

## اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مهارکننده نیتریک اکساید بر سطوح اپلین پلاسمایی در رت‌های نر سالمند

آسیه عباسی دلویی<sup>۱</sup>، هدی یزدانی تپه سری<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> هیئت علمی دانشگاه آیت‌الله آملی آمل

<sup>۲</sup> کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آیت‌الله آملی آمل

### چکیده

هدف از اجرای این پژوهش بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مهارکننده نیتریک اکساید بر اپلین پلازما و مقاومت به انسولین در رت‌های نر سالمند بود. به همین منظور ۳۲ سر موش صحرایی نر با نژاد ویستار ۲۰ ماه از انیستو رازی خریداری و به مرکز تحقیقات منتقل شدند که به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل، تمرین، مهارکننده و تمرین مهارکننده تقسیم شدند. دوره ی تمرینی به مدت ۸ هفته اجرا شد که هر هفته ۵ روز و شدت تمرین ۷۵-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود. تمامی موشها ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و بعد از ۲۴ ساعت ناشتایی کشته و نمونه‌های پلازما جمع‌آوری شد و در یخچال ۸۰- اندازه‌گیری نگهداری شد تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی در سطح معنی دار ( $p > 0/05$ ) انجام شد. نشان داد بین سطوح انسولین و گلوکز گروه‌ها اختلاف معنی داری وجود ندارد ( $p > 0/05$ ) همچنین نتایج نشان داد که سطح اپلین پلازما در گروه تمرین بعد از هشت هفته تمرین استقامتی به گروه کنترل تغییر مناداری نداشت با این وجود نتایج نشان داد که بین اپلین پلازما گروه‌های اختلاف معنی داری وجود دارد ( $p > 0/05$ ). به نظر می‌رسد احتمالاً سطوح اپلین پلازما با مقاومت به انسولین در سالمندان تحت تاثیر ورزش قرار نمی‌گیرد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین استقامتی، مهارکننده نیتریک اکساید، اپلین پلازما، موش‌های نر سالمند

## مقدمه

ورزش و فعالیت بدنی عامل بسیار مهم در ارتقاء سطح سلامت افراد جامعه به حساب می‌آید و پرداختن به موضوع ورزش در ارتباط با سالمندان بسیار مهم و ضروری به نظر می‌رسد. تمرین‌های ورزشی منظم و طولانی مدت با بهبود عملکرد، تنظیم وزن بدن، توده‌ی چربی، بهبود پروفایل لیپیدی و با تغییر در محتوای چربی احشایی در افراد، موجب کاهش شیوع بیماری‌های قلبی عروقی و افزایش طول عمر افراد می‌شود (فاتوروس، ۲۰۰۵) [۵۰]. فعالیت ورزشی از طریق کاهش توده چربی احشایی و متعاقب آن کاهش رهایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ایجاد محیطی ضدالتهابی در کنترل بیماری‌های مرتبط با التهاب، نظیر دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی نقشی اساسی دارد [۵۸]. با توجه به نقش مهم ورزش و فعالیت بدنی در سلامت و پیشگیری و درمان بیماری‌های نظیر دیابت، به نظر می‌رسد بررسی اثرات فعالیت‌های هوازی بر نشانگرهای موثر بر هموستاز گلوکز از اهمیت بالایی برخوردار باشد، اما بر اساس مطالعات محقق تحقیقات انجام شده در این خصوص بسیار محدود است.

ورزش و فعالیت بدنی می‌تواند باعث افزایش عملکرد حرکتی در میان سالمندان شده و میزان رضایت از زندگی و احساس خوب از زندگی را در بین آنها افزایش می‌دهد، به طور کلی افزایش توانایی حرکتی باعث افزایش نشاط و شادابی در سالمندان می‌شود. با توجه به اینکه در کشورمان همیشه به درمان پرداخته می‌شود و به ندرت به راه‌های پیشگیری که به مراتب هزینه‌های انسانی و مالی کمتری نیاز دارد اقدام می‌گیرد، مطالعه اثر فعالیت بدنی بر روی سالمندان از اهمیت بالایی برخوردار است [۱۲۸].

از آنجا که آپلین پپتیدی است که پیدایش و کشف آن در حدود یک دهه است و یک تنظیم کننده اندوکرین جدید و پل ارتباطی قوی بین چربی و عضله اسکلتی است [۱۳]. درگیری آپلین در برداشت گلوکز نشان دهنده دورنمایی از یک بینش جدید در فیزیولوژی متابولیسم گلوکز و چربی است. در کل تنظیم سطوح آپلین تقریباً نوید بخش به نظر می‌رسد چرا که با مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک متعدد در دیابت نوع ۲ و امراض قلبی عروقی تعامل دارد.

از طرفی اثر تمرینات ورزشی به ویژه استقامتی بر آپلین سرم، در حال حاضر مشخص و معین نیست و دانش دقیقی در این زمینه وجود ندارد؛ با توجه به اینکه تمرینات ورزشی می‌توانند به بهبود عوامل خطر آفرینی که در دوره‌ی سالمندی بیماری‌زا هستند کمک کننده باشند، ما در این تحقیق بدنبال راهکارهایی هستیم که بتوانیم از طریق ورزش خطر ابتلا به بیماری‌ها را کاهش دهیم و در نتیجه هزینه‌های درمان، تجویز و مصرف دارو، هزینه‌های روحی را که بیماری‌ها بر سلامت، بهداشت و درمان و اقتصاد جامعه دارند کاهش پیدا کند. هدف این مقاله تبیین اثر ۸ هفته تمرین استقامتی و مهارکننده NO بر میزان سطوح آپلین پلاسمایی و مقاومت به انسولین رت‌های نر سالمند است.

## بررسی فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی آپلین

در سال ۱۹۹۳ آدود و همکاران یک لیگاند درونزا برای گیرنده آنژیوتانسین نوع I شناسایی نمودند [۱۱۴؛ ۱۴۸]. این لیگاند برای اولین بار کشف شده بود و گیرنده وابسته به پروتئین G منفرد نامیده شد (GPCRs). گیرنده وابسته به پروتئین G (GPCRs) نشان دهنده گروه بزرگی از پروتئین‌های انتقال‌غشایی، مسئول انتقال یک آرایه متنوع از سیگنال‌های خارج سلولی است. پیشرفت‌های اخیر در تحقیقات ژن شناسی حدود ۳۰۰ GPCRs را کشف نمودند. حدود ۱۴۰ مورد از این GPCRs بدیع، به هیچ لیگاند درونزای شناخته شده نمی‌چسبند و به عنوان GPCRs مجزا و تنها شناخته می‌شوند. گیرنده

APJ شباهت زیادی به گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین نوع II دارد اما به آنژیوتانسین نوع II نمی‌چسبد. بنابراین APJ به عنوان یک گیرنده آزاد باقی ماند تا اینکه در سال ۱۹۹۸ زمانی که، لیدراس و همکارانش پپتید آپلین را کشف کردند [۹۳]. از این رو لیگاند معروف درونزا برای گیرنده APJ، آپلین ۳۶ می‌باشد که از عصاره معده گاو جداسازی شده است [۲۰؛ ۷۸]. ژن گیرنده آپلین (APJ) در تعدادی از بافت‌ها از جمله قلب، مغز، کلیه و ریه بیان می‌شود. در واقع، در دهه گذشته نقش زیادی را در فیزیولوژی انسان شامل یک پپتید تنظیمی در قلب و عروق، هیپوتالاموسی-هیپوفیزی، دستگاه معده‌ای-روده‌ای و سیستم ایمنی ایفا کرده است [۹۳].

### ایزوآنزیم‌های نیتریک اکساید سنتاز

آنزیم‌های مسئول سنتز NO در بافت‌های پستانداران به عنوان نیتریک اکساید سنتاز شناخته شده اند. سه ایزوآنزیم برای نیتریک اکساید سنتاز مطرح است: eNOS یا فرم دائمی در سلول‌های اندوتلیوم عروقی که تحت NOS (III) مطرح است و iNOS<sup>۱</sup> یا فرم القایی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز که تحت عنوان NOS (II) نامیده می‌شود eNOS<sup>۲</sup> در سلول‌های اندوتلیال عروق NO را در پاسخ استیل کولین تولید می‌کند nNOS<sup>۳</sup> در نرون NO را در پاسخ به گلوتامات؛ و iNOS، NO را در ماکروفاژ پس از القاء آن به وسیله سیتوکین تولید می‌نماید [۱۴؛ ۱۰۹].

### جدول ۱. خصوصیات مهم سه ایزوآنزیم NOS در موش را نشان می‌دهد.

Isoform	NOS I (nNOS)	NOS II (iNOS)	NOS III (eNOS)
Type	constitutive	inducible	constitutive (but regulated)
Subcellular localization Cell, tissue	cytosol brain neruon lung kidney	cytosol liver hepatocyte kuppfer cell macrophage smooth muscle	membrane and cytosol endothelium epithelial cell
Regulation	calmodulin antagonists phosphorylation	Cytokines (interleukin-1, interleukin-4) glucocorticoids	Calmodulin antagonists palmitoylation myristoylation phosphorylation
Ca <sup>2+</sup> / calmodulin dependence	++	no	++
K <sub>m</sub> (L-Arginine) (μm)	2-5	2-15	2-30
Molecular mass of monomer (kDa)	160	130	135

### پیشینه تحقیق

طبق بررسی‌های انجام شده تاکنون تحقیقات زیادی در زمینه مقاومت به انسولین و راهکارهایی برای پیشگیری اثرات ناشی از آن در حوزه‌های غیر ورزشی و ورزشی انجام شده است و تحقیقات انجام شده در زمینه آپلین و ترکیب با فعالیت ورزشی محدود می‌باشد. در ادامه سعی شده تحقیقاتی انجام شده در زمینه‌های مذکور به صورت جداگانه ذکر شود.

2. Inducible Nitric oxide synthases  
3. Endothelial Nitric oxide synthases  
4. Neuronal Nitric oxide synthases

## نقش تمرین در پیشگیری و درمان دیابت و مقاومت به انسولین

کارو و همکاران<sup>۴</sup> (۱۹۸۹) دریافتند مقاومت به انسولین، اختلال مکرر در دیابت نوع ۲ است. مقاومت انسولین، مصرف گلوکز با واسطه انسولین را در مرحله اولیه دیابت نوع ۲ به میزان ۳۵ تا ۴۰ درصد سطح مصرف گلوکز در افراد غیر دیابتی کاهش می‌دهد [۱۹]. همچنین در پژوهش دیگر (آلبرایت و همکاران<sup>۵</sup>، ۲۰۰۰) دریافتند مصرف گلوکز با واسطه انسولین عمدتاً در عضلات اسکلتی رخ می‌دهد و رابطه مستقیمی با توده عضلانی و رابطه معکوسی با توده چربی دارد. برخی مطالعات نشان می‌دهند که ورزش حساسیت انسولینی محیطی و احشایی را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌دهند. این افزایش حساسیت ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از تمرین نیز ادامه دارد [۲].

