

اثر هشت هفته تمرین هوازی منظم بر سطح آپلین و عامل نکروزدهنده تومور آلفا در زنان یائسه با ابتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو

صدیقه اسدی آهنگر^۱، دکتر معصومه حبیبیان^{۲*}

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: همزمانی دو بیماری دیابت نوع دو و پرفشاری خون ممکن است؛ التهاب مزمن را تشدید نماید و فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک راهکار درمانی مهم برای این بیماران محسوب می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر هشت هفته تمرین هوازی منظم بر سطح آپلین و عامل نکروزدهنده تومور آلفا در زنان یائسه با ابتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه شبه‌تجربی روی ۲۰ زن یائسه با ابتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو در دو گروه ۱۰ نفری مداخله و کنترل انجام شد. برنامه تمرینی شامل ۲۵ تا ۴۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۵۰ تا ۷۰ حداکثر ضربان قلب، ۳ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته بود. سپس سطح آپلین، عامل نکروزدهنده تومور آلفا و گلوکز پلاسما گروه‌ها اندازه‌گیری و مقایسه شد.

یافته‌ها: هشت هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار سطح آپلین، عامل نکروزدهنده تومور و گلوکز زنان یائسه با پرفشاری خون و ابتلا به دیابت نوع دو در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی هوازی منظم می‌تواند برخی از اثرات مطلوب خود را در شرایط پاتولوژیکی پرفشاری خون همراه با دیابت نوع دو، به واسطه کاهش سطح پلاسمایی آپلین و عامل نکروزدهنده تومور آلفا میانجی‌گری کند.

کلید واژه‌ها: پرفشاری خون، دیابت نوع دو، تمرین هوازی، آپلین، عامل نکروزدهنده تومور آلفا، یائسگی

* نویسنده مسؤول: دکتر معصومه حبیبیان، پست الکترونیکی habibian_m@yahoo.com

نشانی: قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن ۳۰-۴۲۱۴۴۵۰۲۵-۰۱۱، شماره ۴۲۱۴۵۱۱۷

رسید مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۱۶، اصلاح نهایی: ۱۳۹۶/۱۰/۳۰، پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۳۰

مقدمه

حاد می‌شود. همچنین TNF- با مهار انتقال انسولین بر متابولیسم گلوکز اثر گذاشته و اختلال در متابولیسم آن می‌تواند منجر به مقاومت انسولینی، شروع بیماری دیابت نوع دو و یا توسعه این بیماری شود (۵). افزایش سطح TNF- گردشی در هر دو شرایط پیش‌دیابتی و یا پرفشاری خون، همچنین سطح بالاتر آن در شرایط همزمانی این دو بیماری همراه با بروز التهاب بیشتر (۶) و ارتباط TNF- با مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو (۵) تایید شده است. از سوی دیگر سطح پلاسمایی آپلین نیز به عنوان یک شاخص پیش‌بینی دیابت، مستقل از مقاومت به انسولین شناخته شده است (۷) و نقش پاتولوژیکی مهمی در بیماری‌های آترواسکلروتیکی مانند دیابت و پرفشاری خون ایفا می‌کند (۸). آپلین یک پپتید زیست‌فعال است که با گیرنده‌اش در بسیاری از بافت‌ها از جمله قلب، کلیه‌ها، ریه و مغز بیان می‌شود و نقش مهمی در عملکرد قلبی عروقی در شرایط دیابت ایفا می‌کند (۹). همچنین

پرفشاری خون و دیابت نوع دو از مهم‌ترین عوامل خطرزا برای بروز آترواسکلروز و عوارض آن از جمله حملات قلبی و سکته مغزی محسوب می‌شوند که با اختلالات متابولیکی و التهاب مزمن همراه هستند (۱). شروع دیابت در زنان زیر ۶۰ سال در مقایسه با مردان همسن کمتر است. در حالی که در سنین ۶۰ تا ۷۰ سال احتمال ابتلا به دیابت در زنان نسبت به مردان بالاتر است که بیانگر تاثیر تغییرات هورمونی پس از یائسگی در افزایش خطر ابتلا به دیابت است (۲). شروع یائسگی با افزایش خودبه‌خودی تولید سایتوکاین‌ها از جمله عامل نکروزدهنده تومور آلفا (Tumor necrosis factor alpha: TNF-) همراه است (۳). به طوری که سطح بالاتر این سایتوکاین در زنان یائسه گزارش شده است (۴). TNF- یک آدیپوسایتوکاین پیش‌التهابی است که در التهاب سیستمیک مداخله داشته و منجر به تحریک پروتئین‌های فاز

