

Effect of 8 weeks aerobic training on plasma apelin in male rats treated with L-NAME

Abbassi-Daloii A^{1*}, Abdi A¹, Yazdani-Tapesari H¹, Salehpour M², Rostami-Angasi Z, Yahyaei B³

1- Department of Exercise Physiology Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, I. R. Iran.

2- Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, I. R. Iran.

3- Department of Medical Sciences, Islamic Azad University, Shahrood Branch, Shahrood, I. R. Iran.

Received November 23, 2015; Accepted May 23, 2016

Abstract:

Background: Evidence supports the systemic inflammation in obesity and insulin resistance. Apelin is secreted by adipose tissue and plays an important role in the inflammation process. The present study aimed to examine the effect of 8 weeks aerobic training on plasma Apelin in male rats treated with Nitro-L-Arginine-Methyl Ester (L-NAME).

Materials and Methods: In this experimental study male Wistar rats ($n=24$, age 20 months) were randomly assigned into four groups: Control, Training, Training+S+L-NAME and L-NAME. An aerobic training protocol was performed for eight weeks, 5 times a week with an intensity of 75-80% of maximal oxygen consumption. The rats were sacrificed 72 hours after the last exercise session and blood samples were collected. Data were analyzed by ANOVA and Tukey post hoc test at $P<0.05$ significance level.

Results: The results showed that plasma Apelin level did not change significantly after eight weeks of aerobic training compared to the Control group. However, the results showed that there was a significant difference in plasma Apelin between L-NAME and Control group ($P<0.003$). In addition, the results showed no significant difference between the insulin level and glucose in four groups.

Conclusion: It seems that with increasing age plasma Apelin level is not affected by aerobic exercise. However, nitric oxide inhibitors can reduce the plasma Apelin level.

Keywords: Aerobic training, L-NAME, Plasma apelin, Rat

*** Corresponding Author.**

Email: abbasi.daloii@gmail.com

Tel: 0098 911 127 4366

Fax: 0098 114 415 0949

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2016; Vol. 20, No 2, Pages 118-124

Please cite this article as: Abbassi-Daloii A, Abdi A, Yazdani-Tapesari H, Salehpour M, Rostami-Angasi Z, Yahyaei B. Effect of 8 weeks aerobic training on plasma apelin in male's rats treated with L-NAME. *Feyz* 2016; 20(2): 118-24.

اثر هشت هفته تمرین هوایی بر آپلین پلاسما در موش‌های صحرایی نر دریافت کننده L-NAME

آسیه عباسی دلویی^۱، احمد عبدی^۲، هدی یزدانی تپه‌سری^۳، مجتبی صالح‌پور^۱، زهرا رستمی انگاسی^۱، بهروز یحیایی^۱

خلاصه:

سابقه و هدف: شواهد موجود از التهاب سیستمیک در حضور چاقی و مقاومت انسولین حمایت می‌نمایند. آپلین از بافت چربی ترشح می‌شود و نقش مهمی در فرآیند التهاب دارد. هدف این پژوهش بررسی اثر هشت هفته تمرین هوایی بر آپلین پلاسما در موش‌های صحرایی نر دریافت کننده نیترو ال-آرژنین مدل است (L-NAME).

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۲۰ ماهه به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، تمرین، مهارکننده و تمرین-مهارکننده تقسیم شدند. تمرین هوایی به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته و با شدت ۷۵-۸۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه اجرا شد. سه روز پس از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها کشته شدند و نمونه‌های پلاسما به منظور بررسی آپلین جمع‌آوری شد.

