

## مقاله مروری

## تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر آدیپوکاین حساس به انسولین "اپلین" در دیابت نوع ۲

فهیمة کاظمی

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

پذیرش: ۲۴ مرداد ۱۴۰۱

دریافت: ۹ خرداد ۱۴۰۱

## چکیده

**زمینه و هدف:** آدیپوکاین اپلین در متابولیسم انرژی و پاتوژنز دیابت نقش دارد. اپلین می‌تواند فعالیت ضد دیابت نوع ۲ داشته باشد و به عنوان عاملی حساس به انسولین در کاهش مقاومت به انسولین مؤثر باشد. همچنین، مرور تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر اپلین می‌تواند به بسیاری از پرسش‌ها در زمینه اپلین ناشی از فعالیت ورزشی پاسخ دهد، و نقش درمانی فعالیت ورزشی را بر اپلین و بیماری دیابت مشخص کند. بنابراین، در مقاله مروری حاضر، تأثیر فعالیت ورزشی مزمن و حاد بر اپلین در دیابت نوع ۲، و مکانیسم‌های تأثیر فعالیت ورزشی بر اپلین و حساسیت به انسولین ارائه شده است.

**یافته‌ها:** مطالعات کمی به ارزیابی تأثیر فعالیت ورزشی حاد بر اپلین در دیابت نوع ۲ پرداخته‌اند، و اکثر مطالعات در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی مزمن آن هم از نوع هوازی بوده که نتایج متناقضی (افزایش و کاهش اپلین) گزارش شده است. همچنین، به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی، مستقل از تغییرات وزن بدن با بهبود حساسیت به انسولین می‌تواند بر اپلین بافت چربی و گردش خون تأثیر داشته باشد و بنابراین مقاومت به انسولین را در دیابت نوع ۲ کاهش دهد. لذا، اپلین و فعالیت ورزشی به عنوان عوامل حساس به انسولین می‌توانند با مکانیسم‌های مشابهی باعث افزایش متابولیسم انرژی و بهبود حساسیت به انسولین شوند.

**نتیجه‌گیری:** اپلین ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند راه‌کار و هدف درمانی امیدوارکننده‌ای برای دیابت نوع ۲ باشد. با وجود این، به مطالعات بیشتری نیاز است تا چگونگی تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر اپلین و نیز ارتباط دقیق اپلین ناشی از فعالیت ورزشی با پاتوژنز دیابت نوع ۲ و مکانیسم‌های مربوطه مشخص شود.

واژه‌های کلیدی: آدیپوکاین، اپلین، حساسیت به انسولین، دیابت، فعالیت ورزشی

## مقدمه

بیولوژیکی است [۲]. پیش از جداسازی اپلین، اوداود<sup>۳</sup> و همکارانش در سال ۱۹۹۳ موفق شدند گیرنده اپلین را شبیه-سازی کنند [۳]. اپلین لیگاند درون‌زای<sup>۴</sup> گیرنده آنژیوتانسین ۲ از نوع جفت شده به پروتئین J (APJ) است و عملکردهای اپلین با اتصال به گیرنده APJ و فعال شدن آن صورت می‌گیرد [۳، ۲]. اپلین و APJ به مقدار زیاد در بافت چربی انسان و جوندگان بیان می‌شوند [۵، ۴]، و میزان آن‌ها در بافت چربی سفید در مقایسه با بافت چربی قهوه‌ای بیشتر است [۱]. از طرفی، بیان اپلین در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی

بافت چربی به عنوان غده‌ای درون‌ریز، میانجی‌های بیولوژیکی موسوم به آدیپوکاین‌ها را ترشح می‌کند که در گسترش عوارض وابسته به چاقی مانند دیابت نوع ۲ نقش مهمی دارند [۱]. اپلین<sup>۱</sup> پپتید مترشحه از بافت چربی است که تاتموتو<sup>۲</sup> و همکارانش در سال ۱۹۹۸ آن را کشف کردند. اپلین روی کروموزوم Xq25-q26.3 قرار دارد، از پیش‌ساز پپتید ۷۷ اسید آمینه نشأت می‌گیرد و چند شکل فعال از جمله اپلین-۱۲، ۱۳، ۱۷، ۱۹ و ۳۶ و ایزوفرم پیروگلوتامات اپلین-۱۳ دارد [۳، ۲] که از میان آن‌ها، اپلین-۱۳ فعال‌ترین پپتید از نظر

<sup>3</sup> O'Dowd<sup>4</sup> Endogenous<sup>5</sup> Angiotensin II protein J<sup>1</sup> Apelin<sup>2</sup> Tatemoto

ای که افزایش اندازه (هایپرتروفی) سلول‌های چربی، غلظت پلاسمایی و بیان mRNA اپلین را در موش‌های چاق مبتلا به هایپرانسولینمی نسبت به موش‌های لاغر افزایش می‌دهد [۱]. بنابراین، افزایش اپلین گردش خون و بیان اپلین در سلول‌های چربی به موازات افزایش توده چربی بدن و هایپرانسولینمی می‌باشد [۱]. از طرفی، ارتباط اپلین با شاخص توده بدن (BMI) بحث برانگیز است؛ برخی کاهش اپلین را به دنبال کاهش وزن بدن نشان داده‌اند و برخی معتقدند BMI عامل اصلی مؤثر بر اپلین نیست [۳]. اپلین نقش مهمی در دیابت دارد و می‌توان از آن نه تنها به عنوان هدفی درمانی، بلکه به عنوان نشانگری زیستی استفاده کرد. اپلین گردش خون نشانگر جدیدی برای پیش‌بینی دیابت نوع ۲ است [۲۴، ۲۵]. اپلین می‌تواند فعالیتی قوی در مقابله با دیابت نوع ۲ داشته باشد و سایر عوارض وابسته به دیابت را بهبود دهد. اپلین با توجه به فعالیت قوی در متابولیسم انرژی و توانایی در بهبود حساسیت به انسولین می‌تواند به عنوان عامل حساس به انسولین عمل کند و هدفی بالقوه برای درمان دیابت باشد [۲۶، ۲]. به عبارتی دیگر، اپلین می‌تواند اثر محافظتی در برابر دیابت داشته باشد، این در حالی است که هایپراپلینمی (مقادیر بالای اپلین) با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ همراه است. از این رو، می‌توان گفت اپلین هورمون خوبی است، ولی مقادیر بیش از حد آن در دیابت نوع ۲ می‌تواند با آثار سوء همراه باشد [۲۵]. لذا، اپلین می‌تواند بر مقاومت به انسولین مؤثر باشد و به عنوان داروی ضد دیابت مورد استفاده قرار گیرد [۳۰-۳۷]. بنابراین، سیستم اپلینرژیک<sup>۷</sup> (سیستم سیگنال‌دهی اپلین/APJ) می‌تواند روش بالقوه جدید و ارزشمندی در درمان دیابت نوع ۲ باشد [۳۱، ۳۲]. اپلین با بهبود گلوکز مصرفی به عنوان یکی از اهداف دارویی آینده برای درمان چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ مورد توجه می‌باشد و تلاش برای مقابله با مقاومت به اپلین در این بیماری‌ها از راه کارهای درمانی مهم به شمار می‌آید [۲۶، ۲۷، ۳].