دفرنوزو و همکاران<sup>۶</sup> (۱۹۸۲) نشان داده‌اند که در افراد با اختلال تحمل گلوکز، رژیم غذایی همراه با فعالیت ورزشی در حدود ۶۰ درصد، خطر ابتلا به دیابت را کاهش می‌دهد. در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، رژیم غذایی و فعالیت ورزشی باعث از دست دادن وزن بیشتر و کاهش بیشتری در مصرف داروهای کاهنده قند خون می‌شود. فعالیت ورزشی میزان جابه‌جایی انتقال دهنده گلوکز (GLUT4) را به سطح سلول‌های عضله مستقل از عمل انسولین افزایش می‌دهد. انقباض‌های عضلانی نسبت AMP/ATP و کراتینین به فسفوکراتین را افزایش می‌دهد که خود به سرعت آدنوزین منوفسفات کیناز (AMPK)<sup>۷</sup> را فعال می‌سازد. AMPK میانجی کلیدی اکسیداسیون اسید چرب و انتقال گلوکز در سلول‌های پستانداران است و در طی انقباض عضلانی به نظر می‌رسد موجب جابجایی GLUT4 می‌شود [۳۶].

همچنین در بررسی (ساه و همکاران<sup>۸</sup>، ۲۰۰۷)، حفظ گلوکز طبیعی خون حین استراحت و طی فعالیت ورزشی، به هماهنگی و یکپارچگی اعصاب سمپاتیک و سیستم درون ریز بستگی دارد. انقباض عضلانی، جذب گلوکز خون به عضلات را افزایش می‌دهد. با این حال، معمولاً سطح گلوکز خون از طریق تولید گلوکز طی فرایند گلیکوکژنولیز و گلوکونئوزن کبدی و فراخوانی مواد سوختی دیگر، از جمله اسیدهای چرب آزاد حفظ می‌شود [۱۳۸].

گودوین<sup>۹</sup> (۲۰۱۰) در تحقیق خود نشان داد به دلیل انقباضات عضلانی آزمودنی‌ها که در این دوره سه ماهه انجام شد، کاهش سطوح گلوکز در خون رخ داد. در این زمینه می‌توان گفت چندین عامل بر استفاده از منابع سوختی طی فعالیت ورزشی موثر هستند، البته مهم ترین آنها شدت و مدت فعالیت ورزشی است. فعالیت بدنی موجب تغییر سوبسترا از اسیدهای چرب آزاد (سوخت غالب حین استراحت) به گلوکز، گلیکوزن عضله، چربی و به مقدار کم تر اسیدهای آمینه می‌شود [۵۹]. با افزایش شدت فعالیت ورزشی، اتکا به کربوهیدرات‌ها (موجود در خون و عضله) بیشتر می‌شود. در اوایل فعالیت ورزشی، گلیکوزن حجم زیادی از سوخت عضله فعال را فراهم می‌کند به طوری که ذخایر گلیکوزن تخلیه می‌شود و بنابراین جذب گلوکز از خون و اسیدهای چرب آزاد شده از بافت چربی افزایش می‌یابد. ذخایر چربی درون عضلانی، منبع در دسترس‌تری از چربی طی فعالیت‌های طولانی مدت ورزشی هستند. هم چنان که مدت فعالیت ادامه می‌یابد (در تحقیق حاضر به مرور، مدت زمان هر جلسه افزایش پیدا می‌کرد)، تولید گلوکز از گلیکوکژنولیز کبدی به گلوکونئوزن جا به جا می‌شود (ساه و همکاران، ۲۰۰۷) [۱۳۸].

<sup>4</sup> Caro et.al

<sup>5</sup> Albright et.al

<sup>6</sup> DeFronzo et.al

<sup>7</sup> Adenosine mono phosphate kinase

<sup>8</sup> Suh et al.

<sup>9</sup> Goodwin

گودیر و همکاران<sup>۱۰</sup> (۱۹۹۸) طبق بررسی مقالات مروری به نتیجه رسیدند هنگام فعالیت بدنی، انقباض‌های عضلانی باعث افزایش جذب گلوکز خون می‌شود و این منبع سوپسترایبی در کنار گلوکزهای تجزیه شده از گلیکوژن به عنوان منابع سوختی مورد استفاده قرار می‌گیرد. جذب گلوکز به عضله حتی بعد از فعالیت نیز بالا است، زیرا مسیرهای تحریک کننده جذب گلوکز ساعت‌ها بعد از فعالیت فعال باقی می‌مانند. انتقال گلوکز به عضله اسکلتی از طریق پروتئین‌های ناقل گلوکز انجام می‌شود و ناقل گلوکز ۴ (GLUT4) مهم ترین ایزوفرم در عضله اسکلتی است که فعالیت آن تحت تاثیر انقباض و انسولین می‌باشد. انسولین جابجایی GLUT4 از عمق به سطح سلول را از طریق آبهارهای سیگنالی پیچیده فعال می‌کند. در حالی که انقباض عضلانی از طریق فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده با AMP باعث جابجایی GLUT 4 از عمق به سطح، سلول می‌شود. به طور معمول در افراد دیابتی نوع ۲ جابجایی GLUT 4 از عمق به سطح سلول که توسط انسولین تحریک می‌شود، مختل می‌باشد. هر دوی تمرینات هوازی و مقاومتی، فراوانی GLUT 4 و جذب گلوکز را حتی در بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش می‌دهند [۶۰].

آلبرایت و همکاران (۲۰۰۰) دریافتند اکثر افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲، کاهش گلوکز خون را پس از تمرین سبک تا متوسط نشان می‌دهند. مقدار کاهش گلوکز خون به مدت و شدت فعالیت بدنی وابسته است. کاهش گلوکز خون در طی فعالیت‌های جسمی ناشی از کاهش تولید گلوکز کبد می‌دانند در حالی که استفاده عضلات از گلوکز معمولاً افزایش می‌یابد. کاهش تولید گلوکز کبدی ممکن است شامل مکانیسم بازخورد منفی مرتبط با سطوح پایدار انسولین در حین ورزش و افزایش گلوکز قبل از فعالیت باشد. تمرین با شدت سبک تا متوسط باعث کاهش گلوکز خون شده و این اثر تا دوره پس از تمرین ادامه می‌یابد. بنابراین، تمرین با شدت سبک تا متوسط برای تسهیل کاهش گلوکز در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود [۲].

واربورتون و همکاران<sup>۱۱</sup> (۲۰۰۶) نشان دادند فعالیت بدنی علاوه بر پیشگیری اولیه و ثانویه از بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و سرطان اثرات مطلوب بسیاری از جمله کیفیت زندگی مطلوب را نیز به دنبال دارد [۱۵۰].

(انگبرگ و همکاران<sup>۱۲</sup>، ۲۰۱۰) شواهد محکمی در مورد اثر محافظتی فعالیت بدنی در برابر گسترش دیابت نوع ۲ نشان دادند. همچنین افرادی که فعالیت بدنی زیادی انجام می‌دهند از احتمال کمتری برای ابتلا به دیابت نوع ۲ در آینده برخوردارند [۴۳].

علاوه بر این مطالعات مداخله‌ای (راجرز و همکاران<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۰) نیز ثابت کرده‌اند که تغییر شیوه زندگی با پیروی عادات غذایی جدید و انجام فعالیت جسمانی منظم، بروز دیابت نوع ۲ در افراد مبتلا به عدم تحمل گلوکز مرتبط به افزایش سن موصوفند [۱۲۷].

مطالعات مقطعی و مداخله‌ای (اسچنیدر و مورگادو<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۵) نیز وجود یک رابطه مستقیم بین فعالیت جسمانی و حساسیت به انسولین را نشان داده‌اند [۱۳۰]. (پالاک و همکاران<sup>۱۵</sup>، ۲۰۰۰) بهبود و افزایش حساسیت انسولینی پس از فعالیت‌های بدنی هوازی و مقاومتی گزارش کرده‌اند [۱۲۱]. (کاستاندا و همکاران<sup>۱۶</sup>، ۲۰۰۲) گزارش کردند فعالیت بدنی در کنترل گلوکز خون افراد دیابتی موثر است زیرا حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز را بالا برده و قند خون این بیماران را کاهش می‌دهد [۲۲]. همچنین فعالیت بدنی دارای تاثیر حاد و مزمن بر حساسیت انسولینی است (سیولاک و همکاران<sup>۱۷</sup>،

<sup>10</sup> Goodyear et al.

<sup>11</sup> waburton et al.

<sup>12</sup> Engherg et al.

<sup>13</sup> Rogres et al.

<sup>14</sup> Sohneider, Morgado

<sup>15</sup> Pallock et al.

<sup>16</sup> Castaneda et al.

<sup>17</sup> Gomes et al.

(۲۰۰۴) [۳۱]. بسیاری از مطالعات از جمله (بورستین و همکاران<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۹ و کارو و همکاران<sup>۱۹</sup>، ۱۹۸۹) نشان داده‌اند فعالیت بدنی باعث افزایش حساسیت انسولینی در یافت‌های محیطی و احشایی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود، این افزایش حساسیت از ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از ورزش مشاهده می‌شود [۱۸؛ ۱۹]. فعالیت بدنی با شدت متوسط و بالا منجر به افزایش و بهبود مقادیر و عملکرد گیرنده‌های انسولین می‌شود. گیرنده‌های انسولین نقش مهمی در عمل انسولین بازی می‌کنند و بر بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت در مقابل عمل انسولین اثر می‌گذارند (فریدمن و شرمار<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۰) [۵۳]. فعالیت بدنی با افزایش تعداد حامل‌های GLUT4 و همچنین افزایش توده عضلانی که نقش اصلی را در برداشت گلوکز خون دارد، سبب افزایش پاسخ بدن به انسولین می‌شود [۱۳۴]. از سوی اسیدهای چرب تولید شده از بافت چربی با تجمع در سلولهای عضلانی انتقال GLUT4 به سطح این سلول‌ها را مختل می‌کند. فعالیت بدنی با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب از تجمع آنها در سلول عضلانی جلوگیری می‌کند. از این رو تغییرات شیوه زندگی با تمرکز بر افزایش فعالیت بدنی و کاهش وزن، به ویژه وزن چربی از راهکارهای اصلی مقابله با بروز مقاومت در مقابل عمل انسولین است (ریون<sup>۲۱</sup>، ۱۹۹۵) [۱۲۵]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند بعد از فعالیت بدنی منظم حساسیت انسولینی در عضلات اسکلتی و بافت چربی می‌تواند حتی بدون تغییر در ترکیب بدنی نیز توسعه پیدا کند (هورتون<sup>۲۲</sup>، ۱۹۸۶، کوئیویستو و همکاران<sup>۲۳</sup>، ۱۹۸۶) [۶۷؛ ۸۸]. تعدادی از آزمایشات بالینی تاثیر ورزش هوازی بر بهبود تعادل زیستی گلوکز در افراد با دیابت نوع ۲ را نشان داده‌اند (کریسکا<sup>۲۴</sup>، ۲۰۰۰، کریسکا و هکاران، ۱۹۹۴) [۹۰؛ ۸۹].

