در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌شود (۳). قابل ذکر است از میان عوامل مؤثر بر بیماری‌های قلبی – عروقی، آدیپوکاین‌های ناشی از بافت چربی به‌عنوان عوامل مؤثر بر ایجاد آترواسکلروز مشخص شده‌اند (۴). اپلین –پپتید مترشحه از آدیپوسیت‌ها که با انسولین تنظیم می‌شود، به تازگی به‌عنوان عامل کمک‌کننده به هومئوستاز گلوکز شناسایی شده است (۵). همچنین نشان داده شده است که اپلین تنظیم‌گر قوی عملکرد قلبی – عروقی است (۶). مطالعه‌های جدید ارتباط معکوس سطوح اپلین گردش خون با بیماری سرخرگ کرونری را نشان داده‌اند (۸-۷). همچنین گزارش شده است که درمان بلندمدت از طریق اپلین، ذخایر چربی در بافت چربی را کاهش میدهد، به‌طوری که کاهش سطح TG گردش خون در موش‌های تحت رژیم غذایی نرمال و رژیم غذایی پر چرب مشاهده شده است (۹) بر عکس، درمان کوتاه‌مدت از طریق اپلین موجب افزایش لیپولیز در آدیپوسیت‌های ایزوله موشهای غیرچاق (۱۰) اما نه در بافت چربی انسان شده است (۱۱). با وجود این شواهد، تاکنون اطلاعات در دسترس مربوط به تنظیم دارویی و غیردارویی اپلین بسیار محدود می‌باشد (۱۳-۱۲).

نویسنده مسئول: فهیمه کاظمی
پست الکترونیک: *kazemi.fahimeh@yahoo.de*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-05]

هم‌راستا با رژیم غذایی و داروها، فعالیت ورزشی به‌طور وسیع به‌عنوان یکی از راهکارهای درمانی دیابت نوع ۲، پیشنهاد شده است (۱۴). کنترل و بهبود گلوکز خون از طریق فعالیت ورزشی در درمان هایپر لیپیدمی ناشی از دیابت مؤثر است (۱۵). افزایش فعالیت ورزشی منظم در افراد دیابتی به کاهش امراض و مرگ و میرهای قلبی-عروقی منجر می‌شود (۱۶). از آنجا که اپلین با عوامل پاتوفیزیولوژی مربوط به بیماری دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی-عروقی تعامل دارد، تعدیل اپلین در این گونه بیماری‌ها به طور کامل امید بخش به نظر می‌رسد. از طرفی، با توجه به نقش مهم اپلین در بهبود دیس لیپیدمی، پاسخ‌های این پپتید به فعالیت ورزشی می‌تواند حائز اهمیت باشد. بنابراین با وجود اینکه مطالعه‌های متعددی اثر فعالیت ورزشی منظم را بر تعدیل مطلوب ریسک فاکتورهای قلبی -عروقی "کلاسیک" همچون دیس لیپیدمی نشان داده‌اند (۱۷)، اما مطالعه‌ها در زمینه اثر اپلین ناشی از تمرین ورزشی بر دیس لیپیدمی بیماران دیابتی نوع ۲ بسیار اندک است، به‌طوری که در این مطالعه‌ها افزایش سطح اپلین گردش خون با کاهش سطح چربی خون همراه بوده است (۱۹-۱۸). بنابراین، به علت کمبود شواهد علمی در این زمینه، مطالعه حاضر برای تعیین اثر اپلین ناشی از فعالیت ورزشی منظم (تمرین هوازی) بر دیس لیپیدمی و سطح چربی‌های خون موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ طراحی شده است.

مواد و روش‌ها:

پژوهش حاضر از نوع تحقیق‌های تجربی با مدل حیوانی بود. در این پژوهش ۲۸ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (هشت هفته و با میانگین وزن ۵ ± ۲۴۳ گرم) استفاده شد. این حیوانات از انیستیتو پاستور ایران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل شدند. حیوانات در قفسهای پلی کربنات و در شرایط کنترل شده در محیطی با میانگین دما و رطوبت به ترتیب ۲± ۲۵ و ۳± ۲۷ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲: ۱۲ ساعت با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موشهای آزمایشگاهی نگهداری شدند. حیوانات پس از دو هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: ۱) غیردیابتی (۹ سر) و دیابتی (۱۹ سر). همچنین چهار هفته پس از القای دیابت، موشها دوباره به ۳ گروه تقسیم شدند: ۱) غیردیابتی (۹ سر)، ۲) دیابتی کنترل (۹ سر) و ۳) دیابتی تمرین (۱۰ سر).