فعالیت ورزشی به طور گسترده یکی از راه کارهای درمانی برای دیابت نوع ۲ شناخته شده است، به گونه‌ای که تسهیل متابولیسم گلوکز با فعالیت ورزشی در کنترل گلیسمی و بهبود حساسیت به انسولین مؤثر می‌باشد [۳۳]. از طرفی، تنظیم و

زیروستی بیشتر می‌باشد [۴]. علاوه بر بافت چربی، اپلین در سیستم عصبی مرکزی و بسیاری از بافت‌های محیطی (مانند قلب، عضله اسکلتی، ریه، کلیه، کبد، سیستم عروقی و پانکراس) بیان و در جریان خون نیز یافت می‌شود [۶]. به عبارتی دیگر، اپلین می‌تواند از طریق سیگنال‌دهی از راه گردش خون و نیز به صورت اتوکراین و پاراکراین عمل کند [۷]. پپتیدهای اپلین در تنظیم عملکردهای فیزیولوژیکی متعددی از جمله عملکردهای قلبی و عروقی، هومئوستاز مایعات، تنظیم اشتها، جذب غذا، رفتار نوشیدن، آنژیوژنز، ایمنی و ساخت استخوان نقش دارند [۸، ۱].

مطالعات اخیر ارتباط اپلین با چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ و نقش آن در تنظیم هومئوستاز انرژی و متابولیسم گلوکز را به خوبی نشان داده‌اند، به گونه‌ای که غلظت پلاسمایی اپلین در انسان و موش‌های چاق [۹]، مقاوم به انسولین [۱۰] و دیابتی نوع ۲ [۱۱-۱۸، ۲، ۱]، و بیان mRNA اپلین در بافت چربی موش‌های دیابتی ۲ افزایش می‌یابد [۱۹، ۱]. در مقابل، در دو پژوهش آن هم در بیماران دیابتی نوع ۲ که به تازگی بیماری آن‌ها تشخیص داده شده بود، غلظت پلاسمایی اپلین کاهش یافته است [۲۱، ۲۰]. بنابراین، در کل مطالعات گذشته افزایش غلظت پلاسمایی و بیان mRNA اپلین در دیابت نوع ۲ را تأیید کرده‌اند. از طرفی، انسولین تنظیم‌گر قوی بیان اپلین است، به گونه‌ای که سنتز و ترشح اپلین از آدیپوسیت‌ها (سلول‌های چربی) مستقیم با انسولین تحریک و افزایش می‌یابد. همچنین، افزایش غلظت پلاسمایی انسولین و اپلین - هر دو - در موش‌های دیابتی نشان‌گر مختل شدن هومئوستاز اپلین در دیابت نوع ۲ است و افزایش انسولین پلاسمایی می‌تواند غلظت پلاسمایی اپلین را افزایش دهد، در حالی که انسولین همراستا با کاهش بیان اپلین در موش‌های دیابتی نوع ۱ کاهش می‌یابد [۱]. نشان داده شده است موش‌هایی که نقصی در بیان mRNA اپلین در بافت‌های گوناگون دارند، مقاوم به انسولین و مبتلا به هایپرانسولینمی هستند [۱۴]. تزریق اپلین به موش‌های مقاوم به انسولین، باعث کاهش غلظت پلاسمایی گلوکز و افزایش گلوکز مصرفی در عضله اسکلتی و بافت چربی می‌شود [۱۰]، و اپلین اثر مہاری بر ترشح انسولین در سلول‌های بتای پانکراس دارد [۲۳، ۲۲]. علاوه بر تأثیر مستقیم انسولین بر بیان اپلین، اندازه سلول چربی نیز می‌تواند دیگر عامل مؤثر بر بیان اپلین باشد، به گونه-

<sup>6</sup> Body mass index

<sup>7</sup> Apelinergic system

افزایش غلظت سرمی اپلین در زنان مسن چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان دادند [۳۵]. از طرفی، افزایش غلظت پلاسمایی اپلین و کاهش مقاومت به انسولین و نیز ارتباط منفی غلظت پلاسمایی اپلین-۱۳ با HOMA-IR در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع ۲ پس از ۶ هفته تمرینات هوازی روی تردمیل با شدت متوسط (۵ جلسه در هفته به مدت ۳۰ دقیقه، سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و شیب ۵ درصد) [۳۶]؛ افزایش غلظت پلاسمایی اپلین و کاهش HOMA-IR و نیز ارتباط منفی غلظت پلاسمایی اپلین-۱۳ با HOMA-IR و لپتین پلاسمای در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع ۲ پس از ۸ هفته تمرینات هوازی روی تردمیل با شدت متوسط [۳۷]؛ و تأثیر ۸ هفته تمرینات ورزشی منظم هوازی بر افزایش غلظت پلاسمایی اپلین، مهار لیپولیز و کاهش چربی‌های خون و در نتیجه بهبود دیس-لیپیدمی موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ گزارش شده است [۳۸]. افشون‌پور و همکارانش (۱۳۹۵)، تأثیر ۸ هفته تمرینات هوازی تداومی (۳ جلسه در هفته به مدت ۴۵ دقیقه با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب) را بر افزایش غلظت پلاسمایی اپلین و کاهش مقاومت به انسولین و نیز ارتباط منفی غلظت پلاسمایی اپلین با HOMA-IR را در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان دادند [۳۹]. در پژوهشی، تأثیر ضد التهابی ۸ هفته تمرینات هوازی بر غلظت پلاسمایی اپلین موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع ۲ ارزیابی شد، به گونه‌ای که ارتباط منفی غلظت پلاسمایی اپلین-۱۳ با HOMA-IR و فاکتور نکرروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )<sup>۱۱</sup> مشخص شد. بنابراین، تمرینات هوازی توانست با بهبود حساسیت به انسولین و کاهش التهاب (کاهش TNF- $\alpha$  پلاسمای)، غلظت پلاسمایی اپلین را افزایش دهد [۴۰]. در مطالعه دیگری نشان داده شد ۷ هفته تمرینات هوازی روی تردمیل با شدت متوسط (به مدت ۴۵ دقیقه و سرعت ۲۵ متر بر دقیقه)، مستقل از تغییرات میزان غذای دریافتی، وزن بدن موش‌های نر دیابتی نوع ۲ را کاهش می‌دهد و با کاهش گلوکز سرم، هورمون تنظیم‌کننده اشتها "اپلین" را افزایش می‌دهد [۴۱]. سون<sup>۱۲</sup> و همکارانش (۲۰۱۷)، تأثیر ۶ هفته تمرینات ورزشی (دویدن روی تردمیل صاف به مدت ۳۵ دقیقه با سرعت ۱۴/۵ متر بر دقیقه) را بر بهبود مقاومت به انسولین، افزایش غلظت پلاسمایی اپلین-۱۲ و کاهش پروتئین

کنترل اپلین با فعالیت ورزشی از یافته‌های مهم اخیر می‌باشد. از آنجایی که اپلین با عوامل پاتوفیزیولوژی وابسته به بیماری دیابت نوع ۲ تعامل دارد، تعدیل اپلین در این گونه بیماری‌ها کاملاً امیدوارکننده به نظر می‌رسد. از طرفی، با توجه به نقش مهم اپلین در بهبود مقاومت به انسولین، پاسخ‌های این پپتید به فعالیت ورزشی می‌تواند حائز اهمیت باشد. بنابراین، مرور تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر این آدیپوکاین می‌تواند علاوه بر پاسخ به بسیاری از پرسش‌های مربوط به اپلین ناشی از فعالیت ورزشی، نقش درمانی فعالیت ورزشی را بر این هورمون و بیماری دیابت مشخص کند.