نتایج: نتایج نشان داد که سطح آپلین پلاسما در گروه تمرین بعد از هشت هفته تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نداشت ($P=0.525$). با وجود این، نتایج نشان داد که بین آپلین پلاسما در گروه مهارکننده نیتریک اکسید با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P=0.003$). هم‌چنین، نتایج نشان داد بین سطوح انسولین و گلوکز چهار گروه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P>0.05$). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد سطوح آپلین پلاسما با افزایش سن تحت تاثیر فعالیت هوایی قرار نمی‌گیرد. با این وجود، مهار کننده نیتریک اکسید می‌تواند سطوح آپلین پلاسما را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: تمرین هوایی، نیترو ال-آرژنین مدل است، آپلین پلاسما، موش‌های صحرایی نر

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۵، صفحات ۱۲۴-۱۱۸

بدنونه می‌رسد تحت شرایط پاتوفیزیولوژیکی، سیستم آپلینزیک محیطی از حالت تنظیمی خارج می‌شود. با این حال، برخی محققان بر این باورند که سطوح آپلین پلاسما در انسان‌ها و گونه‌های حیوانی تحت شرایط چاقی، دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولین افزایش می‌باید [۵]. سنتز نیتریک اکسید (NO) از طریق تبدیل ال-آرژنین به ال-ستروولین اتفاق می‌افتد که این واکنش توسط نیتریک اکسید ستاز (NOS) کاتالیز می‌شود [۶]. مشاهده شده است که کاهش نیتریک اکسید زیستی به گسترش و پیشرفت بیماری‌های مختلف منتهی می‌شود. هم‌چنین، اثر تحریکی نیتریک اکسید بر مصرف و جذب گلوکز در عضله اسکلتی موش گزارش شده است [۶]. اگرچه نقش نیتریک اکسید در تنظیم وزن بدن و مقاومت انسولینی تایید شده است، اما اثر مزمن آن روی چاقی و مقاومت به انسولین ناشی از رژیم غذایی پرچرب ناشناخته باقی مانده است. تأثیرات آپلین فعال در قلب از طریق سازوکار وابسته به NO اتفاق می‌افتد و در واقع آپلین روند گشاد شدن عروق را سبب می‌شود [۷]. پیشیدهای آپلین باعث گشادشدنی وابسته به اندوتلیوم از طریق تحریک رهایش نیتریک اکسید می‌شوند؛ این اثر را می‌توان تقریباً به طور کامل در حضور مهار کننده NO ستاز اندوتلیال (eNos) یا نیترو ال-آرژنین مدل است (L-NAME) مشاهده نمود [۸]. تأثیر فعالیت ورزشی روی ترشح و سطوح آدیپوکاین‌ها قبل از گزارش

مقدمه

طی دهه گذشته بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که فاکتورهای ترشحی مشتق از سلول‌های چربی (آدیپوکاین‌ها) در کنترل هموستاز اندی و متابولیسم گلوکز نقش دارند [۱]. آپلین یک آدیپوکاین جدید است که از سلول‌های چربی ترشح می‌شود و به طور مستقیم توسط انسولین افزایش می‌باید [۲]. این هورمون ۳۶ اسید آمینه‌ای یکی از آدیپوکاین‌هایی است که در نورون‌های مرکزی و بافت‌های محیطی همراه با گیرنده خود بیان می‌شود [۳]. مطالعات قبلی ارتباط روشی بین سوخت و ساز اندی و اعمال محیطی آپلین نشان داده‌اند [۴،۵]. هم‌چنین، تحت شرایط طبیعی ارتباط مثبتی بین آپلین پلاسما و سطوح انسولین طی انتقال از حالت گرسنگی به سیری مشاهده شده است [۲].

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

۲- استادیار، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجائی

۳- گروه علوم پزشکی واحد شهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرود، ایران

* دشانی نویسنده مسئول؛

دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

تلفن: ۰۹۱۱۱۲۷۴۳۶۶، دورنوس: ۰۱۱۴۴۱۵۰۹۴۹

پست الکترونیک: abbas.daloii@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۳/۳