کلی و برت<sup>۲۵</sup> (۲۰۰۱) دریافتند کنترل گلوکز که می‌توان به ورزش نسبت داد، عموماً متوسط است اگر تاثیری بر HbA1C حاصل شود، کاهش عموماً در حد ۰/۵ تا یک درصد است که در مقوله کارایی درمانی در حد متوسط قلمداد می‌شود. در برآورد تاثیر فعالیت بدنی بر تعادل زیستی گلوکز می‌توان گفت که جداسازی اثرات ورزشی از آثار مداخلات رژیم غذایی نسبتاً دشوار است زیرا بسیاری از آزمایشات مداخلات غذایی شامل برنامه کاهش وزن را در کنار برنامه ورزشی در بر می‌گیرند [۸۰]. در مطالعه (هوبینگر و همکاران<sup>۲۶</sup>، ۱۹۸۷) نیز میزان کاهش گلوکز خون را به شدت و مدت فعالیت بدنی نسبت داده‌اند و نشان داده شده است که فعالیت‌های با شدت متوسط می‌تواند قند خون را کاهش دهد [۷۰]. در مطالعاتی که توسط (یاتس و همکاران<sup>۲۷</sup>، ۲۰۰۹) درباره تاثیر فعالیت بدنی به تنهایی انجام شد نشان دادند که برنامه آنها در بهبود میزان قند خون موثر بوده است [۱۵۴].

(آهیما و فلیر<sup>۲۸</sup>، ۲۰۰۰، کانگ و همکاران<sup>۲۹</sup>، ۱۹۹۶) پیشنهاد کردند که ورزش هوازی ۳ تا ۶ بار در هفته با شدت ۴۵ تا ۸۵ درصد VO2max و ۲۰ تا ۶۰ دقیقه در هر جلسه انجام شود [۱؛ ۷۶]. به موجب این واقعیت که شدت بالاتر تمرین با خطر قلبی عروقی در ارتباط است [۱۲۲].

<sup>18</sup> Burstein et al.

<sup>19</sup> Caro et al.

<sup>20</sup> Friedman, Shermar

<sup>21</sup> Reaven

<sup>22</sup> Horton

<sup>23</sup> Koivisto et al.

<sup>24</sup> Kriska

<sup>25</sup> Kelly, and Bret

<sup>26</sup> Hubinger et al.

<sup>27</sup> Yates et al.

<sup>28</sup> Ahima, and Flier

<sup>29</sup> Kang et al.

فراسینگ و ریچتر<sup>۳۰</sup> (۲۰۰۹) طی فعالیت ورزشی با شدت متوسط (۴۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه)، در افراد دیابتی نوع ۲ دریافتند استفاده از گلوکز خون توسط عضلات بیش از تولید گلوکز کبدی افزایش می‌یابد و در نتیجه گلوکز خون روند کاهشی خواهد داشت [۵۴]. افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ به دلیل داشتن مقاومت به انسولین و کاهش ذخیره سازی گلیکوژن، در انجام فعالیت بدنی با مشکلاتی مواجه هستند. در پژوهشی دیگر (زیراس و همکاران<sup>۳۱</sup>، ۲۰۰۰) به این نتیجه رسیدند که در هنگام انتقال گلوکز به عضلات اسکلتی، مقاومت در برابر انسولین نشان دهنده‌ی نقصی بزرگ در نگهداری و حفظ طبیعی قند خون است [۱۵۹].

در مطالعه امینی لاری و همکاران (۲۰۱۴) مشخص گردید با اجرای برنامه تمرینی که مدت زمان (۲۵-۵۰ دقیقه) و شدت (۴۵-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب) به طور فزاینده افزایش پیدا کند، می‌توان کاهش قابل توجهی را در سطوح گلوکز خون و مقاومت به انسولین بیماران دیابتی انتظار داشت [۳].

علاوه بر این، در تحقیق بوآسیدا و همکاران<sup>۳۲</sup> (۲۰۱۰) مشخص گردید آپلین پلازما ارتباط معکوس معنی داری با چاقی و مقاومت به انسولین دارد. هم چنین یافته‌های آنان نشان داد آپلین در تنظیم مقاومت به انسولین و هموستاز گلوکز موثر می‌باشد. برای مثال، نشان داده شده است در موش‌ها، مقاومت انسولین می‌تواند به وسیله آپلین مدیریت شود و این موضوع می‌تواند با تحریک مصرف گلوکز انجام شود [۱۲]. همچنین در مطالعه ایزدی و همکاران (۲۰۱۲) مشخص گردید آپلین در موش‌های آزمایشگاهی، بیشترین ارتباط را با مقاومت به انسولین دارد و تغییرات مقاومت به انسولین، می‌تواند منعکس کننده مدیریت آپلین باشد [۷۲].

یانگ و همکاران<sup>۳۳</sup> (۲۰۱۰) دریافتند انجام فعالیت ورزشی، باعث شده است سطح گلوکز کاهش پیدا کند و به دلیل سازگاری‌های ناشی از انجام ۱۲ هفته فعالیت ورزشی، بافت‌های چربی بیشتر درگیر فعالیت ورزشی شوند و در نتیجه فراخوانی اسیدهای چرب افزایش پیدا کند. در نتیجه این موضوع باعث می‌شود سطوح آپلین تولیدی از بافت چربی افزایش قابل توجهی پیدا کند و شاید هم چنان که نتایج یانگ و همکاران نشان می‌دهد ترشح بیشتر آپلین در گروه آزمایش، نوعی مدیریت آپلین بر دیابت نوع ۲ باشد [۱۵۳]. در تحقیقی دیگر نیز سعیدی و همکاران (۲۰۱۲) تاثیر ۸ هفته تمرینات هوازی با شدت متوسط بر سطوح آپلین پلازما و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ را بررسی کردند. در این تحقیق آزمودنی‌ها برنامه ۸ هفته ای دویدن و پیاده‌روی با شدت ۶۰-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه برای ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ تا ۶۰ دقیقه را انجام دادند. نتایج تحقیق اخیر نشان داد وزن بدن آزمودنی‌ها، سطوح آپلین پلاسمایی، انسولین خون و شاخص مقاومت به انسولین کاهش معنی داری پیدا می‌کند [۱۲۹].

### نقش تمرین بر تغییرات سطوح آپلین و بهبود حساسیت به انسولین

در مطالعه (بوچر و همکاران<sup>۳۴</sup>، ۲۰۰۵) غلظت آپلین پلازما در موش‌های چاق ۲ تا ۴ برابر بیشتر از موش‌های لاغر بود. نتایج این تحقیق کاهش سطوح انسولین پلازما را بعد از ۲۴ ساعت ناشتایی نشان داد، که این به موازات کاهش بیان آپلین در بافت چربی و کاهش سطح آپلین پلازما بود. سطح انسولین و آپلین پلازما و mRNA آپلین در بافت چربی پس از تغذیه مجدد به

<sup>30</sup> Frøsig, and Richter

<sup>31</sup> Zierath et al.

<sup>32</sup> Bouassida et al.

<sup>33</sup> Yang et al.

<sup>34</sup> Boucher et al.

مقادیر قبل و به صورت طبیعی برگشت. آنها در مطالعه خود نتیجه‌گیری کردند انسولین بیان آپلین در بافت چربی را تنظیم می‌کند. این موضوع با کاهش بیان آپلین در موش‌های مبتلا به دیابت برانگیخته شده با استرپتوزوتوسین<sup>۳۵</sup> بیشتر تقویت می‌شود [۱۳]. در مطالعه (بجورنتوپ<sup>۳۶</sup>، ۱۹۹۰) تزریق انسولین مشخصا mRNA آپلین در آدیپوسیت‌ها را افزایش داد [۱۰]. همچنین انسولین در محیط مصنوعی به صورت وابسته به دوز سنتز آپلین در آدیپوسیت‌های کشت شده موش را برانگیخت (وی و تاتموتو، ۲۰۰۵) [۱۵۱].

بلتوسکی<sup>۳۷</sup> (۲۰۰۶) در مطالعه خود روی انواع مدل‌های چاقی در موش افزایش بیان ژن آپلین در دو مدل چاقی مرتبط به هایپرانسولینمی و هایپرگلیسمی را مشاهده کرد. داده‌ها نشان داد که آپلین می‌تواند یک آدیپوکین باشد که در بافت چربی تنظیم و ترشح یابد [۹]. (سنول و همکاران<sup>۳۸</sup>، ۲۰۰۹) در مطالعه خود به بررسی سطوح آپلین پلاسما در بیماران دیابتی از حیث وجود یا عدم وجود نوروپاتی پرداختند. ۴۰ بیمار دیابتی شامل ۲۰ زن و ۲۰ مرد و ۲۲ نفر غیردیابتی به عنوان گروه کنترل در این مطالعه شرکت کردند نتایج مطالعه نشان داد آپلین پلاسما در بیماران دیابتی نوروپاتیک در مقایسه با افراد سالم سطح آپلین بالاتری دارند و میانگین سطوح آپلین در بیماران دیابتی نوروپاتیک در مقایسه با افراد سالم سطح آپلین بالاتری دارند، و میانگین سطوح آپلین پلاسما در بیماران دیابتی نوروپاتیک در مقایسه با افراد سالم سطح آپلین بالاتری دارند و میانگین سطوح آپلین پلاسما در بیماران دیابتی در حد معنی داری بالاتر از افراد گروه کنترل بود [۱۳۱]. در مطالعه (درای و همکاران<sup>۳۹</sup>، ۲۰۱۰) ۱۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که با داروی انٹی دیابت خوراکی درمان می‌شدند با ۱۴ فرد لاغر سالم به عنوان گروه کنترل مقایسه شدند. برای بررسی عملکرد انسولین بر متابولیسم گلوکز و بیان ژن در بافت‌های محیطی (عضله و بافت چربی) افراد در معرض یک کلامپ یوگلیسمی- هایپرانسولینمی<sup>۴۰</sup> ۳ ساعته قرار گرفتند [۳۸]. علیرغم تفاوت‌های فردی که در افراد دیابتی بود رابطه مثبت معنی‌داری بین (۱) آپلین پلاسما و غلظت انسولین (۲) آپلین پلاسما و گلیسمی (۳) آپلین پلاسما و درصد HbA1c مشاهده شد که رابطه بین آپلین و دیابت نوع ۲ را تقویت کرد. در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح mRNA آپلین در بافت چربی نمی‌توانند سطوح آپلین پلاسما را پیش‌بینی کنند زیرا هیچ ارتباطی بین سطوح آپلین پلاسما با توده چربی بدن در موش دیابتی مشاهده نشد. نتایج نشان داد که آپلین بیش از چاقی می‌تواند با دیابت نوع ۲ در ارتباط باشد و افزایش سطوح آپلین می‌تواند مکانیسمی جبرانی را برای کاهش مقاومت به انسولین تشکیل دهد (هوسویا و همکاران<sup>۴۱</sup>، ۲۰۰۰) [۶۸].