برای القای دیابت نوع ۲، موش‌های صحرایی نر بالغ (۱۰ هفته) با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انتخاب شدند و طبق روش Masiello و همکاران، ابتدا نیکوتین آمید (NA) (۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (Sigma, Saint. Louis, MO, USA) محلول در سالین به صورت داخل صفاقی و ۱۵ دقیقه بعد از آن، استروپتوتوزوسین (STZ) (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (Sigma, Saint. Louis, MO, USA) محلول در بافر سیترات (۰/۱ مولار و pH=۴/۵) به صورت داخل صفاقی به موشهای ناشتا تزریق شد (۲۱-۲۰). به موشهای غیردیابتی نیز حجم یکسان محلول سالین و بافر سیترات تزریق شد (۲۲). ۱۴روز پس از تزریق، سطح گلوکز خون از طریق نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده از دم موشها و با روش آنزیمی گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. برای مطالعه حاضر، موشها با دیابت خفیف (سطح گلوکز پلاسمای ناشتا ≤۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) انتخاب شدند (۲۳) و پس از ثابت شدن سطح گلوکز خون (موش‌های دیابتی: ۱۲/۰۶±۱۸۸/۸۱ در مقابل موش‌های غیردیابتی: ۵/۴±۹۸/۷۷) مداخله تمرینی انجام شد. پس از پیشرفت دیابت (به مدت چهار هفته)، آشناسازی موشهای دیابتی تمرین با نوارگردان چهار کاناله ویژه جوندگان (برج صنعت، ایران) به صورت پنج روز متوالی دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه و با شیب صفر درصد انجام شد. برنامه تمرین هوازی به صورت فزاینده و با شدت حدود ۶۵ تا ۷۵ درصد VO_{2max} طراحی شد (۲۴) که شامل هشت هفته دویدن روی نوارگردان و به صورت پنج روز متوالی در هفته بود، به‌طوری که موشها در هفته اول تمرین، با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه شروع به دویدن کردند. در هفتههای بعد، شدت و مدت تمرین به‌طور فزاینده افزایش یافت تا در دو هفته آخر موشها با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه و به مدت ۴۵ دقیقه دویدند. شیب نوارگردان نیز در طول دوره تمرین ۵ درصد در نظر گرفته شد (جدول ۱). از طرفی، موش‌های گروه غیردیابتی و دیابتی کنترل در طول هشت هفته تمرین روی نوارگردان قرار گرفتند، ولی هیچ گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. همچنین در طول دوره تمرین هوازی، وزن و میزان غذای دریافتی موش‌های گروه تجربی و کنترل به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد.

جدول ۱. برنامه تمرین هوازی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۲	۱۲	۱۶	۱۶	۲۰	۲۰	۲۴	۲۴
مدت (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۴۵
شیب (درصد)	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵

پس از اتمام دوره تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و ۱۲ ساعت ناشتایی، با بی‌هوش کردن موشها با پنتوبارتیتال سدیم (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، از قلب موش‌ها خون‌گیری شد. خون بلافاصله در لوله‌های حاوی EDTA ریخته، به مدت ۱۵دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سطح گلوکز پلاسما با روش رنگ‌سنجی آنزیمی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (پارس آزمون، تهران، ایران) با حساسیت پنج میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات ۵/۶ درصد و سطح اپلین-۱۳ پلاسما با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (Biospes، چین) با حساسیت ۰/۷۵ نانو گرم بر لیتر و ضریب تغییر ۷/۴ درصد اندازه‌گیری شد. سطح پلاسمایی کلسترول تام (TC)، HDL-C، لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین TG، (VLDL-C) و FFA با روش آنزیمی- رنگ‌سنجی و با استفاده از کیت (پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. حساسیت و ضریب تغییر برای HDL-C، یک میلی‌گرم بر ۱۰۰ میلی‌لیتر و ۳/۲ درصد، TC، سه میلی گرم بر ۱۰۰ میلی‌لیتر و ۲/۶ درصد، TG، یک میلی‌گرم بر ۱۰۰ میلی‌لیتر و ۳/۴ درصد و ۳/۸ درصد و FFA، ۰/۱ میلی‌گرم بر۱۰۰ میلی لیتر و ۲/۹ درصد بود. سطح لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) با روش فریدوالد و همکاران تعیین شد (۲). (HDL-C + TG/5) - کلسترول تام = LDL-C همچنین، VLDL-C با فرمول به‌دست آمد (۲). TG/5= VLDL-C پس از تأیید توزیع نرمال دادهها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف، برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه میانگین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شدند. محاسبه‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام و سطح معناداری آزمون‌ها <05/0P در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار متغیرهای سه گروه غیردیابتی، دیابتی کنترل و دیابتی تمرین پس از هشت هفته تمرین ورزشی ارائه شده است.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سه گروه پس از تمرین ورزشی نشان داد:

۱. تفاوت معناداری بین میانگین وزن بدن وجود داشت (P<0/001)، به‌طوری که تفاوت غیر معناداری بین تغییر وزن بدن گروه غیردیابتی و دیابتی کنترل وجود داشت (P=۰/۰۸۲) و وزن بدن گروه دیابتی تمرین نسبت به غیردیابتی و دیابتی کنترل، کاهش معناداری یافت (P<0/001).

۲. بین میانگین میزان غذای دریافتی تفاوت غیر معناداری وجود داشت (P=۱/۰۰۰).

۳. تفاوت معناداری بین میانگین سطح اپلین پلاسما وجود داشت (P<0/001)، به‌طوری که سطح اپلین پلاسمای گروه دیابتی کنترل (P<0/001) ، و دیابتی

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-05]

تمرین (P<0/001)، نسبت به غیردیابتی و گروه دیابتی تمرین نسبت به دیابتی کنترل (P=۰/۰۰۴) افزایش معناداری یافت.

۴. تفاوت معناداری بین میانگین سطح TC پلاسما وجود نداشت (P=۰/۰۵۸)، به‌طوری که سطح TC پلاسمای گروه دیابتی کنترل (P=۰/۰۴۸) و دیابتی تمرین (P=۰/۵۷۰) نسبت به غیردیابتی به ترتیب افزایش معناداری و افزایش غیر معناداری و گروه دیابتی تمرین نسبت به دیابتی کنترل کاهش غیر معناداری یافت (P=۰/۲۸۶).

۵. تفاوت معناداری بین میانگین سطح HDL-C پلاسما وجود داشت (P=۰/۰۲۳)، به‌طوری که سطح HDL-C پلاسمای گروه دیابتی کنترل (P=۰/۰۲۰) و دیابتی تمرین (P=۰/۶۳۶) نسبت به غیردیابتی به ترتیب کاهش معناداری و کاهش غیر معناداری و گروه دیابتی تمرین نسبت به دیابتی کنترل افزایش غیر معناداری یافت (P=۰/۱۲۰).

۶. تفاوت معناداری بین میانگین سطح LDL-C پلاسما وجود داشت (P<0/001)، به‌طوری که سطح LDL-C پلاسمای گروه دیابتی کنترل (P<0/001)، و دیابتی تمرین (P=۰/۰۳۲) نسبت به غیردیابتی افزایش معناداری و گروه دیابتی تمرین نسبت به دیابتی کنترل کاهش معناداری یافت (P<0/001).

۷. تفاوت معناداری بین میانگین سطح VLDL-C پلاسما وجود داشت (P=۰/۰۰۱)، به‌طوری که سطح VLDL-C پلاسمای گروه دیابتی کنترل (P<0/001)، و دیابتی تمرین (P=۰/۱۱۴) نسبت به غیردیابتی به ترتیب افزایش معناداری و افزایش غیر معناداری و گروه دیابتی تمرین نسبت به دیابتی کنترل کاهش غیر معناداری یافت (P=۰/۰۴۱).

۸. تفاوت معناداری بین میانگین سطح TG پلاسما وجود داشت (P=۰/۰۰۱)، به‌طوری که سطح TG پلاسمای گروه دیابتی کنترل (P<0/001) و دیابتی تمرین (P=۰/۱۱۴) نسبت به غیردیابتی افزایش معناداری و گروه دیابتی تمرین نسبت به دیابتی کنترل کاهش غیر معناداری یافت (P=۰/۰۴۱).