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۲

تحقیق آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داده شد. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس دستورالعمل‌های کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. از آنجاکه موش‌های آزمایشگاهی به بیماری‌های تنفسی بسیار حساس هستند، تهویه مناسب برای جلوگیری از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات در محل نگهداری قرار داده شد. موش‌های گروه تجربی به مدت هشت هفته، هر هفته پنج روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی، اضافه بار و حفظ یا تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول)، موش‌ها هر روز به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوار گردان ویژه جوندگان راه رفتند. در مرحله اضافه 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 سه 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 چهار هفته با شدت تعیین شده ۲۸ متر بر دقیقه، معادل ۸۰-۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، و به مدت ۶۰ دقیقه روی نوار گردان با شبیه صفر درجه دویدند. هر جلسه تمرینی با پنج دقیقه گرم کردن در قالب راه رفتن روی تردمیل با سرعت هفت متر بر ثانیه شروع شده و در نهایت با پنج دقیقه سرد کردن به همین شیوه به اتمام می‌رسید. سه روز پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، حیوانات با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰mg/kg) و زایلازین (۳-۵mg/kg) بهوش شده و بلا فاصله خون آنها از بطن راست با سرنگ آخسته به EDTA جمع آوری گردیده و در لوله حاوی EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع آوری شده به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. پلاسمای حاصل برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر -۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه روزی، نمونه-گیری از ساعت ۸ آغاز شده و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید. موش‌ها N-نیترو-ال-آرژین متیل استر (L-NAME) را به صورت محلول در آب آشامیدنی به مقدار ۷۵/۰ میلی گرم/ میلی لیتر (معادل ۱۰۰ میلی-گرم به ازای هر کیلو گرم وزن موش در روز) دریافت کردند. هم-چنین، برای اندازه‌گیری میزان کل مصرف L-NAME و آب مصرفی در هر گروه میزان مصرف آب اندازه‌گیری شد. آپلین پلاسما با کیت اختصاصی (Cristal day biotech, China) با حساسیت ۵/۹ نانوگرم بر لیتر بهروش ELISA انسولین پلاسما با کیت ویژه موش (Mercodia, Sweden) با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۵/۳ درصد و به روش

شده است [۹]. با این وجود، مطالعات انجام شده در رابطه با تاثیر برنامه‌های تمرینی بر سطح آپلین پلاسما محدود هستند و این مطالعات اغلب بر گونه‌های حیوانی جوان و بالغ محدود شده‌اند. نشان داده شده است سطح آپلین پلاسما، انسولین خون و شاخص مقاومت به انسولین پس از هشت هفته تمرین هوایی باشد متوسط کاهش معنی‌داری می‌یابد [۱۰] با وجوداین، Aminilari و همکاران در مطالعه‌ای پس از ۱۲ هفته تمرین هوایی افزایش معنی‌دار در سطح پلاسمایی آپلین و کاهش معنی‌دار در سطح گلوکز نشان داده‌اند [۱۱]. هم‌چنین، Zhang و همکاران نشان داده‌اند تمرین شنا در موش‌ها موجب افزایش آپلین در بافت قلب، پلاسما و آثورت می‌گردد [۱۲] و همکاران نیز نشان داده‌اند غلظت بالاتر آپلین در مردان و نه زنان با افزایش خطر ابتلا به دیابت در آنها مرتبط است [۱۳]. تاثیر آپلین بر جذب گلوکز در موش مقاوم به انسولین با وزن طبیعی سالم و چاق مورد بررسی قرار گرفته و بیان شده است که آپلین می‌تواند هدف امیدوار کننده در مدیریت مقاومت به انسولین باشد. لذا، با توجه به اهمیت آپلین به عنوان عامل احتمالی در پیشگیری و عملکردهای دستگاه‌های مختلف بیماری‌ها، فرآیندهای متابولیکی و عملکردهای دستگاه‌های مختلف بدن و عدم وجود پاسخ آن به برنامه‌های تمرینی مختلف، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرین هوایی بر آپلین پلاسما انجام شده است. هم‌چنین، هدف بعدی مطالعه حاضر بررسی این نکته بوده است که آیا دریافت مهارکننده نیتریک اسید به همراه تمرین هوایی می‌تواند به عنوان هدف درمانی مناسبی در نظر گرفته شود یا خیر.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی استان مازندران از دی تا اسفند ۱۳۹۳ انجام شده است. برای انجام این مطالعه ۲۴ سرموش صحرابی نر ویستار ۲۰ ماهه از انتستیتو رازی خریداری و به مرکز تحقیقات منتقل شد. حیوانات پس از ورود به محیط تحقیق و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوار گردان، به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل، تمرین، مهارکننده نیترووال-آرژین متیل استر (L-NAME) و تمرین-مهارکننده L-NAME تقسیم شدند. در طول اجرای مطالعه موش‌ها در قالب گروه‌های شش تایی در قفس‌های پلی-کربنات شفاف با ابعاد $30 \times 15 \times 15$ سانتی متر ساخت شرکت رازی را در دمای محیطی $22 \pm 1/4$ درجه سانتی گراد و چرخه روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت با رطوبت 55 ± 4 درصد نگهداری شدند. غذای آزمودنی‌ها تولید شرکت خوراک دام پارس بود. در تمام مراحل