## یافته‌ها

### تأثیر فعالیت ورزشی مزمن (طولانی‌مدت) بر اپلین در دیابت نوع ۲

#### تمرینات هوازی

اکثر پژوهش‌های انجام شده، تأثیر فعالیت ورزشی مزمن آن هم از نوع هوازی را بر اپلین در دیابت نوع ۲ مورد مطالعه قرار داده‌اند. نتایج این مطالعات متناقض بوده و افزایش و کاهش اپلین ناشی از تمرینات هوازی در دیابت نوع ۲ گزارش شده است. در پژوهش کادوگلو<sup>۸</sup> و همکارانش (۲۰۱۲)، تأثیر ۱۲ هفته تمرینات هوازی نظارت شده (۴ جلسه در هفته به مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب) بر افزایش غلظت سرمی اپلین-۱۲ و بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ دارای اضافه وزن، مستقل از تغییرات وزن بدن گزارش شد، به گونه‌ای که کاهش لیپوپروتئین کم چگال کسترول (LDL-C)<sup>۹</sup> و ارزیابی مدل هومئوستازی مقاومت به انسولین (HOMA-IR)<sup>۱۰</sup> به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل افزایش اپلین گردش خون مشخص شد، بنابراین افزایش حساسیت به انسولین و کاهش LDL-C پس از تمرینات هوازی با تغییرات اپلین ارتباطی قوی داشت [۳۴]. امینی لاری و همکارانش (۱۳۹۳)، تأثیر ۱۲ هفته تمرینات هوازی (۳ جلسه در هفته به مدت ۵۰ دقیقه با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب) را بر کاهش گلوکز سرم و

<sup>8</sup> Kadoglou

<sup>9</sup> Low-density lipoprotein cholesterol

<sup>10</sup> Homeostatic model assessment for insulin resistance

<sup>11</sup> Tumor necrosis factor alpha

<sup>12</sup> Son

به دیابت نوع ۲ پس از ۸ هفته تمرینات هوازی (۳ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه دویدن و پیاده‌روی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب) گزارش کردند، مبنی بر این که تغییرات اپلین پلاسما و HOMA-IR، احتمالاً به دلیل کاهش وزن بدن و ماهیت ضد التهابی تمرینات هوازی بوده است [۴۴]. یانگ<sup>۱۷</sup> و همکارانش (۲۰۱۵) نشان دادند ۸ هفته دویدن روی تردمیل (۵ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۶ متر بر دقیقه)، مقاومت به انسولین ناشی از غذای پرچرب (HFD)<sup>۱۸</sup> را در موش‌های صحرایی نر تغذیه شده با HFD بهبود می‌بخشد. غلظت پلاسمایی اپلین-۱۳ و بیان mRNA و پروتئین اپلین و APJ در بافت چربی کاهش یافت، بدان معنا که اپلین مترشح از بافت چربی می‌تواند به اپلین گردش خون کمک کند. با وجود این، بیان mRNA و پروتئین اپلین و APJ در عضلات نعلی و دوقلو<sup>۱۹</sup> افزایش یافت، به گونه‌ای که اپلین تولید شده از عضله اسکلتی ممکن است به عنوان یک مایوکاین به صورت اتوکراین و پاراکراین عمل کند. بنابراین، مکانیسم تنظیم بیان اپلین و APJ ناشی از تمرینات ورزشی می‌تواند خاص بافت باشد [۴۵]. در پژوهش هدایت‌منش و همکارانش (۱۳۹۷)، پس از ۱۲ هفته تمرینات شنا (۳ جلسه در هفته با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره) همراستا با کاهش HOMA-IR و بهبود حساسیت به انسولین، غلظت پلاسمایی اپلین در زنان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش یافت [۴۶]. سبحانی و همکارانش (۱۳۹۷) نشان دادند ۸ هفته تمرینات هوازی (۳ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه تمرینات پیاده‌روی نوردیک<sup>۲۰</sup> با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره) و مکمل‌دهی چای سبز (۳ بار در روز قرص‌های حاوی چای سبز) بر غلظت پلاسمایی اپلین تأثیری ندارد، ولی گلوکز خون و HOMA-IR را کاهش می‌دهد [۴۷]. در پژوهش رضایی‌منش و امیری فارسانی (۱۳۹۹)، ۸ هفته تمرینات هوازی در آب (شنا) که شامل ۳ جلسه در هفته با شدت ۵۵ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود، باعث کاهش غلظت پلاسمایی اپلین همراه با کاهش BMI و وزن بدن در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ شد [۴۸].

اپلین در عضله اسکلتی (نعلی)<sup>۱۳</sup> در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع ۲ نشان دادند و به این نتیجه رسیدند نقش اپلین ناشی از فعالیت ورزشی در بهبود متابولیسم، نشانگر احتمال وجود هدف درمانی جدیدی برای بیماری‌های متابولیکی و ترمیم آسیب‌های عضلانی-اسکلتی است [۴۲]. همچنین، کاظمی و زاهدی اصل (۲۰۱۸)، تأثیر ۸ هفته تمرینات هوازی با شدت متوسط (دویدن روی تردمیل به طور فزاینده، ۵ جلسه در هفته به مدت ۴۵ دقیقه، سرعت ۲۴ متر بر دقیقه و شیب ۵ درصد) را بر بیان اپلین بافت چربی احشایی در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع ۲ ناشی از استرپتوزوتوسین-نیکوتین امید (STZ-NA)<sup>۱۴</sup> بررسی کردند. نتایج، کاهش قابل توجه مقاومت به انسولین، بهبود تحمل گلوکز در طول تست تحمل گلوکز درون صفاقی (IPGTT)<sup>۱۵</sup> و به دنبال آن افزایش غلظت پلاسمایی و بیان mRNA اپلین را در موش‌های دیابتی تمرین‌کرده نشان داد. به علاوه، اپلین پلاسما و mRNA اپلین با وزن بدن و وزن چربی اپی‌دیدیمال در موش‌های دیابتی تمرین‌کرده ارتباط معناداری نداشت. یافته‌ها حاکی از آن بود تمرینات ورزشی مزمن، مستقل از تغییرات وزن بدن و وزن چربی با کاهش مقاومت به انسولین می‌تواند اپلین بافت چربی و گردش خون را افزایش دهد و در نتیجه پیشرفت دیابت و مقاومت به انسولین را در موش‌های دیابتی نوع ۲ کاهش دهد. به عبارتی دیگر، تا حدودی آثار حساس به انسولین تمرینات هوازی می‌تواند به اثر تحریکی آن بر بیان ژنی اپلین در بافت چربی احشایی و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی اپلین مربوط باشد. لذا، افزایش اپلین ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند راه‌کار درمانی مؤثری در دیابت نوع ۲ باشد [۱۹]؛ این در حالی است که کریست<sup>۱۶</sup> و همکارانش (۲۰۱۳)، کاهش غلظت سرمی اپلین-۱۲ را در بیماران دیابتی نوع ۲ پس از ۱۲ هفته تمرینات بدنی نظارت شده (۳ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه) نشان دادند که مستقل از تغییرات BMI با بهبود حساسیت به انسولین ارتباط داشت. بنابراین، کاهش غلظت سرمی اپلین ممکن است به بهبود حساسیت به انسولین فراتر از کاهش چشمگیر وزن کمک کند [۴۳]. محبی و همکارانش (۱۳۹۲)، کاهش غلظت پلاسمایی اپلین و HOMA-IR را در زنان مبتلا

