

اثر هشت هفته تمرین استقامتی توام با مهار کننده نیتریک اکساید سنتاز بر آپلین بافت عضله قلبی و گلوکز پلاسما در موش‌های نر پیر

* آسیه عباسی دلویی: استادیار، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران (نویسنده مسئول).
abbasi.dalooi@gmail.com

احمد عبدی: استادیار، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران. a.abdi58@gmail.com

فاطمه فانی: کارشناس ارشد، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران. fatemeh.fani@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱/۲۹

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: هدف از اجرای این پژوهش بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی توام با مهار کننده نیتریک اکساید سنتاز بر آپلین بافت عضله قلبی و گلوکز پلاسما در موش‌های نر پیر بود.

روش کار: به همین منظور ۲۴ سر موش صحرایی نر با نژاد ویستار ۲۰ ماهه از انستیتو رازی خریداری و به مرکز تحقیقات منتقل شدند که به صورت تصادفی به ۴ گروه کنترل، تمرین، مهارکننده و تمرین-مهارکننده تقسیم شدند. دوره تمرینی به مدت ۸ هفته اجرا شد که هر هفته ۵ روز و شدت تمرین ۸۰-۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود. تمامی موش‌ها ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و بعد از ۲۴ ساعت ناشتایی کشته و نمونه‌های بافت قلب جمع‌آوری گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی در سطح معناداری $p < 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد بین آپلین بافت عضله قلبی گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p = 0.003$). با وجود این، نتایج نشان داد بین سطوح گلوکز گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($p = 0.157$).

نتیجه‌گیری: این احتمال وجود دارد که ترکیبی از تمرین استقامتی و مهار کننده نیتریک اکساید، سطوح آپلین بافت عضله قلبی را تغییر دهد.

کلیدواژه‌ها: تمرین استقامتی، مهار کننده نیتریک اکساید، آپلین بافت عضله قلب، گلوکز، موش‌های نر پیر

مقدمه

میتوکندری‌ها است. افزایش سن با روند کاهش توده عضلانی و افزایش توده چربی و چاقی همراه است که مهم‌ترین مشکل سلامتی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه می‌باشد و می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف از جمله خطر حمله قلبی، آرتروز، دیابت نوع ۲، سکته مغزی، فشار خون بالا و سایر بیماری‌ها را افزایش دهد (۲). در دهه گذشته بسیاری از مطالعات وجود شمار زیادی از فاکتورهای ترشحی مشتق از سلول‌های چربی (آدیپوکاین‌ها) را نشان دادند که در کنترل هموستاز انرژی و متابولیسم گلوکز نقش دارند (۳).

آپلین یکی از آدیپوکاین‌هایی است که در نوروهای مرکزی و بافت‌های محیطی همراه با گیرنده خود بیان می‌شود (۴ و ۵). این آدیپوکاین

روند افزایش سن و پیری به دلیل همزمانی کم تحرکی و افزایش رسوب چربی احشایی شکمی و کاهش توده عضلانی، زنان و مردان سالخورده را بیشتر در معرض ابتلا به سندرم متابولیک قرار می‌دهد. سندرم متابولیکی وضعیتی به صورت اضافه وزن، مقاومت انسولینی، فشار خون بالا، سوخت و ساز ناقص چربی‌ها و توزیع نامناسب چربی بدن تعریف می‌شود. افراد با سندرم متابولیک در معرض خطرات بیشتری برای ابتلا به دیابت نوع ۲ هستند و در خطر مرگ و میر بالای ناشی از مشکلات قلبی عروقی هستند (۱). همچنین، سالمندی با اختلال در مصرف سوپسترا و مقاومت به انسولین همراه است که ناشی از شیوه زندگی بی‌تحرک و افزایش چربی بدن به دلیل اختلال در عملکرد

هشدار دهنده بیماری‌ها، فرآیندهای متابولیکی و عملکردهای دستگاه‌های مختلف بدن، محدود بودن تعداد تحقیقات و نتایج متناقض تحقیقات انجام شده در این زمینه، تحقیق حاضر به دنبال پاسخ به این سوال است که هشت هفته تمرین استقامتی توام با مهار کننده نیتریک اکساید سنتاز بر آپلین بافت عضله قلبی و گلوکز پلاسما در موش‌های نر پیر چه تاثیری دارد؟