۹. تفاوت معناداری بین میانگین سطح FFA پلاسما وجود داشت (P=۰/۰۲۲)، به‌طوری که سطح FFA پلاسمای گروه دیابتی کنترل (P=۰/۰۱۷) و دیابتی تمرین (P=۰/۳۶۰) نسبت به غیردیابتی به ترتیب افزایش معناداری و افزایش غیر معناداری و گروه دیابتی تمرین نسبت به دیابتی کنترل کاهش غیر معناداری یافت (P=۰/۲۳۵).

بحث:

یافته تحقیق حاضر نشان داد که سطح اپلین و چربیهای پلاسما در گروه دیابتی کنترل نسبت به غیردیابتی بیشتر بود و پس از هشت هفته فعالیت ورزشی منظم همراستا با افزایش سطح اپلین پلاسما، سطح چربیهای خون گروه دیابتی کاهش یافت، به‌طوری که کاهش معنادار سطح پلاسمایی LDL-C، VLDL-C و TG، کاهش غیر معنادار TC و FFA و افزایش غیر معنادار HDL-C گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل مشاهده شد. نخستین مطالعه انجام شده در مورد نقش اپلین بر متابولیسم چربی مربوط به القای محیطی و بلندمدت اپلین (در طول دو هفته) در موشهای کنترل بود (۹)، به‌طوری که تزریق روزانه اپلین به صورت داخل صفاقی، مقدار TGها در بافت چربی و وزن ذخایر مختلف چربی را در موشهای تغذیه شده با Chow و آدیپوسیتی را در موشهای چاق کاهش داد (۹). به عبارتی، TGهای پلاسما هم در موشهای نرمال و هم موشهای چاق تحت درمان اپلین کاهش یافت. همچنین افزایش بیان پروتئین غیرجفتی میتوکندریایی یک (UCP1) در بافت چربی قهوهای مشاهده شد، نشانگر اینکه اپلین هزینه انرژی را از طریق فعال‌سازی UCP1 افزایش میدهد. علاوه بر تغییرهای UCP1 در بافت چربی قهوهای، درمان از طریق اپلین بیان UCP3 را در عضله اسکلتی افزایش داد، اما هیچ آثار متابولیکی اندازه‌گیری نشدند (۹). از آنجا که افزایش مقدار UCP3 در عضله میتواند موجب افزایش بیوژنز میتوکندریایی شود، برای مشخص شدن اینکه آیا درمان بلندمدت از طریق اپلین موجب افزایشی در فعالیت آنزیم میتوکندریایی و مقدار پروتئین در عضله اسکلتی می‌شود، مطالعه اخیر در موش صحرایی انجام شد (۲۵). بر این اساس، فعالیتهای آنزیم بتا هیدروکسی اسیل کوآ دهیدروژناز، سیترات سنتاز و سیتوکروم C اکسیداز در پاسخ به درمان از طریق اپلین در عضله سه سر موش صحرایی افزایش یافتند. به‌طور جالب توجه، افزایش نشانگرهای میتوکندریایی مستقل از افزایش بیان فعال‌کننده مشترک گیرنده گاما یک آلفا فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم (PGC-1α) که به‌عنوان ایفاگر اصلی در تنظیم بیوژنز میتوکندریایی شناسایی شده است، بود، اما PGC-1β در عضله سه سر تنظیم افزایشی یافت. نقش PGC-1β در عضله نسبت به نقش PGC-1α کمتر مشخص است، اما به تازگی شواهدی توسط بیان بالای PGC-1β در عضله موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب ارائه شد مبنی بر اینکه یک اثر حفاظتی در مقابل مقاومت به انسولین ناشی از چربی دارد (۲۶). بنابراین، درمان از طریق اپلین در طول مقاومت به انسولین از طریق فعال‌سازی PGC-1β میتواند ظرفیتهای اکسایشی میتوکندریایی را بهبود بخشد (۲۵). درمان بلندمدت از طریق اپلین، آدیپوسیتی موشهای چاق و مقاوم به انسولین را کاهش داد و نتایج مشابهی در موشهای با بیان بالای اپلین (اپلین- ترانس ژنیک) تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب به‌دست آمد. این موشها نیز بیوژنز میتوکندریایی را در عضله اسکلتی توسط مسیری مستقل از PGC-1α افزایش دادند.