نتایج نشان داد بین سطوح انسولین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P=0.832$) (نمودار شماره ۱). همچنین، بین سطوح گلوکز گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P=0.157$) (نمودار شماره ۲). نتایج تحقیق نشان داد که سطح آپلین پلاسما در گروه تمرین بعد از هشت هفته تمرین هوایی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نداشت ($P=0.525$). با این وجود، نتایج تحقیق نشان داد بین آپلین پلاسما در گروه مهارکننده نیتریک اکسید با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P=0.003$) (نمودار شماره ۳).

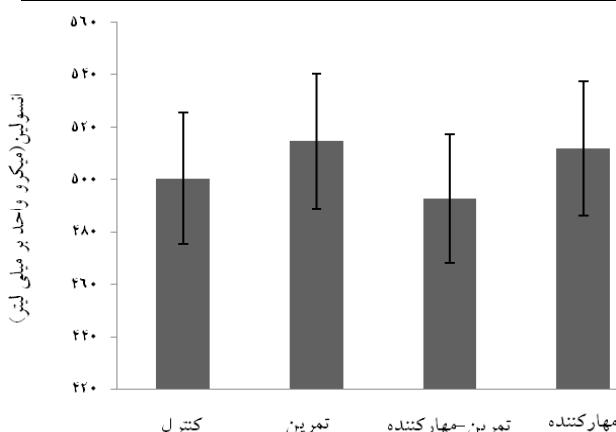
ELISA ساندویچی و گلوکز پلاسما با کیت اختصاصی شرکت پارس آزمون و با روش فوتومتریک اندازه‌گیری شدند. جهت تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) استفاده گردید و در صورت معنی‌داری، آزمون توکی استفاده شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۱ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

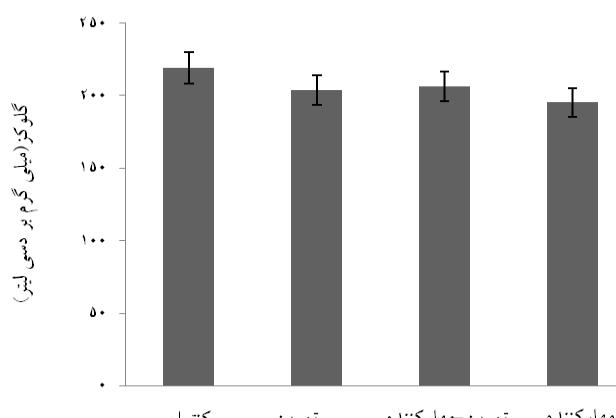
میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای بیوشیمیایی در گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