مطالعه (سوریگور و همکاران<sup>۴۲</sup>، ۲۰۰۹) بر روی ۱۲ فرد غیر چاق سالم با گلوکز ناشتای طبیعی به عنوان گروه کنترل و ۱۹ مرد و ۳۵ زن مبتلا به چاقی مرضی قبل از جراحی باریاتریک (جراحی روده برای کاهش وزن در بیماران با چاقی خطرناک) و ۷ ماه پس از آن صورت گرفت. در این مطالعه افراد با چاقی مرضی بر حسب سطوح گلوکز ناشتایی خود قبل از جراحی به سه گروه تقسیم شدند ۱- چاقی مرضی با گلوکز ناشتای طبیعی ۲- چاقی مرضی با اختلال در گلوکز ناشتا و ۳- چاقی مرضی با دیابت نوع ۲. نتایج اصلی این مطالعه عبارت بود: (۱) سطوح آپلین سرم فقط در بیماران دچار چاقی مرضی مبتلا به دیابت نوع ۲

<sup>35</sup> Streptozotocin

<sup>36</sup> Bjomtorp

<sup>37</sup> Beltowski

<sup>38</sup> Sanol et al.

<sup>39</sup> Dray et al.

<sup>40</sup> Euglycemic-hyperinsulinemic clamp

<sup>41</sup> Hosoya et al.

<sup>42</sup> Soriquer et al.



افزایش معنی‌داری یافت، ۲) جراحی باریاتریک فقط به کاهش معنی‌دار سطوح آپلین در کسانی انجامید که قبل از جراحی دیابت نوع ۲ داشتند [۱۳۶]. نتایج این مطالعه نیز نشان داد که سطوح آپلین سرم در افراد چاق به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد که ممکن است در پاتوفیزیولوژی چاقی دخیل باشد. در حالیکه (لی یانگ و همکاران، ۲۰۰۶ و هینونین و همکاران، ۲۰۰۵) به رابطه‌ای مثبت بین آپلین و گردش خون و BMI پی برده‌اند [۶۶؛ ۱۰۰] اما تحقیقات دیگر نتوانستند این رابطه را کشف نمایند (چانگ و همکاران، ۲۰۰۶ و تاسکی و همکاران، ۲۰۰۷) [۲۹؛ ۱۴۱].

مطالعه (درای و همکاران<sup>۴۳</sup>، ۲۰۰۸) نشان داد تزریق درون وریدی آپلین مصرف گلوکز در بافت چربی و ماهیچه‌های اسکلتی موش‌های گروه کنترل و موش‌های چاق مبتلا به مقاومت به انسولین را بهبود بخشید [۳۹]. این داده‌ها از نقش فیزیولوژیکی آپلین در تنظیم هموستاز گلوکز حمایت کرد. (یو و همکاران<sup>۴۴</sup>، ۲۰۱۰) نشان دادند که موش‌های دچار کمبود آپلین بخصوص در حالت رژیم پرچرب کاهش حساسیت به انسولین را بروز می‌دهند. همچنین نتایج این مطالعه ثابت کرد که بهبود متابولیسم گلوکز نقش مهمی در کاهش سطوح آپلین ایفا می‌کند. آپلین می‌تواند در بیماری‌زایی مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ نقش داشته باشد [۱۵۶]. همچنین چگونگی اثرگذاری آپلین بر مقاومت انسولین نشان دهنده آن بود که آپلین به تنهایی می‌تواند جذب گلوکز در سلول‌های مقاوم به انسولین را افزایش دهد.

بطور کلی نتایج مطالعات متعدد در مورد تغییرات سطوح آپلین نشان داد بیان آپلین در بافت چربی به وسیله انسولین تنظیم مثبت می‌شود و غلظت‌های پلاسمایی آن در انسان و موش‌های چاق و مبتلا به هایپرانسولینی، هایپرگلیسمی و افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد، همچنین رابطه مثبت معنی‌داری بین سطوح آپلین پلاسما و غلظت انسولین و گلیسمی وجود دارد. مطالعات از نقش آپلین در تنظیم هموستاز گلوکز و حساسیت انسولینی آن حمایت کردند.

### نقش تمرین بر آپلین و APJ

تحقیقات اندکی در خصوص تأثیر فعالیت بدنی بر تغییرات آپلین و گیرنده آن وجود دارد، که به آن‌ها اشاره می‌شود. در ادامه نیز به ارائه تحقیق‌های انجام شده در رابطه با آپلین و نقش آن در قلب و عروق پرداخته می‌شود. ژانگ و همکاران<sup>۴۵</sup> (۲۰۰۶) بیان داشتند که ورزش بیان آپلین و APJ بافت‌های قلبی عروقی را در موش‌های مبتلا به پرفشارخونی افزایش می‌دهد. این تحقیق بر روی موش‌های صحرائی انجام شد و این آزمودنی‌ها موش‌های صحرائی WKY و موش‌های صحرائی مبتلا به پرفشارخونی<sup>۴۶</sup> (SHRs) به طور تصادفی در سه گروه دسته بندی شدند. این گروه‌ها شامل: ۱- گروه کنترل WKY موش‌های بی‌تحرك، ۲- گروه کنترل SHRs بی‌تحرك، ۳- گروه SHRs تمرین کرده؛ آزمودنی‌ها پروتکل تمرینی، شامل ۵۴ جلسه تمرین شنا، به مدت ۹ هفته، ۶ جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه را انجام دادند. در آخرین روز تمرین تمام موش‌ها را با اوراتان بی‌هوش شده و خون جمع آوری شده از آنها در دستگاه سانتی‌فیوژ با دور ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت و پس از وزن کشی بافت قلب، سطوح آپلین در پلاسما و بافت‌های قلبی عروقی تحت رادیو ایمنواسی قرار گرفت. یافته‌های بدست آمده در این تحقیق نشان داد، سطح ایمنوری اکتیویته آپلین (آپلین-ir)<sup>۴۷</sup> در

<sup>43</sup> Dray et al.

<sup>44</sup> Yue et al.

<sup>45</sup> Zhang et al.

<sup>1</sup> Spontaneously hypertensive rats

<sup>2</sup> level of apelin immunoreactivity (apelin-ir)

پلازما، بافت آئورت و بطن کاهش داشت. کاهش در فشارخون سیستولیک (SBP)، افزایش در بیان mRNA آپلین و APJ در بافت‌های قلبی و عروقی و افزایش در سطح آپلین در پلازما، میوکارد و آئورت در مقایسه با گروه‌های SHRs بی‌تحرک و SHRs تحت تمرین نشان داده شد. این محققان نشان دادند که تمرین طولانی مدت شنا، پاتونز پرفشارخونی و هایپرتروفی را بهبود می‌بخشد و کاهش سیستم آپلین-APJ قلبی عروقی توسط پرفشارخونی را معکوس می‌کند و در نهایت نشان داده شد که بهبود اثر تمرین شنا روی پرفشارخونی می‌تواند به واسطه‌ی تنظیم افزایشی سیستم آپلین-APJ عروقی باشد [۱۵۷].

محمودی و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی به بررسی اثر تمرین هوازی و مکمل باریجه بر سیستم آپلینرژیک و بیان استرس اکسایشی در قلب موش‌های دارای پرفشارخونی ناشی از L-name پرداختند. بدین منظور ۵۰ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای انتخاب کرده و به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم نمودند: (۱) گروه شم- ۶ روز در هفته به مدت ۸ هفته L-name را در دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت نمودند- (۲) گروه مکمل باریجه- علاوه بر مصرف L-name همانند گروه شم، مکمل باریجه را از طریق گاوژ (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۶ روز در هفته به مدت ۸ هفته) دریافت نمودند- (۳) گروه تمرین- علاوه بر مصرف L-name همانند گروه شم، پروتکل تمرینی شامل ۵ جلسه در هفته با سرعت ۲۲-۱۵ متر در دقیقه را به صورت فزاینده از ۶۴-۲۵ دقیقه به مدت ۸ هفته اجرا نمودند- (۴) گروه تمرین+مکمل باریجه- علاوه بر مصرف L-name، مکمل باریجه، پروتکل تمرینی را نیز اجرا نمودند- (۵) گروه کنترل- سالین ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم را مدت و تعداد مشابه گروه‌های دیگر دریافت نمودند. نتایج نشان داد که القای تدریجی L-name، افزایشی را در سطوح آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، مالوندی آلدئید (MDA)، پروتئین واکنشگر C (hs-CRP)، و همچنین کاهش را در سطوح آپلین، گیرنده آپلین (APJ)، نیتریک اکساید (NO) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام (TAC) موجب شد. ترکیبی از تمرین هوازی و مکمل باریجه، سطوح MDA و hs-CRP را کاهش داد و افزایش معناداری را در سیستم آپلینرژیک قلبی، NO و TAC را در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم نشان داد. به طور کلی، نقش مهمی از تمرین هوازی و اثرات حفاظت قلبی آن در کاهش سمیت قلبی ناشی از پرفشارخونی گسترش یافت [۱۰۸].

یزدان شناس و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای به بررسی اثرات حفاظت قلبی فعالیت بدنی منظم و یا مکمل کورکومین بر سایتوکاین‌هایی از قبیل آپلین، پروتئین واکنشگر C (hs-CRP)، فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF- $\alpha$ ) و E-Selection و شاخص‌های مرتبط با استرس اکسایشی از قبیل ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام (TAC) و مالوندی آلدئید (MDA) در موش-های در معرض استات سرب پرداختند. ۵۰ سر موش نژاد ویستار به دطور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند: (۱) سرب، (۲) مکمل کورکومین، (۳) فعالیت بدنی، (۴) فعالیت بدنی+ مکمل کورکومین، (۵) شم. گروه ۱ تا ۴ در معرض سرب (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۳ بار در هفته به مدت ۸ هفته) قرار گرفتند. گروه ۳ و ۴ برنامه تمرینی شامل ۵ جلسه در هفته با سرعت ۲۲-۱۵ متر در دقیقه را به صورت فزاینده از ۶۴-۲۵ دقیقه به مدت ۸ هفته اجرا نمودند. گروه ۲ و ۴ مکمل کورکومین (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۳ بار در هفته به مدت ۸ هفته) و گروه ۵ نیز محلول اتیل اولئات را دریافت نمودند. القای سرب کاهش معناداری را در سطوح آپلین و TAC و افزایش معناداری را در hs-CRP، MDA، TNF- $\alpha$  و E-Selection بافت قلب موجب شد. در مقابل گروه مکمل کورکومین، تمرین و یا ترکیبی، به طور معناداری سطوح سایتوکاین‌های آپلین، hs-CRP، TNF- $\alpha$  و سطوح شاخص‌های استرس اکسایشی (MDA و TAC) را معکوس نمود. نتایج پیشنهاد می‌کند که سبک زندگی سالم شامل فعالیت بدنی و مصرف آنتی‌اکسیدانت‌ها منجر به معکوس شدن سمیت قلبی ناشی از سرب می‌شود [۱۵۵].