<sup>17</sup> Yang

<sup>18</sup> High-fat diet

<sup>19</sup> Gastrocnemius

<sup>20</sup> Nordic walking

<sup>13</sup> Soleus

<sup>14</sup> Streptozotocin-nicotinamide

<sup>15</sup> Intraperitoneal glucose tolerance test

<sup>16</sup> Krist

## تمرینات مقاومتی، تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)<sup>۲۱</sup> و تمرینات ترکیبی

مرور متون علمی حاکی از آن است مطالعات کمی تأثیر تمرینات مزمن از نوع مقاومتی، HIIT و ترکیبی را بر اپلین در دیابت نوع ۲ بررسی کرده‌اند. کادوگلو و همکارانش (۲۰۱۳)، تأثیر ۶ ماه تمرینات هوازی نظارت شده (۴ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب)، تمرینات مقاومتی (۸ تا ۱۰ تکرار ۲ تا ۳ دوره‌ای ۸ نوع تمرین با وزنه با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه (IRM)<sup>۲۲</sup> و تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) را بر غلظت سرمی اپلین-۱۲ و حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ ارزیابی کردند. افزایش اپلین ناشی از تمرینات هوازی با کاهش LDL-C و HOMA-IR ارتباط داشت. با وجود این، تنها HOMA-IR عامل تعیین‌کننده مستقل اپلین بود. تمرینات هوازی، چه به تنهایی و چه همراه با تمرینات مقاومتی، بیشترین آثار مفید را بر غلظت سرمی اپلین داشت. افزایش اپلین گردش خون به طور مستقل با بهبود حساسیت به انسولین ناشی از تمرینات هوازی ارتباط داشت. لذا، تمرینات مقاومتی به‌رغم افزایش معنادار حساسیت به انسولین، اپلین گردش خون را افزایش نداد [۴۹]. دریانوش و امینی لاری (۱۳۹۴)، تأثیر ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی (۳ جلسه در هفته، ۸ تکرار ۳ دوره‌ای تمرین با وزنه با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد IRM و هر ۲ هفته یک بار ۵ درصد به شدت تمرین اضافه می‌شد) را بر غلظت پلاسمایی اپلین زنان مسن چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ ارزیابی کردند. این برنامه تمرینی متابولیسم گلوکز را در بدن تغییر داد، ولی عامل بالقوه‌ای در تحریک اپلین نبود. یافته‌ها مبنی بر این بود احتمالاً مدت برنامه تمرینی جهت تغییر در میزان تولید این هورمون کافی نبوده است و پاسخ این هورمون به فعالیت ورزشی به شدت و مدت و حتی تعداد جلسات در هفته بستگی دارد. به عبارتی دیگر، تغییر در تولید این آدیپوکاین به آستانه‌ای از شدت و مدت فعالیت ورزشی بستگی دارد و تا زمانی که تغییر هم‌زمان در گلوکز و انسولین و در نتیجه مقاومت به انسولین رخ ندهد، نمی‌توان انتظار داشت این آدیپوکاین تغییر کند (یا شاید بالعکس، تغییر در این آدیپوکاین شرط لازم برای تغییر در مقاومت به انسولین باشد) [۵۰]. افشون‌پور و همکارانش

(۱۳۹۵)، تأثیر ۸ هفته تمرینات مقاومتی پیشرونده (تمرینات مقاومتی ایستگاهی، ۳ جلسه در هفته با شدت ۳۰ تا ۷۰ درصد IRM) را بر کاهش غلظت پلاسمایی اپلین و HOMA-IR در مردان میانسال مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان دادند. بنابراین، تمرینات مقاومتی با شدت پایین تا متوسط می‌تواند بر مقادیر اپلین گردش خون و در نتیجه کنترل قند خون و بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ مؤثر باشد [۵۱]. از طرفی، ایزدی و همکارانش (۱۳۹۷)، نقش شدت تمرین ورزشی را بر غلظت پلاسمایی اپلین و مقاومت به انسولین در مردان و زنان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کردند. HIIT شامل ۶ تناوب و هر تناوب ۴ دقیقه با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر ضربان قلب و ۳ دقیقه با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب و تمرینات تداومی شامل ۴۲ دقیقه با شدت ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب، ۳ جلسه در هفته روی دوچرخه کارسنج به مدت ۱۰ هفته انجام شد. هر دو نوع تمرین باعث کاهش HOMA-IR و بهبود حساسیت به انسولین شد، ولی HIIT با کاهش معنادار و تمرینات تداومی با کاهش غیرمعنادار غلظت پلاسمایی اپلین همراه بود. از این رو، احتمالاً HIIT بر بهبود و تنظیم ترشح اپلین و سایر شاخص‌های گلیسمی در مقایسه با تمرینات تداومی تأثیر بارزتری دارد [۵۲]. نصیری و همکارانش (۱۳۹۷)، تأثیر ۸ هفته تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) و تناوبی سرعتی شدید را بر غلظت سرمی اپلین و مقاومت به انسولین زنان دیابتی نوع ۲ ارزیابی کردند. تمرینات تناوبی سرعتی شدید شامل ۴ تا ۱۰ تکرار آزمون وینگیت ۳۰ ثانیه‌ای روی دوچرخه کارسنج با حداکثر تلاش در ۳ جلسه در هفته بود. گروه تمرینات ترکیبی، ۲ جلسه در هفته تمرینات مقاومتی با ۷۰ درصد IRM و تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب را تنها یک جلسه در هفته انجام می‌دادند (در مجموع ۳ جلسه در هفته). غلظت سرمی اپلین در گروه تمرینات تناوبی سرعتی شدید، افزایش غیرمعناداری و در گروه ترکیبی، کاهش غیرمعناداری یافت [۵۳]. تقی‌پور اسرمی و همکارانش (۲۰۱۹)، تأثیر ۸ هفته HIIT و تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) را بر غلظت سرمی اپلین و عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در زنان دیابتی نوع ۲ دارای اضافه وزن بررسی کردند. HIIT، ۳ جلسه در هفته و شامل ۴ تا ۱۰ تکرار آزمون وینگیت ۳۰ ثانیه‌ای روی دوچرخه کارسنج با حداکثر تلاش بود. گروه تمرینات ترکیبی، ۲

<sup>21</sup> High intensity interval training

<sup>22</sup> One-repetition maximum

فعالیت‌های بدنی مختلف، تمرینات شنا و پیاده‌روی در مقابل دویدن روی تردمیل)، تمرین‌پذیری نمونه‌ها، سابقه و شدت دیابت نوع ۲ (مدت زمان ابتلا به دیابت) می‌تواند دلیل تفاوت‌های موجود بین مطالعات باشد.

## تأثیر فعالیت ورزشی حاد (کوتاه‌مدت) بر اپلین در دیابت نوع ۲

مطالعات کمی به تأثیر فعالیت ورزشی حاد بر اپلین در دیابت نوع ۲ اختصاص یافته است. کادوگلو و همکارانش (۲۰۱۲) نشان دادند فعالیت بدنی با شدت کم تا متوسط بیش از ۲ ساعت در هفته باعث افزایش غلظت سرمی اپلین و بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌شود. این اولین مطالعه‌ای بود که نشان داد فعالیت بدنی به طور مستقل با غلظت اپلین گردش خون در بیماران دیابتی نوع ۲ ارتباط مثبتی دارد [۵۵]. افشون‌پور و همکارانش (۱۳۹۵)، تأثیر دو شدت فعالیت حاد هوازی را بر غلظت پلاسمایی اپلین، گلوکز خون و HOMA-IR در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ مقایسه کردند. آزمودنی‌ها طی دو جلسه، آزمون دویدن روی تردمیل را با دو شدت ۵۰ و ۸۰ درصد  $\dot{V}O_{2max}$  انجام دادند. فعالیت حاد هوازی با شدت بالا، غلظت پلاسمایی اپلین را کاهش داد، ولی تأثیری بر گلوکز خون و HOMA-IR نداشت. لذا، عدم تغییر گلوکز خون و HOMA-IR ممکن است ناشی از ثابت بودن هزینه انرژی در هر جلسه فعالیت ورزشی، میزان شدت یا مدت فعالیت ورزشی، عدم کنترل رژیم غذایی و یا مکانیسم‌های مولکولی ناشناخته دیگری باشد [۵۶]. والر<sup>۲۳</sup> و همکارانش (۲۰۱۹)، پاسخ اپلین به فعالیت ورزشی حاد هوازی بیشینه و زیربیشینه را جهت روشن شدن تأثیر اپلین بر حساسیت به انسولین بررسی کردند. مردان و زنان سالم، در ۳ روز مختلف دوره‌های دویدن روی تردمیل درجه‌بندی شده به صورت بیشینه ( $\dot{V}O_{2max}$ ) و زیربیشینه در حالت پایدار (۷۰ تا ۷۵ درصد  $\dot{V}O_{2max}$ ) و نیز چالش گلوکز ۵۰ گرمی را انجام دادند. حساسیت به انسولین کیدی (با HOMA-IR و شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین (QUICKI)<sup>۲۴</sup> ارزیابی شد) یک ساعت پس از فعالیت ورزشی زیربیشینه بهبود یافت، ولی بهبود حساسیت به انسولین ناشی از فعالیت ورزشی مستقل از تغییرات غلظت پلاسمایی

جلسه در هفته تمرینات مقاومتی با ۷۰ درصد 1RM و یک جلسه در هفته تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب انجام می‌دادند که در مجموع ۳ جلسه در هفته بود. هر دو نوع تمرین، توانایی و کارایی یکسانی در بهبود متابولیسم گلوکز و شاخص‌های گلیسمی داشتند. غلظت سرمی اپلین کاهش یافت، ولی تغییرات اپلین سرم در گروه HIIT و تمرینات ترکیبی تفاوت معناداری نداشت. لذا، عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در گروه HIIT در مقایسه با گروه تمرینات ترکیبی افزایش بیشتری داشت [۵۴].