روش کار

آزمودنی‌ها: در این پژوهش ۲۴ سر موش صحرایی نر با نژاد ویستار ۲۰ ماهه از انستیتو رازی خریداری و به مرکز تحقیقات منتقل شد. حیوانات پس از ورود به محیط تحقیق و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان، به صورت تصادفی به ۴ گروه اصلی کنترل، تمرین، مهارکننده N G نیترو-L- آرژنین متیل استر (L-NAME) و تمرین-مهارکننده L-NAME تقسیم شدند. حیوانات مورد آزمایش در این تحقیق در طی دوره آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوارگردان و همچنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های ۶ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف با ابعاد ۱۵ × ۱۵ × ۳۰ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد و در دمای محیطی با $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا 55 ± 4 درصد نگهداری شدند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام پارس بود. در تمام مراحل تحقیق، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس کمیته اخلاقی حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. از آنجا که موش‌های آزمایشگاهی به بیماری‌های تنفسی بسیار حساس هستند، از این رو تهویه مناسب برای جلوگیری از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات در محل نگهداری قرار داده شد.

برنامه تمرینی آزمودنی‌ها: موش‌ها در گروه تجربی به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی،

یک هورمون پپتیدی است که از ۳۶ اسیدآمینو تشکیل شده که آن هم به نوبه خود از ۷۷ اسیدآمینو (پری پروآپلین) مشتق می‌شود (۶). نشان داده شده که آپلین در سیستم قلبی-عروقی چندین اثر مطلوب و جالب توجه دارد. آپلین می‌تواند انقباض پذیری را بهبود دهد (۷ و ۸). همچنین آپلین در رگ‌زایی (آنژیوژنیک) و اتساع عروقی نقش دارد و در مقابل کم‌خونی موضعی و تزریق مجدد و همچنین افزایش فشار خون ریوی نقش حفاظتی ایفا می‌کند (۹-۱۲). با وجود این یافته‌ها، تأثیرات آپلین روی متابولیسم عضله قلبی ناشناخته باقی مانده است.

برخی تحقیقات ارتباط روشنی بین سوخت و ساز انرژی و اعمال محیطی آپلین نشان داده اند (۱۳ و ۱۴). آپلین به طور ویژه‌ای در هموستاز گلوکز درگیر است. در شرایط بالینی، مشخص شده که غلظت آپلین پلاسما با هر دو شرایط مقاومت به انسولین و شاخص توده بدن مرتبط می‌باشد (۱۵ و ۱۶). علاوه بر این، نشان داده شده که آپلین ترشح انسولین پانکراس را تنظیم می‌کند و به نوبه خود توسط انسولین افزایش می‌یابد (۱۷). در نهایت، نشان داده شده است که آپلین به طور مستقیم جذب گلوکز و حساسیت به انسولین در داخل بدن، در میوسیت اسکلتی کشت شده و در آدیپوسیت‌ها را افزایش می‌دهد (۱۴، ۱۸ و ۱۹). همچنین اثر تحریکی نیتریک اکساید بر روی مصرف و جذب گلوکز در عضله اسکلتی موش گزارش شده است (۲۰). اگرچه نشان داده شده است که نیتریک اکساید در تنظیم وزن بدن و مقاومت انسولینی دخیل می‌باشد، اثر مزمن آن بر روی بافت قلب ناشناخته باقی مانده است.

فعالیت ورزشی می‌تواند روی ترشح آدیپوکین‌ها تأثیر گذار می‌باشد (۲۱). تأثیر آپلین بر جذب گلوکز در موش مقاوم در برابر انسولین سالم و چاق را مورد بررسی قرار گرفته و بیان شده که آپلین می‌تواند هدف امیدوار کننده در مدیریت مقاومت به انسولین باشد. همچنین در چندین تحقیق به بررسی سطوح آپلین پلاسما و سرم پرداخته شده است (۲۲ و ۲۳). با توجه به اهمیت آپلین به عنوان عامل احتمالی در پیشگیری و یا

پس از برداشت بافت قلب، بافت‌های مورد نظر بلافاصله در نیتروژن مایع (دمای ۱۹۶- درجه سانتی‌گراد) منجمد شد و ضمن انتقال به آزمایشگاه در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اجرای پروتکل آزمایشگاهی مورد نظر نگهداری شدند. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام می‌رسید.