## نقش تمرین در ساخت نیتریک اکساید (NO)

با توجه به نقش‌های فیزیولوژیکی مختلف NO در بدن، می‌توان به بررسی اثر فعالیت بدنی کوتاه مدت یا بلند مدت بر تغییرات نیتریک اکساید پرداخت. در این راستا محققان، مطالعات گوناگونی را در مورد فعالیت‌های کوتاه مدت بدنی انجام داده‌اند، لیکن در مورد فعالیت‌های حاد و مقاومتی تحقیق‌های کمتری صورت گرفته است. بطوریکه بوگر و همکاران<sup>۴۸</sup> (۱۹۹۴) در مقاله خود تحت عنوان «ورزش کوتاه مدت تولید NO را در مردان افزایش می‌دهد» نشان دادند که انجام ورزش کوتاه مدت، تشکیل NO را در بدن افزایش داده و افزایش آن را با توجه به میزان نیترات خروجی در ادرار و cGMP بیان کرده‌اند. آنها این افزایش NO را به وازودیلاتاسیون در طی تمرین بدنی حاد برای جبران افزایش جریان خون نسبت داده‌اند [۱۱].

جان استوتیر و همکاران<sup>۴۹</sup> (۱۹۹۸) نیز در مقاله‌ای گزارش دادند که آمادگی بدنی و هم ورزش حاد تشکیل NO را در افراد سالم، تنظیم می‌کند. در این مقاله آمده است که نیترات پلاسمای افراد ورزشکار در مقایسه با غیر ورزشکاران در زمان استراحت بالاتر است آنها معتقدند که ۲ ساعت فعالیت بدنی سطح نیترات پلاسمای را افزایش می‌دهد. نتایج تحقیق نشان می‌دهد که ارتباط مثبت مشاهده بین آمادگی جسمانی و فعالیت بدنی و تشکیل NO، می‌تواند به توضیح اثرات مفید ورزش بر سلامتی سیستم قلبی - عروقی کمک کند [۷۳].

نقش NO در وازودیلاتاسیون ساعد در پی یک دوره تمرین در مردان سالم، عنوان مقاله ای است که لوسکالزو و همکاران<sup>۵۰</sup> (۲۰۰۰) منتشر ساختند. در این تحقیق آنها از تمرین گرفتن ایستا متصل به وزنه ۴ تا ۵ کیلوگرمی استفاده می‌کردند و آزمودنی‌ها بایستی به مدت ۳ دقیقه این دستگیره را با دست فشار دهند. نتایج تحقیق نشان داده است که NO نقش معنی داری در وازودیلاتاسیون آرتریولی ساعد مردان ندارد و افزایش را در میزان NO در زمان استراحت و پس از تمرین، مشاهده نکردند [۱۰۳]. لیویس و همکاران<sup>۵۱</sup> (۱۹۹۹) روی بیماران هیپرکلسترولمیا تحقیقی را انجام دادند و اثر تمرینات ورزشی بر تولید NO پایه را در این افراد بررسی کردند. آنها دریافتند که مدت ۴ هفته تمرین روی دوچرخه ثابت باعث افزایش تولید NO می‌گردد. تمرین بدنی شامل ۳ بار در هفته و هر بار ۳۰ دقیقه رکاب زدن با ۶۵٪ حداکثر ضربان قلب بود [۹۹].

کازولین و همکاران<sup>۵۲</sup> (۲۰۰۰) اثر یک دوره ورزش حاد را بر متابولیت‌های NO پلاسمای در آزمودنی‌های فعال و غیر فعال بررسی کردند و افزایش سطوح نیتريت و نیترات پلاسمای را در هر دو گروه مشاهده نمودند و بیان کردند که ورزش حاد می‌تواند هدف بهبودی در بیماری‌های عروقی و ممانعت از گسترش آن داشته باشد [۳۲].

فرلیتو و همکاران<sup>۵۳</sup> (۲۰۰۰) نیز در مقاله خود اثر فیزیولوژیکی، متابولیکی، نرواندوکرینی و فارماکولوژیکی نیتریک اکساید را در انسان‌ها بررسی نموده و بیان کرده است که مقدار NO در افراد مسن نسبت به افراد جوان کاهش دارد و این کاهش بیشتر در مردان در مقایسه با زنان، دیده شده است. همچنین دریافت که رهایی NO تونیک همراه با افزایش سن در افراد غیرفعال نسبت به افراد ورزشکار، با تمرین استقامتی، کاهش یافته است. نتایج این تحقیق نشان داده است که ورزش هوازی منظم، از کاهش تولید NO تونیک با افزایش سن، ممانعت می‌کند و عواملی نظیر تمرین بدنی و استرس فشاری باعث تولید NO می‌شود و بعضی از مواد وازواکتیو اندوژن نیز مانند استیل کولین، آدنوزین، برادی کینین و آرژینین تولید NO را تحریک

<sup>48</sup> Bogersm et al.

<sup>3</sup> Jungersten et al.

<sup>50</sup> Loscalzo et al.

<sup>51</sup> Lieewis et al.

<sup>52</sup> Cuzzolin et al.

<sup>53</sup> Ferlito et al.

می‌کنند [۵۱]. در مقاله دیگری (کانتر و همکاران<sup>۵۴</sup>، ۱۹۹۸) اثر ورزش را در ساخت NO و رهایی آن در سیستم عروقی، مطرح کردند و بیان داشتند که ورزش در سگ‌ها (دویدن به مدت یک ساعت، دو بار در روز و به مدت ۱۰ روز) رهایی NO را در شریان کرونری افزایش می‌دهد، اما مدت ماندگاری NO پس از قطع تمرین را بررسی نکرده‌اند [۷۷].

فعالیت منظم بدنی می‌تواند حداقل در ممانعت از آسیب اندوتلیال مربوط به افزایش سن نقش داشته باشد. تنظیم متابولیسم میوکارد توسط NO، یکی از نقش‌های مهم این ماده وازودیلاتور است و این تنظیم برای مکانیسم بافت حیاتی است. آنها بیان داشتند که چندین فرآیند فیزیولوژیکی در این تنظیم وارد عمل می‌شوند: میزان شبکه مویرگی، سطح انتشار NO، میزان سمی بودن NO با توجه به غلظت‌های فیزیولوژیک (در حد نانومولار)، میزان فعالیت بدن، تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن و در ادامه عنوان کردند که اثر NO بر سلول‌ها، به شرایط پیچیده بسیاری از جمله سرعت تولید NO، سرعت انتشار آن، غلظت سوپر اکسیدها و اکسیژن، سطح آنزیم‌هایی مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز، سطح آنتی‌اکسیدانت‌هایی مانند گلوکوتایون و فاصله بین سلول‌های تولید کننده NO و سلول‌های هدف، بستگی دارد. گرین و همکاران<sup>۵۵</sup> (۲۰۰۲) به بررسی تولید NO در بستر عروقی عضلات غیر فعال در طی ورزش در انسان پرداختند و بیان کردند که تولید سیستمیک NO در طی تمرینات ورزشی در بسترهای عروقی عضلات در حال استراحت نیز اتفاق می‌افتد [۶۲].

والش و همکاران<sup>۵۶</sup> (۲۰۰۳) در تحقیقی اثر ترکیبی از تمرینات ورزشی هوازی و قدرتی را روی عملکرد عروقی ۱۰ آزمودنی با سابقه بیماری عروقی کرونری مطالعه کردند. عضو غالب در تمرینات، اندام پایینی بدن و به مدت ۸ هفته در نظر گرفته شده است. آنها به این نتیجه رسیدند که تمرینات ورزشی به طور معنی داری باعث بهبود وازودیلاتاسیون عروق بیماران می‌شود و به اثرات مفید این نوع تمرین در درمان بیماران با سابقه عروق کرونری تاکید داشتند [۱۴۹].

گراهام و راش<sup>۵۷</sup> (۲۰۰۴) در مقاله خود عملکرد وازودیلاتوری NO و تولید آنزیم‌های NOS را در موش‌های با فشار خون طبیعی و فشار خون بالا بررسی کردند و نتیجه گرفتند که پس از ۶ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط، سطح NOS اندوتلیالی و میزان NO در موش‌های با فشار خون بالا نسبت به فشار خون طبیعی، بالاتر بوده و در آزمودنی‌های فعال نسبت به غیر فعال نیز این مسئله صدق می‌کند [61].

### ملاحظات و مرور تحقیقات مرتبط با تمرین و نیتریک اکساید (NO)

نیتریک اکساید ملوکولی فعال و قابل انتشار غیر آلی آزاد و ناپایدار بوده که اولین بار در عروق به عنوان یک فاکتور شل کننده مورد توجه قرار گرفت. این ماده در سلول‌های متنوعی تولید شده و اعمال متفاوتی انجام می‌دهد. به هر حال امروزه حضور NO در بسیاری از اعمال فیزیولوژیک دستگاه‌های بدن ثابت شده است و اینک نقش‌های متفاوت NO را در تحقیقات انجام یافته مورد بررسی قرار می‌دهیم.

حسینعلی عرب (۱۳۸۲) نیتریک اکساید را به عنوان میانجی سیستم غیر آدرنرژیک و غیر کولینرژیک در عروق کرونر گوسفند بررسی کرد. در این تحقیق بعد از کشتار، قلب از بدن حیوان جدا شده و در محلول کربن و در مجاورت یخ به سرعت به آزمایشگاه منتقل گردید حلقه‌های ایزوله به طور ۲-۳ میلیمتر از عروق کرونر بطن چپ تهیه و سپس در حمام بافت به صورت معلق قرار گرفت. تا کنش ایرومتریکی عضلانی آن ثبت گردد. حمام بافت حاوی محلول کربس ۳۷ درجه سانتیگراد بود که

<sup>54</sup> Kanter et all.

<sup>55</sup> Green et all.

<sup>56</sup> Walsh et all.

<sup>57</sup> Graham, Rush

اکسیژن به همراه ۵ درصد گاز کربنیک دائما در آن جریان داشت. نتایج این تحقیق نشان داد که اندوتلیوم عروق کرونر بزرگ گوسفند حاوی سیستم غیر ادرنرژیک غیر کولنیرژیک با واسطه NO می‌باشد که فعالیت آن سبب انبساط عروق و افزایش جریان خون در شریان‌های می‌شود [۴].