جدول شماره ۱- میانگین شاخص‌های بیوشیمیایی در گروه‌های مورد مطالعه

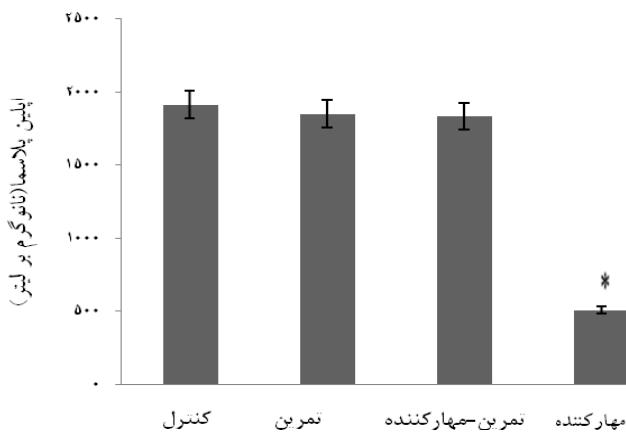
گروه / متغیر	آپلین (پیکوگرم/میلی‌لیتر)	گلوکز (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	انسولین (میکرو‌پونیت/میلی‌لیتر)
کنترل	1915 ± 63	219 ± 15	500 ± 37
تمرین	1825 ± 78	204 ± 8	515 ± 44
تمرین + L-NAME	1836 ± 76	206 ± 16	493 ± 55
L-NAME	1722 ± 69	195 ± 22	512 ± 16



نمودار شماره ۱- تغییرات سطوح انسولین پلاسما در گروه‌های مختلف مطالعه



نمودار شماره ۲- تغییرات سطوح گلوکز در گروه‌های مختلف مطالعه



نمودار شماره ۳- تغییرات سطوح آپلین پلاسمما در گروههای مختلف مطالعه. *تفاوت معنی دار با گروه کنترل

سطح پایه بالاتر آپلین پلاسمما در زنان نسبت به مردان گزارش شده است [۱۲]. این محققان افزایش غلظت آپلین را از عوامل موثر در شیوع و افزایش شدت دیابت نوع ۲ گزارش نموده‌اند. از دیگر مکانیسم‌هایی که بر سطوح آپلین پلاسمما تاثیرگذار هستند می‌توان به سن، سابقه خانوادگی دیابت، سطوح هموگلوبین گلیکوزیله، ساختار خون بالا و مقاومت انسولین اشاره نمود [۱۳]. در این رابطه Daryanoosh و همکاران اظهار داشته‌اند که پاسخ آپلین به فعالیت‌های ورزشی با شدت‌های مختلف یکسان نیست و ترشح آن در یک آستانه خاص (شدت و مدت) از فعالیت ورزشی رخ می‌دهد [۱۸]. همچنین، مطالعه حاضر نشان داد که دریافت مهارگذار نیتریک اکسید به کاهش معنی دار سطوح آپلین پلاسمما نسبت به گروه کنترل منجر می‌شود، اما ترکیب آن با تمرینات هوایی سطح آپلین پلاسمما را متاثر نمی‌کند. در این راستا Dabidi-Roshan و همکاران افزایش معنی دار آپلین در مقایسه با گروه کنترل و L-NAMe پس از هشت هفته تمرین هوایی در موش‌های دارای پرفشاری خون را مشاهده کردند [۱۹]. آپلین هموستاز گلوکز را از طریق مسیرهای وابسته به نیتریک اکسید تنظیم می‌کند. گزارش شده است که تزریق آپلین به موش‌های ناشتا منجر به بهبود گلوکز خون از طریق مسیرهای وابسته به نیتریک اکسید می‌شود [۲۰]. تزریق آپلین با دوزهای بالا به موش‌های ناشتا هایپرگلیسیمی، عدم تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین را به دنبال دارد [۲۰]. موش‌های ناشتا با درصد چربی بالا در شرایط کمبود نیتریک اکسید، توسط هیپوتالاموس پاسخ کنندی را به تزریق آپلین نشان داده‌اند. تزریق مرکزی دوز بالای آپلین در موش‌های نرمال ناشتا دارای هایپر انسولینی هایپرگلیسیمی، عدم تحمل گلوکز و مقاومت انسولینی را تحریک نموده است [۲۰]. علاوه‌بر این، مهار طولانی مدت نیتریک اکسید توسط L-NAMe