(۲۷). همانند فنوتیپ موش‌های اپلین- ترانس ژنیک، موش‌های فاقد اپلین نیز آدیپوسیتی شکمی و سطوح FFA گردش خون را افزایش دادند (۱۰). در موش‌های فاقد اپلین تحت درمان اپلین اگزوژنز در طول دو هفته، آدیپوسیتی و اسیدهای چرب و سطوح گلیسرول کاهش یافت که نشانگرنقش اپلین در تنظیم لیپولیز است. در واقع، در هم آدیپوسیتهای ایزوله موش و هم آدیپوسیت‌های متمایز 3T3-L1، نشان داده شد که اپلین لیپولیز ناشی از ایزوپروترنول (آگونیست بتا- آدرنرژیک) را از طریق مسیرهای وابسته به G_i، G_q و پروتئین کیناز میانجی شده با AMP (AMPK) مهار می‌کند (۱۰)، به‌طوری که اعمال اپلین مربوط به کاهش فسفوریلاسیون تحریکی لیپاز حساس به هورمون (HSL) (سرین-۵۶۳) میانجی شده با پروتئین کیناز A (PKA) و افزایش فسفوریلاسیون مهاری HSL (سرین-۵۶۵) میانجی شده با AMPK و در نتیجه کاهش هیدرولیز TG و کاهش رهایش FFA به گردش خون است. بنابراین، این مکانیزمها ممکن است وابسته به هم مسیرهای میانجی شده با G_q و هم G_i باشد (۱۰). با این وجود، در ریز نمونه‌های بافت چربی انسان یا آدیپوسیتهای ایزوله انسان، اپلین اثری بر لیپولیز پایه یا تحریک شده با ایزوپروترنول نداشت، اگر چه تحریک کوتاه‌مدت اپلین، موجب فسفوریلاسیون AMPK در بافت چربی انسان شد (۱۱). سوال مورد بررسی پیامد چربیهاست. تغییر متابولیسم چربی با تجمع اسیدچرب مازاد در بافتهای غیرچربی، نشانه بیماری متابولیکی است. از آنجا که اپلین، AMPK را در عضله اسکلتی فعال می‌کند، نیاز به بررسی ظرفیتهای اکسایشی عضلات اسکلتی در پاسخ به درمان از طریق اپلین است. همچنین درمان بلندمدت از طریق اپلین، بتا اکسیداسیون اسیدچرب را در عضله نعلی به‌ویژه در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب افزایش میدهد (۲۸). در مجموع، این اطلاعات حاکی از آن است که درمان از طریق اپلین در طول مقاومت به انسولین موجب چند اثر مفید مانند کاهش آدیپوسیتی و مصرف سوخت از طریق اکسایش اسیدچرب و افزایش بیوژنز میتوکندریایی عضله اسکلتی می‌شود. از طرفی، مطالعه در زمینه اثر تمرین ورزشی بر لیپولیز ناشی از اپلین در بیماران دیابتی نوع ۲ بسیار اندک است، به‌طوری که در تحقیق Kadoglou و همکاران (۲۰۱۲)، ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش سطح TG و افزایش سطح اپلین سرم بیماران دیابتی نوع ۲ شد (۱۸) و در تحقیق Kadoglou و همکاران (۲۰۱۳)، ۱۲ هفته تمرین هوازی با کاهش LDL-C، سطح اپلین سرم بیماران دیابتی نوع ۲ را افزایش داد (۱۹)، نشانگر اینکه وضعیت دیس لیپیدمی در دیابت نوع ۲ بهبود یافته است. کاهش چربیها در پاسخ به افزایش اپلین پلاسما نشان میدهد که چربی خون بالا ممکن است آثار منفی بر سنتز یا ترشح اپلین داشته باشد و اینکه تمرین ورزشی میتواند هایپر لیپیدمی مربوط به مقاومت به انسولین و دیابت را بهبود بخشد. فرضی‌های مطرح است مبنی بر اینکه اپلین میتواند به صورت غیرمستقیم با اثر بر متابولیسم عضله اسکلتی و فعال‌سازی PGC-1α و در نتیجه افزایش بیوژنز میتوکندریایی و تطابق تنگاتنگ بین اکسیداسیون اسیدچرب و چرخه اسیدتری