اسچهر و همکاران<sup>۵۸</sup> (۱۹۹۷) در کالج پزشکی نیویورک مقاله‌ای را با عنوان «تولید NO و بیان ژن NOS برای تنظیم سیستم عروقی در هنگام ورزش» ارائه کردند. NO بعنوان یک گشاد کننده عروق در وضعیت‌های فیزیولوژیک نرمال از اندوتلیوم عروق تولید می‌شود که تحریکات اولیه برای تولید آن نیروی اصطکاک در اثر جریان خون در عروق است. در طی ورزش یک افزایش برون ده قلبی و توزیع مجدد جریان خون برای افزایش جریان خون در عضله اسکلتی و در گردش خون قلبی وجود دارد. این سازگاری‌ها افزایش دسترسی اکسیژن و تولید انرژی هوازی را فراهم می‌کند و لذا امکان ادامه تمرین وجود دارد. NO ممکن است در تنظیم حجم عروق در عضله قلبی و اسکلتی با افزایش قطر عروق دخالت داشته باشد به علاوه تولید NO در اندوتلیوم مویرگ‌ها ممکن است مصرف اکسیژن در میتوکندری را تنظیم کند بلاخره تمرینات ورزشی ممکن است تغییر بیان ژن برای آنزیم NOS را سبب شود احتمالاً بخش از سازگاری عروق بعد از تمرینات ورزشی هوازی باشد [۱۳۷].

جان اسدوتر و همکاران<sup>۵۹</sup> (۱۹۹۸) نقش تمرینات حاد و آمادگی جسمانی را در تنظیم تشکیل NO در بدن مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق نیترات پلازما بعنوان یک محصول نهایی، عمده و پایدار که حاصل متابولیسم NO می‌باشد مورد اندازه گیری قرار گرفت. افراد غیرسیگاری و سالم بطور داوطلب در این تحقیق شرکت کردند که گروه بندی انجام شده به شرح زیر می‌باشد. در این گروه ۲ دسته شرکت داشتند: (a) ۱۲ نفر ورزشکار (b) ۹ نفر غیر ورزشکار بعنوان گروه کنترل ۲-۱۵، نفر غیر ورزشکار ۳-۱۲، نفر با ظرفیت‌های فیزیکی مختلف نتایج نشان داد که نیترات پلازما قبل از تمرین در گروه ورزشکار بیشتر از گروه غیر ورزشکار (کنترل) به ترتیب  $(y \text{ M/L}) 45 \pm 2$  و  $(y \text{ M/L}) 34 \pm 2$  بود. ظرفیت فیزیکی این افراد به کمک چرخ کارسنج تعیین شده بطوریکه بلافاصله پس از دو ساعت فعالیت در گروه ورزشکار  $(y \text{ M/L}) 56 \pm 2$  و در گروه غیر ورزشکار  $(y \text{ M/L}) 37 \pm 2$  را نشان داد. مشاهده ارتباط مستقیم بین فعالیت بدنی و شکل گیری NO در گروه ورزشکار ممکن است به توضیح چگونگی ارتباط مثبت تولید NO به دنبال فعالیت فیزیکی منظم کمک کند. به عبارت دیگر با توجه به نقش NO بر سیستم قلبی - عروقی، شاید بتوان مفید بودن اثرات ورزشی بر روی سلامت سیستم قلبی عروقی را توجیه کرد. در این تحقیق نیترات بروش کروماتوگرافی گازی - اسپکتروسکوپی جرمی اندازه گیری شده است [۷۳].

مدلی و همکاران<sup>۶۰</sup> (۱۹۹۸) به بررسی تغییرات NO به روی بازیکنان فوتبال آمریکایی پرداختند این محققین از مولکولی NO بعنوان یک پیامبر داخلی و بین سلولی که بشکل رادیکال آزاد عمل می‌کند و در فیزیولوژی ورزش اهمیت دارد نام بردند و با این فرضیه که غلظت سرمی NO بدنبال تمرین‌های شدید در افرادی که دچار گرفتگی عضلاتی عمومی شده اند تغییر می‌کند این بررسی را انجام داده اند. در این بررسی علاوه بر NO برخی دیگر از شاخص‌های بیوشیمیایی مورد اندازه گیری قرار گرفت. این بازیکنان در یک اردوی تدارکاتی مورد بررسی قرار گرفتند. عمده ترین یافته این تحقیق عبارت است از افزایش حدود ۳۰۰ درصد در غلظت نیتريت سرمی در بازیکنان بطوریکه نیاز به تزریق محلول سالین بطور داخل رگی پیدا کرده بودند. تزریق به دلیل تعریق و دهیدراتاسیون انجام شده است) و همچنین ارتباطی بین افزایش نیتريت و سایر شاخص‌های

<sup>58</sup> Shen, et al

<sup>59</sup> Jonsdottir et al

<sup>60</sup> Maddali, et al.

بیوشیمیایی وجود نداشت. فرضیه سنتز مقدار زیادی NO در بازیکنان فوتبال حرفه ای بعد از تمرینات شدید همراه با گرفتگی شدید عضلانی توسط یافته‌های فوق قابل دفاع می‌باشد اگرچه با این بررسی نمی‌توان تعیین کرد که آیا افزایش NO ناشی از ورزش است یا گرفتگی و یا هر دو، زیرا نیتريت در بازیکنانی که گرفتگی عضلانی نداشتند اندازه گیری نشده است. در این تحقیق نیتريت بروش فلورومتري اندازه گیری شده است [۱۰۶].

در تحقیق دیگر که توسط نامنی و همکاران (۱۳۸۳) انجام شد نقش نیتريك اکساید را به عنوان یک نوروترانسمیتر که در بسیاری از فرایندهای بیولوژیک ایفاد نقش می‌کند مورد توجه قرار دادند، البته تاکنون عملکردهای متفاوتی بدان داده شده است و در این تحقیق بررسی غلظت NO در موش‌های صحرایی ماده بررسی شد. در این مطالعه از ۴۰ موش صحرایی استفاده شد. نتایج تحقیق نشان داد که میزان اضطراب در طول سیکل جنسی این حیوانات تحت تاثیر هورمون‌های استروئیدی آندوژن متغییر بوده و یکی از مکانیسم‌های عمده براین تغییرات نیتريك اکساید است. مقالات آزمایشگاهی نشان داد که غلظت کم نیتريك اکساید تحرک اسپرم موش و گوسفند و انسان را افزایش می‌دهد [۱۱۲].

در تحقیق دیگر که توسط خسروی و همکاران (۱۳۸۳) انجام شد، به بررسی اثر یک برنامه تمرین استقامتی بر مقدار نیتريك اکساید پلاسمایی و میزان تغییرات آن با دریافت مکمل ال-آرژینین در موش صحرایی پرداخته شد. بدین منظور، ۴۰ موش آزمایشگاهی نر از نژاد "ویستار" در چهار گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه‌های تحقیق عبارتند از: ۱. گروه تمرین ۲. گروه تمرین + مکمل ال-آرژینین ۳. گروه مکمل ال-آرژینین و ۴. گروه کنترل، گروه‌های ۱ و ۲ به مدت نه هفته و پنج روز در هفته به طور متوسط ۳۵ دقیقه، روی دستگاه نوارگردان به تمرین پرداختند و گروه‌های ۳ و ۴ بدون تمرین بودند. میزان دریافت مکمل ال-آرژینین در گروه‌های ۲ و ۳ (بر اساس ۵ گرم در هر کیلوگرم بدن) محاسبه و به صورت محلول در آب به موش‌ها داده شد. متغیرهایی که در این تحقیق مورد اندازه گیری قرار گرفتند، شامل: نیتريك اکساید (NO)، آنزیم آرژیناز و آنزیم کراتین کیناز تام بود. ارزیابی مقدار NO گروه تمرین در سه مرحله، بلافاصله پس از قطع تمرین و در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از آن، به منظور بررسی ماندگاری NO انجام گرفت. در بقیه گروه‌ها پس از قطع تمرین، نمونه‌های خونی برای ارزیابی متغیرهای تحقیق جمع آوری شدند. نتایج تحقیق نشان دادند که مقدار NO در گروه‌های تمرین، تمرین + مکمل ال-آرژینین و آرژینین افزایش معناداری داشته است. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد، تفاوت معناداری بین میانگین‌های NO بلافاصله پس از قطع تمرین و در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از آن وجود دارد که نشانه کاهش مقدار NO پس از قطع تمرین است. همچنان دیده شده است که میانگین مقدار NO با وجود کاهش آن در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از قطع تمرین در گروه تمرین، همچنان از گروه کنترل بالاتر بوده است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، افزودن مکمل ال-آرژینین به رژیم غذایی ورزشکاران استقامتی همراه با تمرین، آثار مثبتی بر عملکرد آنها دارد. یافته‌های یک تحقیق نشان داد: تداوم در اجرای حرکات ورزشی سبب افزایش مقدار نیتريك اکساید می‌شود که این امر برای فعالیت‌های عضلانی ورزشکاران مفید است [۸۲].

نتایج تحقیقات دادکان و همکاران (۱۳۸۱) که به بررسی " اثر هشت هفته تمرینات فوتبال بر غلظت متابولیت‌های نیتريك اکساید (NO) در بازیکنان فوتبال دسته اول دانشگاه‌های کشور " پرداختند، بیانگر آن است که اگر چه فشار ناشی از تمرین موجب تغییرات نیتريك اکساید (NO) و کراتین کیناز (CK) می‌شود، ولی تحقق سازگاری و ورزشی موجب کنترل بهینه این تغییرات شده و این امر به عنوان شاخص فیزیولوژیک در ورزشی فوتبال‌یست‌ها محسوب می‌شود و می‌تواند پیامدهای مثبتی از نظر سلامت قلب و عروق به همراه داشته باشد. در تحقیقی که بر اساس آن ۱۵ بازیکن در یک اردوی هشت هفته ای به انجام تمرین پرداختند، پس از نمونه گیری از خون آنها، اندازه گیری نیتريك اکساید به روش رنگ سنجی و کراتین کیناز

تام به روش آنزیمی انجام شد. یافته‌های این تحقیق نشان داد که تغییرات "کراتین کیناز تام" تقریباً تا هفته پنجم (اواسط دوره) سیر صعودی و پس از آن (اواخر دوره) سیر نزولی داشته است، این تغییرات با شدت تمرینات انجام شده هماهنگی دارد. با توجه به نتایج به دست آمده، به نظر می‌رسد که افزایش نیتریک اکساید به اندازه ای که در این بررسی نشان داده شده است بر روی فعالیت‌های عضلانی تاثیر منفی نداشته است. این مقدار افزایش نیتریک اکساید NO می‌تواند مفید باشد، زیرا اثرات وازودیلاسیون NO برای تدارک خون عضلات در حال تمرین مهم است و شاید همین امر موجب می‌شود که علیرغم تمرینات سنگین، فوتبالیست‌ها با گرفتگی عضلات مواجه نمی‌شوند. این نتایج در ادامه می‌افزاید: به نظر می‌رسد مقدار حجم عضلانی که در هر ورزش مورد استفاده قرار می‌گیرد، همچنین مدت زمانی که فعالیت‌های ورزشی انجام می‌شود، در میان رشته‌های مختلف متفاوت است، لذا باید به درگیر شدن مکانیسم‌های مختلفی بسته به شدت و مدت تمرینات توجه شود [۳۳].