فاکتورهای مورد نظر (آپلین بافت قلب و گلوکز پلاسما) در آزمایشگاه تخصصی به وسیله کیت آپلین مدل *Cristal day biotech, made in china* و با حساسیت ۵/۹ نانوگرم بر لیتر به روش الایزا و کیت گلوکز مدل پارس آزمون (ساخت ایران) به روش فوتومتریک اندازه‌گیری شدند.

جهت تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) استفاده گردید و از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS۲۱ انجام شد و سطح معناداری آزمون‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد بین آپلین بافت قلب گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p = 0.003$) (جدول ۱). با توجه به معنی‌دار بودن نتیجه تحقیق، جهت تعیین محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی استفاده شده و نتایج نشان داد بین دو گروه کنترل و مهار کننده از یک طرف و دو گروه تمرین و مهار کننده از طرف دیگر اختلاف وجود دارد. همچنین بین دو گروه تمرین-مهار کننده با مهار کننده نیز اختلاف

اضافه بار و حفظ یا تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله‌آشنایی (هفته اول)، موش‌ها هر روز به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوار گردان ویژه جوندگان راه رفتند. در مرحله‌اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)، موش‌ها ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه راه رفتند و به تدریج در مدت ۳ هفته شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی تعیین شده برای هر گروه رسید. در مرحله حفظ یا تثبیت، هفته پنجم تا هشتم موش‌ها به مدت ۴ هفته با شدت تعیین شده ۲۸ متر بر دقیقه، معادل ۷۵-۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و به مدت ۶۰ دقیقه روی نوارگردان دویدند که در تمامی مراحل فوق شیب نوارگردان صفر درجه بود. ضمناً از مجموع زمان فعالیت، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن موش‌ها با سرعت ۷ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد.

نمونه‌گیری خون، بافت قلب و آنالیز آزمایشگاهی: موش‌ها ۷۲ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، در حالی که سیر بودند (۴ ساعت قبل از کشته شدن غذا از قفس برداشته، اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی ترکیبی از کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و سپس کشته شدند. در ابتدا خون از بطن راست با سرنگ آغشته به مایع EDTA جمع‌آوری و در لوله حاوی EDTA ریخته شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده سریعاً به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. پلاسمای جمع‌آوری شده برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. همچنین،

جدول ۱- نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به آپلین بافت قلب و گلوکز در گروه‌های مختلف

متغیر	مجموع مجذورات	درجات آزادی	میانگین مجذورات	نسبت F	سطح معناداری
آپلین بافت قلب	بین گروه‌ها	۳	۳۹۴۷۹/۳۸۳	۶/۹۰۹	* ۰/۰۰۳
	درون گروه	۱۶	۵۷۱۴/۱۷۵		
	مجموع	۱۹			
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	بین گروه‌ها	۳	۴۹۵/۰۶۷	۱/۹۸۳	۰/۱۵۷
	درون گروه	۱۶	۲۴۹/۶۶۳		
	مجموع	۱۹			

جدول ۲- نتایج آزمون توکی تغییرات آپلین بافت قلب در گروه های مختلف

گروه	گروه	اختلاف میانگین	سطح معناداری
کنترل	تمرین	۶/۲۰	۰/۹۹۹
	تمرین - LNAM	۱۳	۰/۹۹۳
	LNAM	۱۸۳/۸۰	* ۰/۰۰۷
تمرین	تمرین - LNAM	۶/۸۰	۰/۹۹۹
	LNAM	۱۷۷/۶۰	* ۰/۰۰۹
تمرین - LNAM	LNAM	۱۷۰/۸۰	* ۰/۰۱۲

محافظتی در نارسایی قلبی ایفا می‌کند (۲۷). سطوح آپلین پلاسما همچنین در بیماران با نارسایی مزمن قلبی و در بیماران با اختلال عملکرد بطن چپ بعد از بیماری ایسکمی قلبی کاهش می‌یابد. به علاوه آپلین پلاسما ۹ ماه پس از بازتوانی قلبی همراه با بهبود متقابل بطن چپ افزایش می‌یابد، کسر تزریقی بهبود یافته نیز از نقش حفاظتی آپلین در اختلال عملکرد قلبی حمایت می‌کند (۲۸). در نهایت، موش‌هایی که در آن‌ها آپلین حذف شده بود با افزایش سن، اختلال عملکردی قلب و بار قلبی بیش از حد افزایش یافته بود که نشان می‌دهد آپلین ممکن است عملکرد قلبی را در طول افزایش مداوم فشار خون حفظ کند (۲۹).