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطح آپلین پلاسمما در گروه تمرین بعد از هشت هفته تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نداشت. در این راستا، Saeidi Ziabari و همکاران کاهش سطوح آپلین پلاسمما، انسولین خون و شاخص مقاومت به انسولین را پس از هشت هفته تمرین هوایی با شدت متوسط گزارش کردند [۱۴]. با این وجود، در یک مطالعه دیگر علی‌رغم کاهش معنی دار گلوکز ناشتا، افزایش معنی دار آپلین پلاسمما متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوایی گزارش شده است [۱۱]. همچنین، Zhang و همکاران سطوح بالاتر آپلین در بافت‌های قلب، آئورت و پلاسمای موش‌های شناگر نسبت به موش‌های کم-تحرک را نشان دادند [۱۲]. همچنین، در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری در سطوح گلوکز و انسولین بین گروههای مورد مطالعه مشاهده نشد. به عبارتی، هشت هفته تمرین هوایی سطوح گلوکز و انسولین خون را دست‌خوش تغییر معنی داری نکرد. عدم هم‌سوبی یافته‌های مطالعه حاضر با مطالعات پیشین را شاید بتوان به عدم کاهش وزن موش‌های مورد مطالعه در این مطالعه نسبت داد؛ چراکه برنامه تمرینی با کاهش معنی دار وزن بدن همراه نبود. در این راستا برخی محققان به این نکته اشاره نموده‌اند که تنها آن دسته از برنامه‌های تمرینی که با کاهش معنی دار وزن بدن همراه باشد به بهبود سایتوکاین‌های التهابی یا ضد التهابی یا به عبارتی بهبود نیمرخ التهابی منجر می‌شود [۱۶، ۱۵]. برخی دیگر نیز با اشاره به اینکه آپلین سطوح مقاومت انسولین را در جمعیت‌های چاق متاثر می‌کند، مصرف گلوکز را تحریک و ترشح انسولین را مهار می‌کند و به تنظیم منفی لیپولیز ناشی از کاتکولامین‌ها منجر می‌شود از اهمیت این آدیپوکاین در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولین حمایت نموده‌اند [۱۷]. همچنین، در مطالعه‌ای

AMPK و همچنین مسیرهای وابسته به سترز نیتریک اکسید اندوتیالی افزایش می‌دهد [۲۳]. در موش‌های دارای رژیم غذایی پرچرب مقاوم به انسولین نیز آپلین تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد [۵].

نتیجه‌گیری

در مجموع یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تمرین هوایی سطوح آپلین پلاسمای ده را در موش‌های صحرایی نزدیک دریافت کننده L-NAME متأثر نمی‌کند. از طرف دیگر، مهارکننده نیتریک اکسید سطح آپلین پلاسمای ده را کاهش می‌دهد. شاید بتوان گفت که برای تغییر سطوح آپلین پروتکل‌های تمرین باشد بیشتر یا انواع دیگر تمرینات لازم است.

تشکر و قدردانی

این مقاله در قالب پایان‌نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شده است. بدین‌وسیله نویسنده‌گان تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی و کلیه همکاران این تحقیق اعلام می‌دارند.

References:

- [1] Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1212: 1-19.
- [2] Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1764-71.
- [3] Carpéné C, Dray C, Attané C, Valet P, Portillo MP, Churruca I, et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J Physiol Biochem* 2007; 63(4): 359-73.
- [4] Frier BC, Williams DB, Wright DC. The effects of apelin treatment on skeletal muscle mitochondrial content. *Am J Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiol* 2009; 297(6): 1761-8.
- [5] Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8(5): 437-45.
- [6] Higaki Y, Hirshman MF, Fujii N, Goodyear LJ. Nitric oxide increases glucose uptake through a mechanism that is distinct from the insulin and contraction pathways in rat skeletal muscle. *Diabetes* 2001; 50(2): 241-7.
- [7] Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, et al. Regulatory Roles for APJ, A Seventransmembrane Receptor Related to Angiotensin-type 1 Receptor in Blood Pressure in Vivo. *J Biol Chem* 2004; 279(25): 26274-79.
- [8] Ashley E, Chun HJ, Quertermous T. Opposing cardiovascular roles for the angiotensin and apelin signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41(5): 778-81.
- [9] 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 U S A* 2005; 102(30): 10610-5.
- [10] Mohebbi H, Rhmaninia F, Hedayati Emami MH, Saidi Ziabari T. Effects of 8-week moderate-intensity aerobic training on levels of plasma apelin and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Sport Physiol* 2014; 5(20): 115-28. [in Persian]
- [11] 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. [in Persian]
- [12] 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 Sci* 2006; 79: 1153-9.
- [13] Ma WY, Yu TY, Wei JN, Chi SH, Mao S L, Ying JL, et al. Plasma apelin: A novel biomarker