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-05]

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای ۳ گروه پس از هشت هفته تمرین هوازی

گروه متغیر	غیر دیابتی (۹ سر)	دیابتی کنترل (۹ سر)	دیابتی تمرین (۱۰ سر)
وزن (گرم)	۳۳۸/۸۹±۱۲/۳	۳۵۲/۳۴±۱۱/۷۶	†**۳۰۷/۴۹±۱۳/۱۹
میزان غذای دریافتی (گرم)	۱۴۰/۳۱±۸/۴۵	۱۴۵/۹±۶/۳	۱۴۵/۰۱±۵/۵۷
TC (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۷۸/۴۴±۹/۴۵	*۸۷/۱۳±۶/۱۶	۸۱/۹±۶/۰۶
HDL-C (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۵۱/۵۵±۶/۴۶	*۴۲/۷۳±۶/۵۴	۴۸/۸۴±۶/۳۸
LDL-C (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۱۶/۴۶±۲/۶	*۳۱/۳۶±۵/۳۴	†**۲۱/۴۶±۳/۷۱
VLDL-C (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۱۰/۴۲±۱/۳۶	*۱۳/۰۴±۱/۱۹	†۱۱/۵±۱/۰۹
TG (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۵۲/۱۴±۶/۸۳	*۶۵/۲±۵/۹۶	†۵۷/۹۷±۵/۴۸
FFA (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۷۶/۱۳±۱۰/۳۲	*۸۷/۴۶±۶/۷۹	۸۱/۲۸±۶/۶۳
اپلین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۹۳±۰/۲۹	*۱/۳۴±۰/۲۴	†**۱/۶۴±۰/۱۵

*و** نشانگر تفاوت معناداری (P> 0/05) گروه دیابتی کنترل و دیابتی تمرین نسبت به گروه غیردیابتی است.
†نشانگر تفاوت معناداری (P> 0/05) گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل است.

کربوکسیلیک موجب بهبود متابولیسم چربی شود (۲۹). فعال‌سازی AMPK، بیان PGC-1α را در عضله اسکلتی افزایش می‌دهد (۳۰). این در حالی است که PGC-1α که در عملکردهای متابولیکی مربوط به هومئوستاز انرژی درگیر است، در تنظیم بیان و ترشح اپلین نقش دارد و موجب تنظیم افزایشی بیان ژنی اپلین در آدیپوسیت‌ها و نیز سطح پلاسمایی اپلین می‌شود (۳۱). همچنین 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 را افزایش میدهد (۳۱). این در حالی است که اپلین نیز به تحریک PGC-1α و افزایش بیوژنز میتوکندریایی منجر می‌شود (۳۰). بنابراین، تمرین ورزشی و اپلین از لحاظ فعال‌سازی PGC-1α و بهبود متابولیسم چربی دارای مکانیزم مشابه و مشترکی هستند. از این رو، اپلین به‌عنوان یک مهارگر لیپولیز میتواند متابولیسم چربی را تنظیم کند و عامل درمانی امیدوار کننده‌ای برای دیابت نوع ۲ باشد. از طرفی، به نظر میرسد عوامل دیگری میتوانند در کاهش هایپر لیپیدمی ناشی از تمرین ورزشی مؤثر باشند، به‌طوری که افزایش اپلین ناشی از تمرین ورزشی هوازی میتواند با ویژگی ضد لیپولیزی (کاهش سطوح چربیهای خون)، دیس لیپیدمی را در بیماران دیابتی بهبود بخشد. البته به نظر میرسد فواید اپلین ناشی از تمرین ورزشی بر سطح چربیهای خون زمانی که با کاهش وزن همراه باشد، بیشتر است. بنابراینآثار مفید افزایش اپلین ناشی از فعالیت ورزشی منظم ممکن است بر نقش اپلین به‌عنوان عاملی مهم در ارزیابی لیپولیز و نیز نقش مؤثر آن در پاتوژنز دیابت نوع ۲ تأکید کند. در مجموع، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که افزایش سطح اپلین پلاسما به دنبال فعالیت ورزشی منظم (تمرین هوازی)، از طریق مهار لیپولیز و کاهش چربیهای خون میتواند موجب بهبود دیس لیپیدمی موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ شود.