در ارتباط با اثر فعالیت ورزشی بر آپلین تحقیقات اندکی وجود دارد. در تحقیق ژانگ و همکاران نشان داده شد که پس از تمرینات شنا، در موش‌های گروه تجربی در مقایسه با موش‌های کم تحرک، آپلین در بافت‌های قلبی عروقی، در پلاسما و آئورت افزایش یافت (۳۰). اتانه و همکاران نیز در تحقیقی بیان داشتند که آپلین مصرف گلوکز را در بافت چربی انسان تحریک می‌کند (۳۱). همچنین، محبی و همکاران در تحقیقی نشان دادند سطوح آپلین پلاسما پس از هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط کاهش معناداری یافت. آن‌ها پیشنهاد کردند که تغییرات مشاهده شده در سطوح آپلین پلاسما احتمالاً به دلیل کاهش وزن و ماهیت ضدالتهابی تمرینات هوازی بوده است (۲۲). با وجود این، امینی لاری و همکاران در تحقیقی پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی افزایش معناداری در سطح پلاسمایی آپلین

وجود دارد، اما بین سایر گروه‌ها اختلاف وجود ندارد (جدول ۲). همچنین، نتایج نشان داد بین سطوح گلوکز گروه‌ها اختلاف معنی داری وجود ندارد ($p > 0.05$) (جدول ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق نشان داد که بین آپلین بافت قلب گروه‌ها اختلاف معنی داری وجود دارد. به طوری که بین دو گروه کنترل و مهار کننده از یک طرف و دو گروه تمرین و مهار کننده از طرف دیگر اختلاف وجود دارد. همچنین بین دو گروه تمرین - مهار کننده با مهار کننده نیز اختلاف وجود داشت اما بین سایر گروه‌ها اختلاف وجود نداشت. مطالعات متعددی به تاثیر آپلین در تنظیم دستگاه قلبی عروقی اشاره دارند. نشان داده شده است که آپلین موجب تحریک ضربان و انقباض قلب در حیوانات می‌شود (۲۴). با این وجود نتایج متغیری طی تزریق‌های محیطی و مرکزی آپلین روی فشار خون مشاهده شده است. تزریق محیطی آپلین موجب اتساع عروق از طریق مکانیسم وابسته به نیتریک اکساید در موش‌های صحرایی می‌شود (۲۵). در مقابل افزایش در ضربان قلب و فشار متوسط شریانی متعاقب تزریق داخل بطن مغزی آپلین مشاهده شد، در حالی که اثرات تزریق محیطی ضعیف بودند (۲۶). تحقیق جپ و همکاران نیز نشان داد که آپلین موجب اتساع عروقی وابسته به نیتریک اکساید در شریان بازویی انسان بدون هیچ اثر ظاهری بر تون وریدی، ضربان قلب یا فشار خون عمومی می‌شود. از آنجایی که آپلین آسیب قلبی ناشی ایزوپروتانول را در موش‌ها بهبود می‌بخشد، پیشنهاد شده است که آپلین نقش

حساسیت انسولینی در موش‌هایی که اپلین در آن‌ها حذف شده بود، کاهش یافت، اما می‌تواند بعد از تزریق انسولین به حالت عادی برگردد. نشان داده شده است عمل اپلین در بهبود مصرف گلوکز محیطی از طریق فعالیت مسیر پروتئین کیناز وابسته به AMP صورت می‌گیرد (۳۱). این نتایج به نقش مهم اپلین در دیابت اشاره دارد، نه فقط به عنوان یک هدف درمانی، بلکه می‌تواند به عنوان یک فاکتور و نشانه‌ای از این بیماری باشد. در تحقیق حاضر نیز بعد از هشت هفته فعالیت ورزشی استقامتی و سازگاری‌های ناشی از آن احتمالاً بافت قلب بیشتر درگیر فعالیت ورزشی شده و در نتیجه این موضوع باعث می‌شود سطوح اپلین بافت قلب تغییر یابد.