با افزایش سطح TNF- همراه است (۹). به طوری که ارتباط و نیز سطح بالاتر TNF- و آپلین در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم در مطالعات قبلی تایید شده است (۲۴). لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر هشت هفته تمرین هوازی منظم بر سطح آپلین و عامل نکرودهنده تومور آلفا در زنان یائسه با ابتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه شبه تجربی با طرح تحقیق پیش آزمون و پس آزمون همراه با گروه کنترل بر روی ۲۰ زن یائسه مبتلا به پرفشاری خون مبتلا به دیابت نوع دو که حداقل به مدت یکسال دارای پرونده پزشکی در بیمارستان امام خمینی شهر ساری بودند؛ در سال ۱۳۹۲ انجام گردید.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری (شماره مجوز ۲۰۸۲۱۴۰۴۹۴۱۰۰۰) قرار گرفت. آزمودنی‌ها پس از تکمیل رضایت‌نامه کتبی شرکت آگاهانه در مطالعه، به صورت نمونه‌گیری هدفمند و در دسترس انتخاب شدند؛ به طور غیر تصادفی به دو گروه ۱۰ نفری مداخله و کنترل تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل تایید آزمودنی‌ها از نظر یائسگی (حداقل دوسال قطع دوره قاعدگی)، ابتلا به پرفشاری خون خفیف (فشارخون سیستولیک بیش از ۱۴۰ تا ۱۵۹ میلی‌متر جیوه و فشارخون دیاستولیک بیش از ۹۰ تا ۹۹ میلی‌متر جیوه) و ابتلا به دیابت نوع دو (میزان گلوکز پلازما بالاتر از ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و شرکت نکردن در فعالیت منظم ورزشی بود.

معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل مصرف سیگار، ابتلا به سرطان، ابتلا به آسم، ابتلا به ناتوانی قلب، دیابت نوع یک، بیماری‌های درجه قلبی شدید، آریتمی کنترل نشده، استروژن درمانی، مصرف مکمل‌های غذایی، عدم استفاده از داروهای بالابرنده انسولین خوراکی، منع اجرای ورزش به تشخیص پزشک (با تایید پزشک) بود. در صورت عدم شرکت در سه جلسه متوالی تمرینات ورزشی و عدم تمایل آزمودنی برای ادامه همکاری با محقق، از مطالعه خارج می‌گردید.

شرکت کنندگان در مطالعه در طول تحقیق برای کنترل قندخون از داروی متفورمین (شرکت رازک، ایران) (۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) استفاده نمودند (۲۲).

در ابتدای مطالعه قد افراد با استفاده از قدسنج (دیواری ۴۴۴۴۰ ساخت شرکت کاوه) با دقت $\pm 0/1$ سانتی‌متر در وضعیت ایستاده کنار دیوار بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی قرار گرفته بودند؛ اندازه‌گیری شد. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک نیز قبل از شروع تمرینات و در حالت نشسته و با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای براساس دستورالعمل توصیه شده؛ اندازه‌گیری شد. وزن افراد با استفاده از ترازوی دیجیتال آلمانی Beurer با دقت $\pm 0/1$