تشکر و قدردانی:

از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر همکاری در انجام این تحقیق قدردانی می کنیم.

منابع:

1. Karthikesan K, Pari L, Menon VP. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. Chem Biol Interact 2010; 188: 643-50.

2. Ramachandran S, Rajasekaran A, Adhirajan N. In vivo and in vitro antidiabetic activity of terminalia paniculata bark: an evaluation of possible phytoconstituents and mechanisms for blood glucose control in diabetes. ISRN Pharmacol 2013; 484675.

3. Devarshi PP, Jangale NM, Ghule AE, Bodhankar SL, Harsulkar AM. Beneficial effects of flaxseed oil and fish oil diet are through modulation of different hepatic genes involved in lipid metabolism in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Genes Nutr 2013; 8 (3): 329-42.

4. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD. An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. Biomark Med 2010; 4: 601-9

5. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. Obes Surg 2009; 19: 1574-80

6. Carpéné C, Dray C, Valet P, Portillo MP, Churruca I, Milagro FI, et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. J Physiol Biochem 2007; 63: 359-73

7. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, Gkontopoulos A, Theofilogiannakos EK, Fotiadis G, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-05]

syndromes and established coronary artery disease – KOZANI STUDY. Transl Res 2010; 155: 238-46

8. Kuklinska AM, Sobkowicz B, Sawicki R, Musial WJ, Waszkiewicz E, Bolinska S, et al. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction. Heart Vessels 2010; 25: 363-7

9. 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: 2690-7.

10. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreases lipolysis via G (q), G (i), and AMPK-dependent mechanisms. Endocrinology 2011; 152: 59-68.

11. 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.

12. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2009; 204: 222-8.

13. Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, Vrabas I, Vitta I, Karayannacos PE, et al. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2010; 59: 373-9.

14. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29: 1433-8

15. Telford RD: Low physical activity and obesity: causes of chronic disease or simply predictors? Med Sci Sports Exerc 2007; 39 (8): 1233-40.

16. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14: 837-43.

17. Saravanan R, Pari L. Effect of a novel insulinotropic agent, succinic acid monoethyl ester, on lipids and lipoproteins levels in rats with streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes. J Biosci 2006; 31: 581-7.

18. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. Med Sci Monit 2012; 18 (5): 290-5.

19. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis CD, Vrabas IS. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2013; 30 (2): 41-50.

20. Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoît NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Bersama engleriana leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. BMC Complement Altern Med 2012; 12: 264.

21. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of Garuga pinnata Roxb. In streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. J Ethnopharmacol 2006; 107: 285-90.

22. 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: 224-9.

23. Ortiz-Andrade RR, Sánchez-Salgado JC, Navarrete-Vázquez G, Webster SP, 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 Obes Metab 2008; 10: 1097-104.

24. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. Cardiovasc Diabetol 2007; 6: 38.

25. Frier BC, Williams DB, Wright DC. The effects of apelin treatment on skeletal muscle mitochondrial content. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009; 297: R1761-8.

26. Wright LE, Brandon AE, Hoy AJ, Forsberg GB, Lelliott CJ, Reznick J, et al. Amelioration of lipid-induced insulin resistance in rat skeletal muscle by overexpression of Pgc-1beta involves reductions in long-chain acyl-CoA levels and oxidative stress. Diabetologia 2011; 54: 1417-26.

27. Yamamoto T, Habata Y, Matsumoto Y, Yasuhara Y, Hashimoto T, Hamajyo H, et al. Apelin-transgenic mice exhibit a resistance against diet-induced obesity by increasing vascular mass and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. Biochim Biophys Acta 2011; 1810: 853-62.

28. Chauvel C, Abergel E, Renault L, Chatellier G, Cohen I, Attane C, et al. Improving stress echocardiography accuracy for detecting left circumflex artery stenosis: a new echocardiographic sign? Arch Cardiovasc Dis 2012; 105: 196-202.

29. 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: 7-9.

30. 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: 310-20.

31. Mazzucotelli A, Ribet C, Castan-Laurell I, Daviaud D, Guigné C, Langin D, et al. The transcriptional co-activator PGC-1alpha up regulates apelin in human and mouse adipocytes. Regul Pept 2008; 150: 33-7.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-05]