در مجموع، در زمینه تأثیر تمرینات مقاومتی، HIIT و ترکیبی بر اپلین در دیابت نوع ۲ مطالعات کمی انجام شده است، بنابراین نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود؛ این در حالی است که اکثر مطالعات تأثیر تمرینات هوازی را بر اپلین گردش خون در دیابت نوع ۲ ارزیابی کرده‌اند که افزایش و کاهش اپلین ناشی از تمرینات هوازی گزارش شده است. بنابراین، هرچند نقش تمرینات هوازی در بهبود حساسیت به انسولین روشن است، ولی نقش آن در تنظیم اپلین مورد بحث و مناقشه است. قابل ذکر است اغلب مطالعات غلظت پلاسمایی و سرمی اپلین ناشی از تمرینات ورزشی را در دیابت نوع ۲ بررسی کرده‌اند و مطالعات کمی به ارزیابی بیان mRNA و پروتئین اپلین پرداخته‌اند. در مطالعات همبستگی انجام شده، ارتباط منفی غلظت اپلین گردش خون با HOMA-IR مشخص شده است، به گونه‌ای که تغییرات اپلین گردش خون (افزایش اپلین) ناشی از تمرینات هوازی با کاهش HOMA-IR و در نتیجه بهبود حساسیت به انسولین در دیابت نوع ۲ همسو بوده است. همچنین، به نظر می‌رسد اپلین بافت چربی به اپلین گردش خون کمک می‌کند و تغییرات بیان اپلین و اپلین گردش خون ناشی از تمرینات هوازی همسو است. از طرفی، در اکثر پژوهش‌های انجام شده، شدت تمرینات هوازی متوسط (۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب) بوده، تمرینات هوازی به طور فزاینده انجام شده، و همچنین از ایزوفرم‌های فعال اپلین (اپلین-۱۲ و ۱۳) استفاده شده است. لذا، به‌رغم مدت زمان متفاوت تمرینات (۶، ۷، ۸، ۱۲ هفته و ۶ ماه)، تغییرات اپلین گردش خون یکسان بوده است. بنابراین، به نظر می‌رسد عوامل دیگری مانند حجم تمرینات (تعداد جلسات تمرینی در هفته؛ ۵ جلسه در مقابل ۳ جلسه)، نوع تمرین هوازی (تمرینات بدنی نظارت شده با

<sup>23</sup> Waller

<sup>24</sup> Quantitative insulin-sensitivity check index

اپلین رخ داد. بنابراین، اپلین گردش خون به فعالیت ورزشی حاد درجه‌بندی شده به صورت بیشینه یا فعالیت ورزشی با شدت متوسط در حالت پایدار پاسخ نمی‌دهد و به نظر نمی‌رسد در بهبود حساسیت به انسولین کبدی ناشی از فعالیت ورزشی یک ساعت پس از فعالیت ورزشی زیربیشینه در حالت پایدار نقش داشته باشد و این افزایش گذرا در حساسیت به انسولین نشان می‌دهد این پاسخ مستقل از تغییرات اپلین گردش خون بوده است [۵۷]. در مجموع، برای روشن شدن تأثیر فعالیت ورزشی حاد بر اپلین در دیابت نوع ۲ نیاز است مطالعات بیشتری انجام شود و در حال حاضر نمی‌توان جمع‌بندی در این زمینه انجام داد.

موسوم به Akt، مسیری مستقل از انسولین دارد که میانجی عمل اپلین بر متابولیسم گلوکز است [۲۷، ۱۰]. اپلین می‌تواند با کاهش cAMP از طریق  $G_i$  در تنظیم گلوکز نقش داشته باشد.  $G_i$ ، AMPK را فعال می‌کند که آنزیمی کلیدی در متابولیسم انرژی هنگام کاهش آدنوزین تری فسفات (ATP) است [۳]. از طرفی، نشان داده شده است اپلین با فیدبک منفی ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز را مهار و هایپرانسولینمی را کاهش می‌دهد، به گونه‌ای که اپلین با فعال‌سازی فسفودی استراز ۳ (PDE3B) وابسته به فسفوانوزیتید ۳ کیناز (PI3K) و متعاقباً مهار غلظت آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP) اثر مهاری مستقیم بر سلول‌های بتای پانکراس دارد [۵۸] که نشانگر نقش جبرانی اپلین در کاهش مقاومت به انسولین و افزایش گلوکز مصرفی است [۵۹، ۳]. با وجود این، اپلین گلوکز مصرفی را با مکانیسمی وابسته به مسیر انسولین نیز تحریک می‌کند، به گونه‌ای که اپلین با سیگنال‌دهی انسولین در سطح PI3K/Akt تعامل دارد و با فسفوریلاسیون Akt، انتقال ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) میانجی شده با انسولین و در نتیجه گلوکز مصرفی را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد [۲۷، ۱۰]. بنابراین، اپلین به عنوان عامل حساس به انسولین، انتقال GLUT4 از سارکولما به غشای پلاسمایی را تحریک می‌کند که تقریباً به اندازه انسولین قوی عمل می‌کند [۲۷، ۲]. اپلین غیرمستقیم با تنظیم فسفوریلاسیون لیپاز حساس به هورمون (HSL) و کاهش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون باعث مهار لیپولیز و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود، به گونه‌ای که اپلین اثر مهاری خود بر لیپولیز را از طریق دست‌کم دو مسیر وابسته به  $G_i$  و  $G_q$  شامل کاهش فسفوریلاسیون تحریکی HSL (سرین-۵۶۳) میانجی شده با Akt و افزایش فسفوریلاسیون مهاری HSL (سرین-۵۶۵) میانجی شده با AMPK اعمال می‌کند و باعث کاهش هیدرولیز تری‌گلیسیرید و کاهش آزادسازی اسیدهای چرب آزاد به گردش خون و در نتیجه کنترل مقاومت به انسولین می‌شود [۶۰]. البته فرضیه دیگری نیز مطرح شده است مبنی بر این که اپلین، غیرمستقیم با تأثیر بر متابولیسم عضله

مکانیسم‌های تأثیر فعالیت ورزشی بر اپلین و حساسیت به انسولین

مکانیسم‌های سیگنال‌دهی اپلین در تنظیم حساسیت به انسولین عبارتند از: ۱- اپلین، مستقیم گلوکز مصرفی را با مسیر سیگنال‌دهی وابسته به اتصال  $G_q$  به APJ و فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) افزایش می‌دهد [۱۰]. عوامل همودینامیکی در گلوکز مصرفی نقش دارند، به گونه‌ای که رگ‌گشایی حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و رگ‌تنگی گلوکز مصرفی را کاهش می‌دهد. اپلین با آزادسازی نیتریک اکساید (NO) باعث رگ‌گشایی وابسته به اندوتلیوم می‌شود، در حالی که عدم تأثیر اپلین در موش‌های فاقد eNOS، تعامل بین اثر همودینامیکی و متابولیکی اپلین بر گلوکز مصرفی را نشان می‌دهد و واقعیتی که اپلین، مشابه انسولین تغییرات جریان خون وابسته به NO را تحریک می‌کند. از آنجایی که eNOS در عضله اسکلتی بیان می‌شود، NO ممکن است مستقل از عمل عروقی خود بر گلوکز مصرفی تحریک شده با اپلین عمل کند. در مجموع، فعال‌سازی eNOS برای تأثیر اپلین بر گلوکز مصرفی ضروری است. همچنین، AMPK، میانجی بالادست سیگنال‌دهی NO است که نقشی اساسی در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی در عضله اسکلتی دارد. به علاوه، AMPK، بالادست پروتئین کیناز A (PKA) [۲۸]