آپلین می‌تواند با تنظیم مثبت ترشح انسولین (ناشی از تحریک گلوکز) در هموستاز گلوکز شرکت نماید و خود انسولین نیز می‌تواند منجر به تنظیم مثبت بیان آپلین در آدیپوسیت‌ها شود (۷). تغییرات قابل توجه سطح سرمی آپلین در بیماران دیابتی، بیانگر نقش احتمالی این آدیپوکاین در پاتوژنز مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی و دیابت نوع دو (۱۰) و اختلال عملکرد در بافت چربی آسیب‌دیده است (۱۱). مطالعات انسانی تنظیم آپلین در شرایط متابولیسم گلوگزی آسیب دیده، بحث برانگیز است. در برخی از تحقیقات، سطح بالاتر آپلین در بیماران چاق و دارای مقاومت انسولین (۱۲)، افراد مبتلا به دیابت نوع دو (۱۳ و ۱۲) و نیز مدل حیوانی دیابتی (۱۴ و ۱۵) مشاهده شده است. در حالی که سطح پایین آپلین در بیمارانی که به تازگی دیابت در آنها تشخیص داده شده نیز گزارش شده است (۱۶). علاوه بر این در مقایسه سطح سرمی آپلین در خود بیماران دیابتی نیز سطح بالاتر آن در بیماران چاق (با توده بدنی بالاتر از ۳۰) نسبت به بیمارانی با توده بدنی پایین‌تر و نیز سطح بالاتر آپلین در بیماران دیابتی دارای اضافه وزن نسبت به افراد سالم مشاهده شده است (۱۰). بر اساس شواهد چاقی و افزایش مقاومت به انسولین با افزایش در سطح TNF- و انسولین همراه است و TNF- ممکن است به عنوان یک تنظیم کننده مستقیم بیان آپلین در بافت چربی انسان و موش‌های کوچک عمل نماید. همچنین ارتباط قوی بین بیان TNF- و آپلین در بافت چربی افراد چاق و لاغر گزارش شده است (۱۷). امروزه فعالیت ورزشی به عنوان یک محرک قوی برای بهبود التهاب مزمن و اختلالات متابولیکی شناخته شده است (۱۸) و عدم فعالیت جسمانی یک عامل خطرزای مستقل برای مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو است. براساس نتایج مطالعات قبلی، فعالیت ورزشی صرف دارای فواید متعددی نظیر بهبود حساسیت به انسولین، کاهش هموگلوبین گلیکوزیله و افزایش اوج اکسیژن مصرفی است (۱۹). در برخی از مطالعات قبلی کاهش سطح TNF- در زنان چاق یائسه پس از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی (۱۰ تمرین، در ۳ ست با ۸-۱۲ تکرار بیشینه) (۴) و یا ۳ ماه فعالیت هوازی با شدت متوسط و ملایم در بیماران چاق دیابتی (۲۰) و در برخی دیگر عدم تغییر در سطح TNF- بیماران مبتلا به دیابت پس از ۶ ماه تمرین هوازی با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی مشاهده شده است (۲۱). با این حال گزارشات متناقضی نیز در مورد آپلین به چشم می‌خورد. به طوری که کاهش سطح آپلین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو پس از ۳ ماه تمرین هوازی (۱۲)، افزایش سطح آپلین پس از ۸ هفته تمرین هوازی با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه (۲۲) و یا ۳ ماه فعالیت هوازی با شدت شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه (۲۳) مشاهده شده است. به اعتقاد محققین آپلین به عنوان یک آدیپوکاین با چاقی و انسولین تنظیم مثبت می‌شود و خود چاقی و مقاومت به انسولین به طور مزمنی

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنروپومتری زنان یائسه با ابتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو گروه‌های مداخله و کنترل

متغیرها	گروه مداخله	گروه کنترل	p-value
سن (سال)	۵۰/۸±۴/۶	۵۰/۲±۳/۴	۰/۷۶۷
وزن (کیلوگرم)	۷۹/۶±۸/۲	۷۵/۷±۹/۴	۰/۴۴۱
قد (سانتی‌متر)	۱۶۲/۱±۵/۱	۱۶۰/۷±۶/۴	۰/۶۵۵
شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)	۳۰/۲±۳/۸	۲۹/۳±۳/۰	۰/۵۸۶
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۵۲/۴±۸/۲	۱۵۲/۷±۹/۶	۰/۹۵۳
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۹۲/۱±۸/۸	۹۱/۴±۹/۹	۰/۸۸۹

جدول ۲: مقایسه درون گروهی میانگین و انحراف استاندارد تغییرات متغیرهای مورد مطالعه در سطح پایه و بعد از ۸ هفته در زنان یائسه با ابتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو گروه‌های مداخله و کنترل