### روش تحقیق

در تحقیق حاضر از ۲۴ موش نر ویستار ۲۰ ماهه تحت عنوان گروه کنترل (بدون تمرین استقامتی، بدون مهارکننده نیتریک اکساید)، گروه تمرین (تمرین استقامتی، بدون مهارکننده نیتریک اکساید)، گروه دریافت کننده نیتریک اکساید بدون تمرین استقامتی و گروه ترکیبی (تمرین استقامتی و مهارکننده نیتریک اکساید) استفاده شد. با توجه به تعداد گروه‌های آزمودنی و از آنجایی که آزمودنی‌ها در آزمایشگاه به لحاظ بسیاری از متغیرها تحت کنترل بودند، از این روش تحقیق از نوع تجربی بود.

### دوره و زمان بندی تمرینی

تمرین ورزشی چهار روز بعد از شروع مکمل دهی به مدت هشت هفته، هفته‌ای ۵ جلسه بر روی تردمیل انجام شد. موش‌ها در گروه تمرین به منظور آشنا سازی با تردمیل یک هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۵ روز ورزش کردند. از هفته دوم مرحله اضافه بار به مدت سه هفته تا پایان هفته چهارم اعمال شد. مرحله اضافه بار بدین گونه بود که در هر روز تمرینی ۳ دقیقه به زمان فعالیت و یک متر بر دقیقه به بر سرعت تردمیل افزوده می‌شد، تا اینکه در پایان هفته چهارم سرعت تردمیل به ۲۸ متر بر دقیقه و به مدت ۶۰ دقیقه فعالیت رسید. از هفته چهارم تا هشتم به مدت سه هفته مرحله تثبیت با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه و به مدت یک ساعت ادامه یافت.

### جدول ۲. پروتکل تمرینی

مراحل تمرین	هفته	زمان فعالیت (دقیقه)	سرعت تردمیل (متر در دقیقه)
آشنایی	اول	۱۰-۱۵	۱۰
اضافه بار	دوم	۳۰-۱۵	۱۷-۱۲
	سوم	۴۵-۳۰	۲۳-۱۷
	چهارم	۶۰-۴۵	۲۸-۲۳
تثبیت	پنجم تا پایان	۶۰	۲۸



شکل ۱. تمرین موش بر روی تردمیل



شکل ۲. طرح تجربی تحقیق

#### مهارکننده نیتریک اکساید

N G نیترو- L- آرژنین متیل استر ( L-NAME ) به صورت محلول با آب آشامیدنی به مقدار ۰/۷۵ میلی گرم/ میلی لیتر (معادل ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موشها در روز) دریافت کردند. همچنین برای اندازه گیری میزان کل مصرف L-NAME و آب مصرفی در هر گروه میزان مصرف آب اندازه گیری شد.

#### جداسازی بافت چربی و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه فعالیت استقامتی نمونه گیری انجام شد. موشها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلوزین (۵,۳ g/kg) بیهوش و به منظور خون گیری از محفظه خارج و به روی میز جراحی انتقال داده شدند. پس از جمع آوری داده های خام، از آمار توصیفی برای دسته بندی و تعیین شاخص های پراکندگی استفاده شد. از آزمون کلموگروف اسمیرنوف برای تعیین نرمال بودن داده ها استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی



برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده گردید. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ۱۶ انجام شد و سطح معناداری آزمون‌ها  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### بحث و نتیجه گیری

جمعیت سالمندان در ایران و جهان رو به افزایش است. در سال ۲۰۰۹ تخمین زده شد که بیش از پنج میلیون نفر (۷/۲۵ درصد کل جمعیت) از ایرانیان در سنین سالمندی به سر می‌برند و طی چهل سال آینده جمعیت سالمندان ایران به بیش از ۲۶ میلیون نفر بالغ خواهد شد. امروزه با توجه به پیشرفت‌های فناوری و پزشکی طول عمر افراد افزایش یافته است که سبب افزایش میانگین سنی جامعه منجر می‌گردد. این امر به مسأله اساسی در سلامت جامعه تبدیل شده است. چرا که مراقبت از سالمندان هزینه‌های خاصی داشته و بار بیماری را در کل جامعه افزایش می‌دهد (فخرزاده، ۲۰۱۲) در سالمندی ترشح بعضی از هورمون در بدن دچار تغییر می‌شود و همین امر سبب بروز برخی از خطرات و به دنبال آن بروز بیماری‌های می‌شود، که می‌توان از آن جمله به کاهش تولید و ترشح هورمون اپلین و کاهش نیتریک اکسید [۱۵] اشاره کرد که ممکن است با بیماری‌هایی چون چاقی، دیابت، افزایش فشار خون و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط باشد [۶]. طی دهه اخیر، شمار رو به رشدی از هورمون‌های مشتق از آدیپوسیت یا آدیپوکین‌ها شامل لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و لیپوکالین شناسایی شده‌اند [۸۱]. این آدیپوکین‌ها، در تنظیمات فیزیولوژیک ذخیره چربی، متابولیسم و رفتار تغذیه‌ای و همچنین در اختلالات مرتبط به چاقی شامل دیابت نوع ۲ و فشار خون بالا نقش دارند [۷۹] که در میان آنها یک پپتید به نام اپلین وجود دارد [۱۴۲]. مطالعات نشان داده‌اند بین فعالیت اپلین و سوخت و ساز انرژی و هموستاز گلوکز ارتباط وجود دارد [۳۹]. اخیراً گزارش شده که اپلین با مقاومت انسولین در ارتباط است سطح اپلین سرمی با تغییر در سطح انسولین در خون تغییر می‌کند [۱۳؛ ۵۷]. تاکنون تحقیقات گوناگونی در زمینه تأثیرات جداگانه فعالیت ورزشی بر شاخص‌های مختلف بدن انجام شده است. بیشتر بررسی‌های گذشته که حتی تاثیر فعالیت ورزشی بر تغییرات اپلین را مورد بررسی قرار داده است از آزمودنی‌های موش‌های غیر ورزشکار استفاده شده است. ولی در خصوص تغییرات اپلین با در نظر گرفتن اینکه تحقیقات اندکی در زمینه تاثیر تمرین استقامتی بر نمونه سالمند صورت گرفته انجام نشده است. پژوهش حاضر نشان داده است اجرای تمرین استقامتی منظم و مهارکننده نیتریک اکساید، باعث افزایش اپلین پلاسمایی و کاهش مقاومت به انسولین شده است. در نتیجه می‌توان گفت تمرین استقامتی منظم از طریق افزایش اپلین منجر افزایش برداشت خونی و مصرف گلوکز در سطح سلول‌ها به ویژه در سلول‌های عضلانی و چربی می‌شود همچنین اپلین از طریق مسیر NO قند خون محیطی را کنترل و بهبود می‌بخشد.

## منابع

1. Ahima, Rexford S, & Flier, Jeffery S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11 (8), 327-332.
2. Arab, & Hosseinzadeh. (2004). Nitric oxide as mediator of non -adenergic non-cholinergic system in sheep coronary arteries. *Journal of Veterinary Research*, 59 (2).
3. Banerjee, Alok K, Mandal, Amritlal, Chanda, Dipanjan, & Chakraborti, Sajal. (2003). Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and cellular biochemistry*, 253 (1-2), 307-312.
4. Barbul, Adrian. (1986). Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 10 (2), 227-238.
5. Beltowski, Jerzy. (2006). Apelin and visfatin: unique. *Medical Science Monitor*, 12 (6), RA112-RA119.
6. Boucher, Jérémie, Masri, Bernard, Daviaud, Danièle, Gesta, Stéphane, Guigné, Charlotte, Mazzucotelli, Anne, . . . Carpené, Christian. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146 (4), 1764-1771.
7. Boucher, JL, Moali, C, & Tenu, JP. (1999). Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 55 (8-9), 1015-1028.
8. Brandes, Ralf P, Fleming, Ingrid, & Busse, Rudi. (2005). Endothelial aging. *Cardiovascular research*, 66 (2), 286-294.
9. Brown, Guy C, & Cooper, Chris E. (1994). Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase. *FEBS letters*, 356 (2), 295-298.
10. Brown, Jonathan B, Pedula, Kathryn L, & Bakst, Alan W. (1999). The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*, 159 (16), 1873-1880.
11. BURSTEIN, RUTH, EPSTEIN, YORAM, SHAPIRO, YAIR, CHARUZI, ILAN, & KARNIELI, EDDI. (1990). Effect of an acute bout of exercise on glucose disposal in human obesity. *Insulin*, 7, 20.
12. Caro, José F, Dohm, Lynis G, Pories, Walter J, & Sinha, Madhur K. (1989). Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes/metabolism reviews*, 5 (8), 665-689.
13. Castan-Laurell, Isabelle, Dray, Cédric, Attané, Camille, Duparc, Thibaut, Knauf, Claude, & Valet, Philippe. (2011). Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*, 40 (1), 1-9.
14. Castan-Laurell, Isabelle, Vítková, Michaela, Daviaud, Danièle, Dray, Cédric, Kováčiková, Michaela, Kovacova, Zuzana, . . . Valet, Philippe. (2008). Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *European Journal of Endocrinology*, 158 (6), 905-910.
15. Chang, Annette M, & Halter, Jeffrey B. (2003). Aging and insulin secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284 (1), E7-E12.
16. Charles, Christopher J. (2007). Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*, 5 (1), 1-10.

17. Chen, Mary M, Ashley, Euan A, Deng, David XF, Tsalenko, Anya, Deng, Alicia, Tabibiazar, Raymond, . . . King, Jennifer Y. (2003). Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation*, 108 (12), 1432-1439.
18. Cho, Han, Mu, James, Kim, Jason K, Thorvaldsen, Joanne L, Chu, Qingwei, Crenshaw, E Bryan, . . . Birnbaum, Morris J. (2001). Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB $\beta$ ). *Science*, 292 (5522), 1728-1731.
19. Chong, Kwok Shiong, Gardner, Roy S, Morton, James J, Ashley, Euan A, & McDonagh, Theresa A. (2006). Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 8 (4), 355-360.
20. Dadkan, Yaghmai, Gaini, & Moghadam, Shateri. (2004). Effect of eight weeks of soccer training on the concentration of nitric oxide metabolites in football players of the first batch universities (persian article). *Research in Medicine*, 26.
21. Das, Undurti N. (2004). Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition*, 20 (3), 323-326.
22. De Falco, Maria, De Luca, Luca, Onori, Nicoletta, Cavallotti, Ivan, Artigiano, Francesca, Esposito, Vincenzo, . . . De Luca, Antonio. (2001). Apelin expression in normal human tissues. *In vivo (Athens, Greece)*, 16 (5), 333-336.
23. DeFronzo, RA, Simonson, D, & Ferrannini, E. (1982). Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 23 (4), 313-319.
24. Dominiczak, Anna F, & Bohr, David F. (1995). Nitric oxide and its putative role in hypertension. *Hypertension*, 25 (6), 1202-1211.
25. Dray, Cédric, Debard, Cyrille, Jager, Jennifer, Disse, Emmanuel, Daviaud, Danièle, Martin, Pascal, . . . Bost, Frédéric. (2010). Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298 (6), E1161-E1169.
26. Engberg, S, Glümer, C, Witte, Daniel Rinse, Jørgensen, Torben, & Borch-Johnsen, Knut. (2010). Differential relationship between physical activity and progression to diabetes by glucose tolerance status: the Inter99 Study. *Diabetologia*, 53 (1), 70-78.
27. Epstein, Franklin H, Atkinson, Mark A, & Maclaren, Noel K. (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 331 (21), 1428-1436.
28. Erdem, G, Dogru, T, Tasci, I, Sonmez, A, & Tapan, S. (2008). Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 116 (05), 289-292.
29. Esteghamati, Alireza, Abbasi, Mehrshad, Nakhjavani, Manouchehr, Yousefizadeh, Abbas, Basa, Amelita P, & Afshar, Hamid. (2006). Prevalence of diabetes and other cardiovascular risk factors in an Iranian population with acute coronary syndrome. *Cardiovascular diabetology*, 5 (1), 15.
30. Esteve, Eduardo, Ricart, Wifredo, & Fernández-Real, José Manuel. (2009). Adipocytokines and Insulin Resistance The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes care*, 32 (suppl 2), S362-S367.
31. Fakhrzadeh, H, & Sharifi, F. (2012). Cardiovascular diseases in the elderly. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 14 (3), 1-9.