### مکانیسم‌های تأثیر فعالیت ورزشی بر اپلین و حساسیت به انسولین

مکانیسم‌های سیگنال‌دهی اپلین در تنظیم حساسیت به انسولین عبارتند از: ۱- اپلین، مستقیم گلوکز مصرفی را با مسیر سیگنال‌دهی وابسته به اتصال  $G_q$  به APJ و فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) افزایش می‌دهد [۱۰]. عوامل همودینامیکی در گلوکز مصرفی نقش دارند، به گونه‌ای که رگ‌گشایی حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و رگ‌تنگی گلوکز مصرفی را کاهش می‌دهد. اپلین با آزادسازی نیتریک اکساید (NO) باعث رگ‌گشایی وابسته به اندوتلیوم می‌شود، در حالی که عدم تأثیر اپلین در موش‌های فاقد eNOS، تعامل بین اثر همودینامیکی و متابولیکی اپلین بر گلوکز مصرفی را نشان می‌دهد و واقعیتی که اپلین، مشابه انسولین تغییرات جریان خون وابسته به NO را تحریک می‌کند. از آنجایی که eNOS در عضله اسکلتی بیان می‌شود، NO ممکن است مستقل از عمل عروقی خود بر گلوکز مصرفی تحریک شده با اپلین عمل کند. در مجموع، فعال‌سازی eNOS برای تأثیر اپلین بر گلوکز مصرفی ضروری است. همچنین، AMPK، میانجی بالادست سیگنال‌دهی NO است که نقشی اساسی در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی در عضله اسکلتی دارد. به علاوه، AMPK، بالادست پروتئین کیناز A (PKA) [۲۸]

<sup>29</sup> Adenosine triphosphate

<sup>30</sup> Phosphodiesterase 3

<sup>31</sup> Phosphoinositide 3-kinase

<sup>32</sup> Cyclic adenosine monophosphate

<sup>33</sup> Glucose transporter type 4

<sup>34</sup> Hormone sensitive lipase

<sup>25</sup> Adenosine monophosphate-activated protein kinase

<sup>26</sup> Endothelial nitric oxide synthase

<sup>27</sup> Nitric oxide

<sup>28</sup> Protein kinase A

[۳۴]. افزایش AMPK ناشی از فعالیت ورزشی تأثیر خود را از طریق اجزای انتهایی آبشار سیگنال دهی انسولین، یعنی مسیر سیگنال دهی Akt/سوسپترای ۱۶۰ کیلو دالتون Akt (AS160)/GLUT4 اعمال می‌کند [۶۳]. AMPK مسئول بسیاری از آثار مفید فعالیت ورزشی بر متابولیسم گلوکز است و نقص پیام‌رسانی AMPK، عامل برخی اختلالات متابولیسمی وابسته به دیابت نوع ۲ می‌باشد. این در حالی است که فعالیت ورزشی می‌تواند مانع از اختلالات مسیر AMPK شود، به گونه‌ای که افزایش AMPK مکانیسمی قوی برای بهبود حساسیت به انسولین ناشی از فعالیت ورزشی است و با افزایش بیان GLUT4 و انتقال آن به غشای پلاسمایی در عضله اسکلتی، ورود گلوکز به سلول‌های عضلانی و مصرف آن را تسهیل می‌کند [۶۴]. از طرفی، اپلین با مسیر AMPK و eNOS، اجزای مسیر انسولین مانند Akt را تحریک می‌کند [۳۲]. بنابراین، فعالیت ورزشی و اپلین از لحاظ تحریک AMPK و افزایش متابولیسم انرژی مکانیسم‌های مشابهی دارند. از طرفی، فعالیت ورزشی به ویژه تمرینات استقامتی بیان PGC-1 $\alpha$  را در عضله اسکلتی فعال می‌کند که بیوژنز میتوکندریایی و تغییر متابولیسمی از تارهای عضلانی گلیکولیتیک به اکسایشی را برای سازگاری با فعالیت بدنی افزایش می‌دهد [۶۳]. این در حالی است که اپلین نیز باعث تحریک PGC-1 $\alpha$  و افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌شود [۶۲]. بنابراین، فعالیت ورزشی و اپلین از لحاظ فعال‌سازی PGC-1 $\alpha$  و بهبود متابولیسم انرژی و حساسیت به انسولین مکانیسم‌های مشابهی دارند. قابل ذکر است نشان داده شده است اپلین ناشی از فعالیت ورزشی در دیابت نوع ۲ مستقل از چاقی و تغییرات وزن بدن تغییر می‌کند و کاهش وزن بدن عامل تعیین‌کننده اپلین نیست و اپلین ممکن است حتی قبل از کاهش قابل توجه در وزن بدن تغییر کند. بنابراین، بین تغییرات وزن بدن و اپلین ناشی از فعالیت ورزشی رابطه علت و معلول وجود ندارد و مستقل از تغییرات وزن بدن، کاهش مقاومت به انسولین می‌تواند اپلین گردش خون ناشی از فعالیت ورزشی را پیش‌بینی کند [۴۳، ۳۴، ۱۹].

## نتیجه‌گیری

اخیراً پاسخ اپلین به فعالیت ورزشی مزمن و حاد گزارش

اسکلتی و فعال‌سازی فعال‌کننده مشترک گیرنده گاما که با تکثیرکننده پراکسی‌زوم یک آلفا فعال شده است (PGC-1 $\alpha$ )<sup>۳۵</sup> و در نتیجه بهبود متابولیسم انرژی شامل افزایش بیوژنز میتوکندریایی و هماهنگی بیشتر بین اکسیداسیون اسید چرب و چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک باعث بهبود حساسیت به انسولین می‌شود [۶۱]. فعال‌سازی AMPK، بیان PGC-1 $\alpha$  را در عضله اسکلتی افزایش می‌دهد [۶۲]. PGC-1 $\alpha$  که در عملکردهای متابولیسمی وابسته به هومئوستاز انرژی و نیز حساسیت به انسولین مؤثر است، در تنظیم بیان و ترشح اپلین نقش دارد و باعث افزایش بیان اپلین در سلول‌های چربی و نیز افزایش غلظت پلاسمایی اپلین می‌شود [۶۳]. بنابراین، در کل ممکن است مسیرهای متعددی باعث آثار مفید اپلین بر حساسیت به انسولین شود. در دیابت نوع ۲ یا در مقاومت شدید به انسولین، دو فرضیه درباره اپلین وجود دارد: ۱- مقادیر اپلین درون‌زا ممکن است برای مقابله با مقاومت به انسولین، ناکافی یا ناکارآمد باشد [۱۳]. این در حالی است که بافت چربی، منبع بالقوه اپلین گردش خون است [۱] و افزایش اپلین بافت چربی می‌تواند اپلین گردش خون را افزایش دهد [۴۵، ۴۳، ۱۹]. ۲- هایپراپلینمی می‌تواند باعث مقاومت به اپلین شود، به گونه‌ای که بیان بیش از حد اپلین ممکن است ترشح انسولین را مهار کند و اختلالات متابولیسم گلوکز مانند هایپرگلیسمی (نقش محافظتی اپلین) را تشدید کند [۱۳]. بنابراین، هایپراپلینمی، مکانیسمی جبرانی در برابر هایپرانسولینمی است، به گونه‌ای که هایپرانسولینمی همراه با مقاومت به انسولین، بیان اپلین بافت چربی را با فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی PI3K، پروتئین کیناز C (PKC)<sup>۳۶</sup> و پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK)<sup>۳۷</sup> افزایش می‌دهد [۱]. اما اپلین ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند عاملی حساس به انسولین برای کاهش مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ (نقش کمکی اپلین) باشد [۱۹]. با وجود این که مکانیسم‌های دقیق چگونگی تأثیر فعالیت ورزشی بر اپلین و نیز ارتباط اپلین ناشی از فعالیت ورزشی با مقاومت به انسولین مشخص نیست، فعال‌سازی AMPK می‌تواند ارتباط اصلی بین حساسیت به انسولین میانجی شده با فعالیت ورزشی و تغییرات اپلین را نشان دهد