در موش‌ها چاقی و عدم تحمل گلوکز ناشی از تغذیه با غذای چرب را بهبود بخشدید و با کاهش التهاب بافت چربی و بهبود مسیرهای سیگنالی انسولین در عضله اسکلتی همراه می‌شود که به نقش نیتریک اکسید درونزا در تعديل مقاومت انسولینی ناشی از چاقی اشاره می‌کند [۲۰]. بخشی از مکانیسمی که در آن انسولین انتقال گلوکز را در داخل بدن افزایش می‌دهد شامل افزایش جریان خون و رهایی گلوکز به سمت عضلات است؛ فرآیندی که توسط ترشح نیتریک اکسید از اندوتیلیوم ایجاد می‌شود. تزریق حاد مهارکننده NOS منجر به پیشرفت محسوس مقاومت انسولین، پروفشاری خون و یا هیپرگلیسمی می‌شود. بازدارنده NOS جریان خون به عضلات اسکلتی را کاهش می‌دهد و موجب اختلال در دفع گلوکز وابسته به انسولین در شرایط هیپرأنسولینی می‌شود [۲۱]. در مقابل اثرات مهارکننده NOS در داخل بدن، مهارکننده‌های NOS از تاثیر انتقال گلوکز وابسته به انسولین در عضلات ایزوله در شرایط آزمایشگاهی ناتوان هستند [۲۲]. به تازگی مشخص شده است که تزریق درون وریدی آپلین گلوکز خون را کاهش می‌دهد یا به عبارتی مصرف گلوکز کل بدن را در موش‌های دارای رژیم غذایی نرمال بهویژه در عضلات اسکلتی به واسطه مسیرهای

- for predicting diabetes. *Clin Chim Acta* 2014; 435: 18-23.
- [14] Saeidi Ziabari T, Mohebbi H, Rahmani nia F, Hedayati MH. Effects of 8-week moderate-intensity aerobic training on levels of plasma apelin and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Sport Physiol* 2014; 5(20): 115-28. [in Persian]
- [15] Varady KA, Tussing L, Bhutani S, Braunschweig CL. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. *Metabolism* 2009; 58(8): 1096-1.
- [16] Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, Tseng LN, et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(5): 1033-8.
- [17] Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes* 2011; 3(3): 225-31.
- [18] Daryanoosh F, Alizadeh Palavani H, Sherafati Moghadam M, Keshtkar Hesam Abadi B. Effects of long-term aerobic activity on plasma levels of apelin and omentin in rats. *J Qazvin Univ Med Sci* 2015; 19(5): 23-17.
- [19] Mahmoody SAA, Dabidi-Roshan V, Gharakhanlou R, Hedayati M. Improvement of Kidney Apelin and Apelin Receptor in Nitro-L-Arginine-Methyl Ester Induced Rats. *ZJRMS* 2015; 17 (2): 31-6.
- [20] Duparc T, Colom A, Cani PD, Massaly N, Rastelli S, Drougard A, et al. Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(6): 1477-96.
- [21] Baron AD, Zhu JS, Marshall S, Irsula O, Brechtel G, Keech C. Insulin resistance after hypertension induced by the nitric oxide synthesis inhibitor L-NMMA in rats. *Am J Physiol* 1995; 269(4 Pt 1): E709-15.
- [22] Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1997; 82(1): 359-63.
- [23] Cabou C, Campistron G, Marsollier N, Leloup C, Cruciani-Guglielmacci C, Pénicaud L, et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes* 2008; 57(10): 2577-87.