32. Ferlito, S. (2000). Physiological, metabolic, neuroendocrine and pharmacological regulation of nitric oxide in humans. *Minerva cardioangiologica*, 48 (6), 169-176.
33. Földes, Gábor, Horkay, Ferenc, Szokodi, István, Vuolteenaho, Olli, Ilves, Mika, Lindstedt, Ken A, . . . Skoumal, Réka. (2003). Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and biophysical research communications*, 308 (3), 480-485.
34. Friedman, Jacob E, Sherman, William M, Reed, Michael J, Eiton, Charles W, & Dohm, G Lynis. (1990). Exercise training increases glucose transporter protein GLUT-4 in skeletal muscle of obese Zucker (< i> fa/fa</i>) rats. *FEBS letters*, 268 (1), 13-16.
35. Gholamhossein, Khodaii. (2012). *Aging and Health*. (Hamsaye Aftab).
36. Glassford, Alexander J, Yue, Patrick, Sheikh, Ahmad Y, Chun, Hyung J, Zarafshar, Shirin, Chan, Denise A, . . . Tsao, Philip S. (2007). HIF-1 regulates hypoxia-and insulin-induced expression of apelin in adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293 (6), E1590-E1596.
37. Gleeson, Michael. (2007). Immune function in sport and exercise. *Journal of applied physiology*, 103 (2), 693-699.
38. Goodwin, Matthew L. (2010). Blood glucose regulation during prolonged, submaximal, continuous exercise: a guide for clinicians. *Journal of diabetes science and technology*, 4 (3), 694-705.
39. Hackney, Anthony C, & Viru, Atko. (2008). Research methodology: endocrinologic measurements in exercise science and sports medicine. *Journal of athletic training*, 43 (6), 631.
40. Hanna, Ibrahim R, & Wenger, Nanette K. (2005). Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients. *American family physician*, 71 (12), 2289-2296.
41. Hashimoto, Tatsuo, Kihara, Minoru, Ishida, Junji, Imai, Nozomi, Yoshida, Shin-ichiro, Toya, Yoshiyuki, . . . Umemura, Satoshi. (2006). Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26 (6), 1267-1272.
42. Heinonen, MV, Purhonen, AK, Miettinen, P, Pääkkönen, M, Pirinen, E, Alhava, E, . . . Herzig, KH. (2005). Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory peptides*, 130 (1), 7-13.
43. Horton, Edward S. (1986). Exercise and physical training: effects on insulin sensitivity and glucose metabolism. *Diabetes/metabolism reviews*, 2 (1-2), 1-17.
44. Hu, Frank B, Manson, JoAnn E, Stampfer, Meir J, Colditz, Graham, Liu, Simin, Solomon, Caren G, & Willett, Walter C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England Journal of Medicine*, 345 (11), 790-797.
45. Hübinger, A, Franzen, A, & Gries, FA. (1987). Hormonal and metabolic response to physical exercise in hyperinsulinemic and non-hyperinsulinemic type 2 diabetics. *Diabetes research (Edinburgh, Scotland)*, 4 (2), 57-61.
46. Ingelsson, Erik, Ärnlöv, Johan, Lind, Lars, & Sundström, Johan. (2006). Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*, 92 (10), 1409-1413.
47. Izadi, Mojtaba, Zarifian, Asghar, Eghdami, Anoosh, Khorshidi, Davood, & Doeli, Hossein. (2012). Relationship between cardiovascular risk factors and blood adiponectin in diabetic males. *ISMJ*, 15 (2), 101-108.

48. Jonsdottir, Ingibjörg H, Jungersten, L, Johansson, C, Wennmalm, A, Thoren, P, & Hoffman, P. (1998). Increase in nitric oxide formation after chronic voluntary exercise in spontaneously hypertensive rats. *Acta physiologica scandinavica*, 162 (2), 149-154.
49. Kadoglou, Nikolaos PE, Tsanikidis, Hercules, Kapelouzou, Alkistis, Vrabas, Ioannis, Vitta, Ioulia, Karayannacos, Panayotis E, . . . Sailer, Nikolaos. (2010). Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 59 (3), 373-379.
50. Kershaw, Erin E, & Flier, Jeffrey S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (6), 2548-2556.
51. Khosravi, Niko, Gharakhanlou, Reza, Gaini, Abasali, & Yaghmai, Bahram. (2004). Effects of an endurance training program on plasma levels of nitric oxide and its changes el - Argenin supplementation in white rats. *Olympic*, 12, 99-111.
52. Kiechle, Frederick L, & Malinski, Tadeusz. (1993). Nitric oxide. *Biochemistry, pathophysiology, and detection. American journal of clinical pathology*, 100 (5), 567-575.
53. Kriska, Andrea M, Blair, Steven N, & Pereira, Mark A. (1994). The potential role of physical activity in the prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus: the epidemiological evidence. *Exercise and sport sciences reviews*, 22 (1), 121-144.
54. Krist, Joanna, Wieder, Katharina, Klötting, Nora, Oberbach, Andreas, Kralisch, Susan, Wiesner, Tobias, . . . Shang, Edward. (2013). Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obesity facts*, 6 (1), 57-69.
55. Kröncke, Klaus-D, Fehsel, Karin, & Kolb-Bachofen, Victoria. (1997). Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection—how, why, when, and where? *Nitric Oxide*, 1 (2), 107-120.
56. Lewis, Tamara V, Dart, Anthony M, Chin-Dusting, Jaye PF, & Kingwell, Bronwyn A. (1999). Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19 (11), 2782-2787.
57. Lowenstein, Charles J, & Snyder, Solomon H. (1992). Nitric oxide, a novel biologic messenger. *Cell*, 70 (5), 705-707.
58. MacMicking, John, Xie, Qiao-wen, & Nathan, Carl. (1997). Nitric oxide and macrophage function. *Annual review of immunology*, 15 (1), 323-350.
59. Maddali, Sirish, Rodeo, Scott A, Barnes, Ronnie, Warren, Russell F, & Murrell, George AC. (1998). Postexercise increase in nitric oxide in football players with muscle cramps. *The American journal of sports medicine*, 26 (6), 820-824.
60. Maenhaut, Nele, & Van de Voorde, Johan. (2011). Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC medicine*, 9 (1), 25.
61. Mahmoody, Seeyed Ali Akbar, Gharakhanlou, Reza, Roshan, Valiollah Dabidi, & Hedayati, Mehdi. (2013). Individual and Concomitant Effects of Cardioprotective Programs on Cardiac Apelinergic System and Oxidative State in &boxur;-NAME-Induced Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 35 (1), 20-27.
62. Marletta, Michael A. (1993). Nitric oxide synthase structure and mechanism: ASBMB.
63. Mayfield, Jennifer. (1998). Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *American family physician*, 58 (6), 1355-1362, 1369-1370.

64. O'Carroll, Anne-Marie, Selby, Tina L, Palkovits, Miklos, & Lolait, Stephen J. (2000). Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1492 (1), 72-80.
65. Ozkara, Adem, Turgut, Faruk, Kanbay, Mehmet, Selcoki, Yusuf, & Akcay, Ali. (2008). Population-based cardiovascular risk factors in the elderly in Turkey: a cross-sectional survey. *Central European Journal of Medicine*, 3 (2), 173-178.
66. Perseghin, Gianluca, Price, Thomas B, Petersen, Kitt Falk, Roden, Michael, Cline, Gary W, Gerow, Karynn, . . . Shulman, Gerald I. (1996). Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *New England Journal of Medicine*, 335 (18), 1357-1362.
67. Şenol, Mehmet Güney, Terekeci, Hakan M, İpçioğlu, Osman, Çağıltay, Eylem, Toğrol, Erdem, Özdağ, Fatih, . . . Saraçoğlu, Mehmet. (2009). Plasma apelin levels in diabetic patients with and without neuropathy. *Central European journal of medicine*, 4 (2), 241-244.
68. Sigal, Ronald J, Kenny, Glen P, Wasserman, David H, Castaneda-Sceppa, Carmen, & White, Russell D. (2006). Physical activity/exercise and Type 2 diabetes A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 29 (6), 1433-1438.
69. Singh, B, Arora, S, Goswami, B, & Mallika, V. (2009). Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 3 (4), 240-254.
70. Stuehr, Dennis J. (1997). Structure-function aspects in the nitric oxide synthases. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 37 (1), 339-359.
71. Suh, Sang-Hoon, Paik, Il-Young, & Jacobs, K. (2007). Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged. *Mol Cells*, 23, 272-279.
72. Szokodi, István, Tavi, Pasi, Földes, Gábor, Voutilainen-Myllylä, Sari, Ilves, Mika, Tokola, Heikki, . . . Tóth, Miklós. (2002). Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circulation research*, 91 (5), 434-440.
73. Taheri, Shahrhad, Murphy, Kevin, Cohen, Mark, Sujkovic, Elizabeth, Kennedy, Adam, Dhillon, Waljit, . . . Bloom, Stephen. (2002). The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 291 (5), 1208-1212.
74. Wei, Li, Hou, Xinghua, & Tatemoto, Kazuhiko. (2005). Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regulatory peptides*, 132 (1), 27-32.
75. Wozniak, Susan E, Gee, Laura L, Wachtel, Mitchell S, & Frezza, Eldo E. (2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Digestive diseases and sciences*, 54 (9), 1847-1856.
76. Zhang, Yu, Shen, Chunfang, Li, Xuesong, Ren, Guoguang, Fan, Xiaofang, Ren, Fengdong, . . . Yang, Jialin. (2009). Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care*, 32 (12), e150-e150.
77. Zierath, JR, Krook, A, & Wallberg-Henriksson, H. (2000). Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 43 (7), 821-835.