<sup>35</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator1-alpha

<sup>36</sup> Protein kinase C

<sup>37</sup> Mitogen-activated protein kinase

<sup>38</sup> Akt substrate of 160 kDa

انرژی و بهبود حساسیت به انسولین شوند. بنابراین، هدف قرار دادن اپلین از طریق فعالیت ورزشی می‌تواند راه‌کار درمانی مؤثر و امیدوارکننده‌ای برای دیابت نوع ۲ باشد. با وجود این، برای روشن شدن چگونگی تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر اپلین و نیز ارائه دقیق‌تری از ارتباط اپلین ناشی از فعالیت ورزشی با پاتوژنز دیابت نوع ۲ و مکانیسم‌های مربوطه به مطالعات تکمیلی و بررسی بیشتری نیاز است.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## فهرست منابع

- [1] Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P, Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 146 (2005) 1764-1771.
- [2] Akcilar R, Turgut S, Caner V, Akcilar A, Ayada C, Elmas L, Özcan TO, The effects of apelin treatment on a rat model of type 2 diabetes. *Adv Med Sci* 60 (2015) 94-100.
- [3] Alipour FG, Ashoori MR, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Zarghami N, An overview on biological functions and emerging therapeutic roles of apelin in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 11 (2017) S919-S923.
- [4] García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA, Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol Cell Biochem* 305 (2007) 87-94.
- [5] Carpené C, Dray C, Attané C, Valet P, Portillo MP, Churrua I, Milagro FI, Castan-Laurell I, Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J Physiol Biochem* 63 (2007) 359-373.
- [6] Ringström C, Nitert MD, Bennet H, Fex M, Valet P, Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Wierup N, Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept* 162 (2010) 44-51.
- [7] Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IS, Cekmez F, Ipcioglu OM, Ercin CN, Gocmen I, Dogru T, Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 23 (2010) 497-502.
- [8] Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF, The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 90 (2008) 343-349.
- [9] Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig KH, Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 130 (2005) 7-13.
- [10] Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, Cani PD, Attané C, Guigné C, Carpené C,

شده است، این در حالی است که مطالعات کمی در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی حاد بر اپلین در دیابت نوع ۲ در دسترس می‌باشد و اکثر مطالعات تأثیر فعالیت ورزشی مزمن آن هم از نوع هوازی را ارزیابی کرده‌اند که با نتایج متناقضی (افزایش و کاهش اپلین) همراه بوده است. از طرفی، به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی، مستقل از تغییرات وزن بدن با بهبود حساسیت به انسولین می‌تواند بر اپلین بافت چربی و گردش خون تأثیر داشته باشد و در نتیجه مقاومت به انسولین را در دیابت نوع ۲ کاهش دهد. از این رو، اپلین و فعالیت ورزشی عوامل حساس به انسولین هستند که می‌توانند با مکانیسم‌های مشابهی، یعنی تحریک فعالیت AMPK و PGC-1 $\alpha$  باعث افزایش متابولیسم

- Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P, Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 8 (2008) 437-445.
- [11] Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K, Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114 (2006) 544-548.
- [12] Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E, Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 19 (2009) 1574-1580.
- [13] Dray C, Debarb C, Jager J, Disse E, Daviaud D, Martin P, Attané C, Wanecq E, Guigné C, Bost F, Tanti JF, Laville M, Vidal H, Valet P, Castan-Laurell I, Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298 (2010) E1161-E1169.
- [14] Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS, Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298 (2010) E59-E67.
- [15] Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L, Capoccia D, Romeo S, Cossu E, Leonetti F, Agati L, Baroni MG, Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 7 (2012) e51236.
- [16] Yu S, Zhang Y, Li MZ, Xu H, Wang Q, Song J, Lin P, Zhang L, Liu Q, Huang QX, Wang K, Hou WK, Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)* 125 (2012) 3440-3444.
- [17] Habchi M, Duvillard L, Cottet V, Brindisi MC, Bouillet B, Beacco M, Crevisy E, Buffier P, Baillot-Rudoni S, Verges B, Petit JM, Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81 (2014) 696-701.
- [18] Abd-Elbaky A, Abo-ElMatty DM, Mesbah NM, Ibrahim SM, Omentin and apelin concentrations in relation to obesity diabetes mellitus type two and cardiovascular diseases in Egyptian

- population. *Endocrinol Metab Int J* 2 (2015) 82-86.
- [19] Kazemi F, Zahediasl S, Effects of exercise training on adipose tissue apelin expression in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Gene* 662 (2018) 97-102.
- [20] Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S, Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116 (2008) 289-292.
- [21] Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, Zhang N, Sun J, Yang J, Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 32 (2009) e150.
- [22] Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B, The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 131 (2005) 12-17.
- [23] Dunmore SJ, Brown JE, The role of adipokines in  $\beta$ -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 216 (2013) T37-T45.
- [24] Ma WY, Yu TY, Wei JN, Hung CS, Lin MS, Liao YJ, Pei D, Su CC, Lu KC, Liu PH, Lin CH, Chuang LM, Kao HL, Lin JW, Chuang YJ, Li HY, Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes. *Clin Chim Acta* 435 (2014) 18-23.
- [25] Castan-Laurell I, El Boustany R, Pereira O, Potier L, Marre M, Fumeron F, Valet P, Gourdy P, Velho G, Roussel R, Plasma apelin and risk of type 2 diabetes in a cohort from the community. *Diabetes Care* 43 (2020) e15-e16.
- [26] Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D, The role of Apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Front Physiol* 9 (2018) 557.
- [27] Zhu Sh, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y, Liang D, Zhang R, Zhang S, Wang H, Cao F, Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem* 353 (2011) 305-313.
- [28] Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P, Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine* 40 (2011) 1-9.
- [29] Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I, Apelin and energy metabolism. *Front Physiol* 6 (2015) 115.
- [30] Antushevich H, Wójcik M, Review: Apelin in disease. *Clin Chim Acta* 483 (2018) 241-248.
- [31] Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P, Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends in Endocrinol Metab* 23 (2012) 234-241.
- [32] Xu S, Tsao PS, Yue P, Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes* 3 (2011) 225-231.
- [33] Melo LC, Dativo-Medeiros J, Menezes-Silva CE, Barbosa FT, de Sousa-Rodrigues CF, Rabelo LA, Physical exercise on inflammatory markers in type 2 diabetes patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Oxid Med Cell Longev* 2017 (2017) 8523728.
- [34] Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, Liapis CD, Angelopoulou N, The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 18 (2012) 290-295.
- [35] 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. *J Arak Univ Med Sci* 17 (2014) 1-10 [In Persian].
- [36] Kazemi F, Ebrahim KH, Zahediasl S, Effects of aerobic training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *J Tabriz Univ Med Sci* 36 (2014) 62-67 [In Persian].
- [37] Kazemi F, Zahediasl S, The correlation of plasma levels of apelin-13 with insulin resistance index and plasma leptin of diabetic male rats after 8-week aerobic exercise. *J Arak Univ Med Sci* 18 (2015) 51-60 [In Persian].
- [38] Kazemi F, Ebrahim KH, Zahediasl S, Effect of regular exercise-induced apelin on dyslipidemia of type 2 diabetic rats. *Res Med* 39 (2016) 163-168 [In Persian].
- [39] Afshonpour MT, Habibi AM, Ranjbar RA, Effects of continuous aerobic exercise training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic men. *Armaghane-danesh* 21 (2016) 57-70 [In Persian].
- [40] Kazemi F, Zahediasl S, Anti-inflammation effect of 8-week aerobic training on apelin plasma concentration in diabetic male rats. *Iran J Diabetes Metab* 16 (2016) 85-94 [In Persian].
- [41] Kazemi F, Effects of 7-week moderate-intensity aerobic training on food intake and appetite-regulating hormone "apelin" in male diabetic rats. *Razi J Med Sci* 25 (2018) 82-90 [In Persian].
- [42] Son JS, Kim HJ, Son Y, Lee H, Chae SA, Seong JK, Song W, Effects of exercise-induced apelin levels on skeletal muscle and their capillarization in type 2 diabetic rats. *Muscle Nerve* 56 (2017) 1155-1163.
- [43] Krist J, Wieder K, Klötting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, Schön MR, Gärtner D, Dietrich A, Shang E, Lohmann T, Dreßler M, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M, Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obes Facts* 6 (2013) 57-69.
- [44] 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* 5 (2014) 115-128 [In Persian].
- [45] Yang H, Zhao L, Zhang J, Tang CS, Qi YF, Zhang J, Effect of Treadmill Running on Apelin and APJ Expression in Adipose Tissue and Skeletal Muscle in Rats Fed a High-fat Diet. *Int J Sports Med* 36 (2015) 535-541.
- [46] Hedayatmanesh Z, Saiiari AA, Mohammadi F, The Effect of 12 Weeks swimming training on insulin resistance and plasma apelin levels in elderly women with type 2 diabetes. *Jundishapur Sci Med J* 17 (2018) 169-177 [In Persian].
- [47] Sobhani F, Haghshenas R, Rahimi M, Effect of eight weeks aerobic training and supplementation of green tea on apelin plasma levels and insulin resistance in elderly women with type 2 diabetes. *J Mazandaran Univ Med Sci* 28 (2019) 84-93 [In Persian].
- [48] Rezaeimanesh D, Amiri Farsani P, The effect of an 8-week selected aquatic aerobic training period on plasma concentrations apelin and resistin in middle-aged men with type 2 diabetes. *J Mar Sci Technol* 19 (2020) 12-21 [In Persian].
- [49] Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A,