همچنین، نتایج این تحقیق نشان داد که مهارکننده نیتریک اکساید موجب تغییر سطوح اپلین بافت قلب در گروه مهارکننده نیتریک اکساید شد؛ مهارکننده نیتریک اکساید در گروه ترکیبی (تمرین+مهارکننده) در مقایسه با گروه تمرین نیز تفاوت معنی داری را در سطوح اپلین بافت قلبی ایجاد کرد که نشان دهنده تاثیر مهارکننده نیتریک اکساید می‌باشد. نتایج دوپارث و همکاران نشان داد که تزریق اپلین در موش‌های ناشتا کنترل گلوکز را از طریق مکانیسم وابسته به نیتریک اکساید بهبود می‌بخشد. این نتیجه زمانی قوت گرفت که در موش‌های با مهارکننده نیتریک اکساید (موش‌های تحت درمان تزریقی نیتروال-آرژنین متیل استر) مورد بررسی قرار گرفت. موش‌های ناشتا با درصد چربی بالا در شرایط کمبود نیتریک اکساید توسط هیپوتالاموس، پاسخ کندی را به تزریق اپلین نشان دادند. تزریق مرکزی دوز بالای اپلین در موش‌های نرمال ناشتا هاپیرانسولینمی، هاپیرگلیسمی و عدم تحمل گلوکز را تحریک می‌کند (۳۵). سوچیا و همکاران نیز در تحقیقی عنوان داشتند انسداد مزمن سنتر نیتریک اکساید بافت چربی را کاهش می‌دهد و مقاومت انسولینی را در موش‌های چاق بهبود می‌بخشد. بر پایه این اطلاعات نتیجه گرفتند که انسداد طولانی نیتریک اکساید توسط L-NAME در موش‌ها چاقی و عدم تحمل گلوکز ناشی از

و کاهش معناداری را در سطح گلوکز نشان دادند (۲۳). با این حال، در تحقیق حاضر بین سطوح گلوکز گروه‌ها اختلاف معنی داری وجود نداشت. این احتمال وجود دارد که یکی از دلایل ناهمسو بودن تحقیق حاضر به علت کاهش وزنی باشد که در تحقیق محبی و همکاران رخ داده است، در صورتی که در مطالعه حاضر تغییر معناداری در وزن آزمودنی‌های تحقیق وجود نیامد.

لورل و همکاران در تحقیقی به بررسی تاثیر کاهش وزن از طریق غذای با کالری کم بر اپلین پلاسما در بافت چربی زنان چاق در دوره قبل و بعد از ۱۲ هفته رژیم غذایی کم کالری که به کاهش وزن منجر می‌شد پرداختند و نشان دادند که مقادیر اپلین پلاسما در گروه چاق در مقایسه با گروه کنترل در سطح بالاتری قرار داشت. همچنین غذای کم کالری موجب کاهش معنادار شاخص توده بدنی، انسولین و اپلین شد (۳۲). ژو و همکاران نیز در تحقیقی نشان دادند که اپلین با مراحل مقاومت انسولینی و چاقی مرتبط است، مصرف گلوکز را تحریک می‌کند، ترشح انسولین را کاهش می‌دهد و به طور معکوسی لیپولیز ناشی از کاتکولامین‌ها را تنظیم می‌کند. با توجه به موارد فوق آن‌ها پیشنهاد کردند که اپلین ممکن است به طور بالقوه فاکتوری حیاتی برای درمان دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولینی باشد (۳۳). همچنین، ما و همکاران نشان دادند غلظت اپلین پلاسما در مرحله پایه در زنان نسبت به مردان بالاتر بود. غلظت بالاتر اپلین در مردان با افزایش خطر ابتلا به دیابت در آن‌ها مرتبط بود، اما این ارتباط در زنان مشاهده نشد. اپلین پلاسما دیابت نوع دو احتمالی را در مردان و نه در زنان پیش بینی می‌کند که با سن، سابقه خانوادگی دیابت، هموگلوبین A1c پلاسما، شاخص توده بدنی، فشار خون بالا و شاخص مقاومت انسولینی تعدیل می‌شود. اپلین می‌تواند توانایی پیش بینی فاکتورهای خطر تدریجی را در مردان بهبود بخشد (۳۴). برخی از گزارش‌ها نشان دادند که اپلین در تعادل و هموستاز گلوکز دخیل می‌باشد (۱۴). تزریق اپلین می‌تواند تحمل گلوکز و مصرف آن را در موش‌های با حساسیت انسولینی بهبود بخشد (۳۱).