- Liapis CD, Vrabas IS, The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 30 (2013) 41-50.
- [50] Daryanoosh F, Aminilari Z, The effect of 12 weeks of resistance training on the Apelin, Omentin-1 levels and insulin resistance in the elderly overweight women with type 2 diabetes. *J Adv Med Biomed Res* 23 (2015) 29-40 [In Persian].
- [51] Afshounpour MT, Habibi A, Ranjbar R, The effects of progressive resistance training on plasma concentrations of plasma apelin and insulin resistance in middle-aged men with type 2 diabetes. *Razi J Med Sci* 23 (2016) 54-65 [In Persian].
- [52] Izadi MR, Gandomkar Bagheri H, Mohammadyari S, Ghardashi Afousi A, Investigating the role of intensity of exercise training on plasma apelin concentrations and insulin resistance in elderly patients with type 2 diabetes. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 26 (2018) 215-226 [In Persian].
- [53] Nasiri S, Banitalebi S, Faramarzi M, Effects of two exercise modalities of sprint interval training and combined training (strength-aerobic) on serum apelin levels and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Iran J Nurs Res* 13 (2018) 40-46 [In Persian].
- [54] Taghipour Asrami A, Ghaedi H, Banitalebi E, Effects of high intensity interval training and combined training on serum apelin levels and pancreatic  $\beta$ -cell function in overweight type 2 diabetes women. *Iran J Diabetes Obes* 10 (2018) 178-186.
- [55] Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Angelopoulou N, The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 23 (2012) 137-142.
- [56] Afshounpour MT, Habibi A, Ranjbar R, Comparison the effect of two different intensities of acute aerobic exercise on plasma concentrations of apelin, blood glucose and insulin resistance in type 2 diabetic men. *Sport Physiol* 8 (2016) 115-128 [In Persian].
- [57] Waller JD, McNeill EH, Zhong F, Vervaecke LS, Goldfarb AH, Plasma Apelin unchanged with acute exercise insulin sensitization. *J Sports Sci Med* 18 (2019) 537-543.
- [58] Winzell MS, Magnusson C, Ahrén B, The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul pept* 131 (2005) 12-17.
- [59] Alexiadou K, Kokkinos A, Liatis S, Perrea D, Katsilambros N, Tentolouris N, Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1 diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. *Hormones (Athens)* 11 (2012) 444-450.
- [60] Attané C, Daviaud D, Dray C, Dusaulcy R, Masseboeuf M, Prévot D, Carpéné C, Castan-Laurell I, Valet P, Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *J Mol Endocrinol* 46 (2011) 21-28.
- [61] Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P, Apelin, a novel adipokine overproduced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol* 245 (2005) 7-9.
- [62] Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, Guzmán-Ruiz R, Dray C, Bezaire V, Rancoule C, Kuba K, Ruiz-Gayo M, Levade T, Penninger J, Burcelin R, Pénicaud L, Valet P, Castan-Laurell I, Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 61 (2012) 310-320.
- [63] Mazzucotelli A, Ribet C, Castan-Laurell I, Daviaud D, Guigné C, Langin D, Valet P, The transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$  up regulates apelin in human and mouse adipocytes. *Regul Pept* 150 (2008) 33-37.
- [64] Hawley JA, Lessard SJ, Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)* 192 (2008) 127-135.

## Review paper

## Effects of different types of exercise on insulin-sensitizing adipokine "apelin" in type 2 diabetes

Fahimeh Kazemi

*Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran*

Received: 30 May 2022

Accepted: 15 August 2022

## Abstract

**Background and Aim:** Adipokine apelin is involved in energy metabolism and the pathogenesis of diabetes. Apelin can have anti-type 2 diabetes activity and be effective in reducing insulin resistance as an insulin-sensitizing agent. Also, reviewing the effects of different types of exercise on apelin can answer many questions about exercise-induced apelin, and identify the therapeutic role of exercise on apelin and diabetes. Therefore, in the present review article, the effect of chronic and acute exercise on apelin in type 2 diabetes, and the mechanisms of the effect of exercise on apelin and insulin sensitivity are presented.

**Results:** Few studies have evaluated the effect of acute exercise on apelin in type 2 diabetes, and most of the studies on the effect of chronic exercise have been of the aerobic type, with contradictory results (the increase and decrease of the apelin) reported. Also, it seems that exercise, independently of body weight changes by improving insulin sensitivity can affect adipose tissue and circulating apelin, and thus reduce insulin resistance in type 2 diabetes. Therefore, apelin and exercise as insulin-sensitizing agents can increase energy metabolism and improve insulin sensitivity by similar mechanisms.

**Conclusion:** Exercise-induced apelin can be a promising therapeutic strategy and target for type 2 diabetes. However, further studies are needed to determine how different types of exercise affect apelin, as well as the exact association of exercise-induced apelin with the pathogenesis of type 2 diabetes and related mechanisms.

**Keywords:** Adipokine, apelin, insulin sensitivity, diabetes, exercise

Please cite this article as follows:

Kazemi F, Effects of different types of exercise on insulin-sensitizing adipokine "apelin" in type 2 diabetes. *Iran J Physiol Pharmacol* 6 (2022) 128-139.

\*Corresponding author: f.kazemi@alzahra.ac.ir (ORCID: 0000-0003-3622-0438)