منابع

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*; 2002.288:2709-16.
2. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol*; 2010.316:104-8.
3. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*; 2010.1212:E1-E19.
4. De Mota N, Lenkei Z, and Llorens-Cortes C. Cloning, pharmacological characterization and brain distribution of the rat apelin receptor. *Neuroendocrinology*; 2000.72:400-7.
5. Carpené C, Dray C, Attané C, Valet P, Portillo MP, Churrua I, et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J Physiol Biochem*; 2007.63(4):358-73.
6. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*; 1998.251(2):471-6.
7. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res*; 2005.65:73-82.
8. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*; 2002. 91:434-40.
9. Kasai A, Ishimaru Y, Kinjo T, Satooka T, Matsumoto N, Yoshioka Y, et al. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2010. 30:2182-7.
10. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol*; 2008.52:908-13.
11. Chandra SM, Razavi H, Kim J, Agrawal R, Kundu RK, de Jesus Perez V, et al. Disruption of the apelin-APJ system worsens hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2011.31:814-20.
12. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, Lim SY, Wynne AM, Smith CC. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardio protective activity against ischemia reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*; 2007.102:518-28.
13. 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(6):R1761-R1768.
14. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Knauf C,

تغذیه با غذای چرب را بهبود می بخشد، با کاهش التهاب بافت چربی و بهبود مسیرهای سیگنالی انسولین در عضله اسکلتی همراه می شود که پیشنهاد می کند نیتریک اکساید درون زا نقش تعدیل کننده در پیشرفت مقاومت انسولینی ناشی از چاقی ایفا می کند. بخشی از مکانیسمی که در آن انسولین انتقال گلوکز را در داخل بدن افزایش می دهد شامل افزایش جریان خون و رهایی گلوکز به سمت عضلات است، فرآیندی که توسط ترشح نیتریک اکساید از اندوتلیوم ایجاد می شود. تزریق حاد مهار کننده NOS نیترو ال-آرژنین متیل استر (L-NAME) منجر به هیپرگلیسمی می شود. بازدارنده NOS جریان خون به عضلات اسکلتی را کاهش می دهد و موجب اختلال در دفع گلوکز به واسطه انسولین در طی شرایط هیپرانسولینمی-یوگلیسمی در داخل بدن می شود (۳۶). در مقابل اثرات مهارکننده NOS در داخل بدن، مهارکننده های NOS از تحت تاثیر قرار دادن انتقال گلوکز به واسطه تحریک انسولین در عضلات ایزوله و جدا شده با استفاده از شرایط آزمایشگاهی ناتوان هستند (۲۰). این مسئله پیشنهاد می کند که فاکتورهای همودینامیکی نیاز است تا به طور کامل افزایش انتقال گلوکز به واسطه انسولین را در عضله اسکلتی تقویت کند.

در نهایت و با توجه به نتایج این تحقیق، هشت هفته فعالیت استقامتی موجب تغییر سطوح آپلین بافت قلب موش های نر سالمند شده است. با این وجود، تغییری در سطوح گلوکز پس از دوره تمرینات در گروه ها مشاهده نشد. همچنین، این احتمال وجود دارد که ترکیبی از تمرین استقامتی و مهار کننده نیتریک اکساید، سطوح آپلین بافت عضله قلبی را تغییر دهد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله املی انجام شد. بدین وسیله نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی و آزمودنی های این تحقیق اعلام می دارند.

Regul Pept; 2005.125:55-9.

27. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Goudie EB, Johnston NR, Webb DJ, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol*; 2008.52:908-13.

28. Francia P, Salvati A, Balla C, De Paolis P, Pagannone E, Borro M, et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope apelin. *Eur J Heart Fail*; 2007.9:306-9.

29. Kuba K, Zhang L, Imai Y, Arab S, Chen M, Maekawa Y, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res*; 2007.101: e32-42.

30. Zhang J, Cai Xia Ren, Yong Fen Qi, Li Xia Lou, Li Chen, Li Ke Zhang, et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*; 2006. 79:1153-9.

31. Attane C, Daviaud D, Dray C, Dusauley R, Masseboeuf M, Prévot D, et al. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *J Mol Endocrinol* 2011; 46:21-8.

32. Castan-laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Hejnova J, Stich V, Kovacicova M, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ." *Eur J Endocrinol*; 2008. 158(6):905-910.

33. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver?" *J Diabetes*; 2011. 3(3):225-31.

34. Ma WY, Yu TY, Wei JN, Hung CS, Lin MS, Liao YJ, and et al. "Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes." *Clinica Chimica Acta*; 2014. 435:18-23.

35. Duparc T, Colom A, Cani PD, Massaly N, Rastrelli S, Drougard A. Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice. *Antioxid Redox Signal*; 2011. 15(6):1477-96.

36. Tsuchiya K, Sakai H, Suzuki N, Iwashima F, Yoshimoto T, Shichiri M, et al. Chronic blockade of nitric oxide synthesis reduces adiposity and improves insulin resistance in high fat-induced obese mice. *Endocrinology*; 2007. 148(10):4548-56.

Daviaud D, Waget A, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*; 2008.8:437-45.

15. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacicova M, Kovacova Z, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol*; 2008.158:905-10.

16. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 2006.114:544-8.

17. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*; 2005.146:1764-71.

18. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 2010.298:E59-67.

19. Zhu S, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y, et al. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3 K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem*; 2011. 353:305-13.

20. Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol*; 1997. 82:359-63.

21. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2005. 102(30):10610-5.

22. Mohebbi H, Rhmaninia F, Hedayati Emami MH, Saidi Ziabari T. [Effects of 8-week moderate-intensity aerobic training on levels of plasma apelin and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Sport Physiol*; 2014. 5(20):115-128. [Persian].

23. Aminilari Z, Daryanoosh F, Kooshki Jahromi M, Mohamadi M. The effect of 12 weeks aerobic exercise on the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2. *Arak Med Univ J*; 2014. 17(85):1-10. Persian.

24. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation*; 2004. 110 (11 Suppl 1):II187-93.

25. Mitra A, Katovich MJ, Mecca A, and Rowland NE. Effects of central and peripheral injections of apelin on fluid intake and cardiovascular parameters in rats. *Physiol Behav*; 2006.89:221-5.

26. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin Y, Fujii K, and Iida, M. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats.

The effect of 8 weeks endurance training with L-NAME on apelin in myocardial tissue and plasma glucose in elderly male rats

***Asieh Abbassi Dalooi**, PhD, Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Islamic Azad University Ayatollah Amoli Branch, Amol, Iran (* Corresponding author). abbassi.dalooi@gmail.com

Ahmad Abdi, PhD, Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Islamic Azad University Ayatollah Amoli Branch, Amol, Iran

Fatemeh Fani, MSc, Department of Exercise Physiology, Islamic Azad University, Ayatollah Amoli Branch, Amol, Iran.

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the effect of 8 weeks endurance training with L-NAME on Apelin in myocardial tissue and plasma glucose in elderly male rats.

Methods: For this purpose, 24 elderly wistar rats with average age of 20 months old, purchased from Razi Institute and transferred to Research Center were randomly divided into four groups: 1. control, 2. training, 3. training and L-NAME and 4. L-NAME. Training protocol was performed for 8 weeks and 5 days a week with 75-80% VO₂max. All rats were sacrificed 72 hours after the final training session and after 24 hours of fasting myocardial tissue and plasma samples were collected and kept in -80 °C. Also, Data was analyzed with One way ANOVA and Tucky test, with $p < 0.05$.

Results: Results of one-way ANOVA showed a significant difference between the groups in myocardial tissue Apelin ($p = 0.003$). Also, the results showed no significant difference between the levels of glucose groups ($p = 0.157$).

Conclusion: It is likely that a combination of endurance training and the inhibition of nitric oxide change Apelin levels of myocardial tissue.

Keywords: Endurance training, L-NAME, Apelin in myocardial tissue, Glucose, Elderly male rats