متغیرها	گروه‌ها	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	p-value
آپلین (پیکوگرم/میلی‌لیتر)	مداخله	۳۲۸/۰۰±۳۸/۶۶	۲۲۳/۱۴±۲۱/۵۴	< ۰/۰۰۱
	کنترل	۳۲۶/۴۳±۳۸/۹۵	۳۳۰/۷۱±۳۶/۶۸	۰/۲۶۵
TNF- (پیکوگرم / میلی‌لیتر)	مداخله	۱۴/۳۱±۱/۲۸	۱۲/۲۹±۰/۹۰	< ۰/۰۰۱
	کنترل	۱۳/۷۵±۱/۰۴	۱۳/۸۱±۰/۹۷	۰/۶۲۰
گلوگز (میلی‌گرم / دسی‌لیتر)	مداخله	۱۷۶/۴±۴۲/۷	۱۴۲/۴±۴۹/۵	۰/۰۰۲
	کنترل	۱۶۳/۷±۳۹/۳	۱۷۱/۰±۴۲/۶	۰/۲۳۳
وزن بدن (کیلوگرم)	مداخله	۷۹/۵±۸/۹۶	۷۶/۸۵±۷/۷۷	< ۰/۰۰۱
	کنترل	۷۵/۶۶±۹/۴۴	۷۶/۲۲±۹/۶۳	۰/۱۳۰

ساخت شرکت پارس آزمون با حساسیت یک میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعیین شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-20 تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون‌های شاپیروویلک و لوین به ترتیب برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها و بررسی تجانس واریانس‌ها و نیز آزمون آماری تی زوجی برای بررسی تغییرات درون گروهی و آزمون تی مستقل برای مقایسه اختلاف میانگین درصد تغییرات [درصد تغییرات = ۱۰۰ × (نمره پیش‌آزمون / نمره پس‌آزمون - نمره پس‌آزمون)] متغیرهای تحقیق در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن و وزن آزمودنی‌ها به ترتیب ۵۰/۵±۳/۹ سال و ۷۷/۸±۸/۶ کیلوگرم بود.

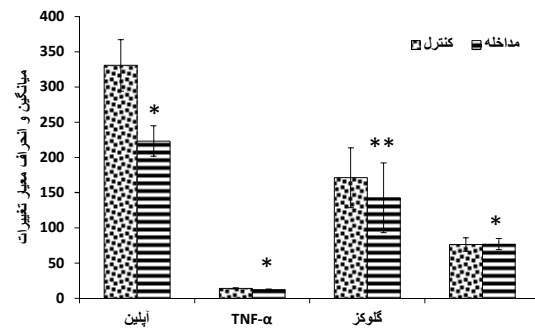
میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنروپومتری آزمودنی‌ها در جدول یک آمده است. نتایج بیانگر عدم تفاوت آماری معنی‌دار بین این ویژگی‌ها (جدول یک) و نیز سطح آپلین، TNF- و گلوکز در وضعیت پایه بودند. علاوه بر این بررسی تغییرات درون گروهی نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی با کاهش آماری معنی‌داری در سطح پلاسمایی آپلین (۳۱/۹۷ درصد)، TNF- (۱۴/۱۲ درصد)، گلوکز (۱۹/۲۷ درصد) و وزن بدن (۳/۴۱ درصد) زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون همراه با دیابت نوع دو بود؛ اما تغییر آماری معنی‌داری در سطح متغیرهای فوق، در گروه کنترل

کیلوگرم بدون کفش با حداقل لباس اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی از تقسیم وزن فرد (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) محاسبه شد. برنامه تمرینی در هر جلسه شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن، فعالیت اصلی، ۱۰ دقیقه تمرینات سرد کردن بود. تمرینات اصلی شامل حرکات ریتمیک هوازی بود که در هفته اول با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب (۲۲۰ - سن) و به مدت ۲۵ دقیقه شروع شد و با افزایش تدریجی شدت و مدت تمرین به شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب و مدت ۴۰ دقیقه در هفته هشتم رسید. شدت تمرین از طریق تعیین تعداد ضربان قلب طی تمرین با استفاده از ضربان سنج پولار کنترل گردید (۲۳). نمونه‌های خونی در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون (۲ روز پس از آخرین جلسه تمرین) و به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه در وضعیت نشسته و استراحت از ورید بازویی دست چپ جمع‌آوری شد. پس از ۱۵ دقیقه سانتیفریوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه، پلاسمای جداسازی شده در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد و برای آنالیز بعدی و تعیین سطح متغیرهای تحقیق مورد استفاده قرار گرفت.

با استفاده از کیت تجاری ویژه سطح پلاسمایی TNF- (AviBion Human TNF- ELISA Kit) و آپلین (ELISA Kit (AP13) Human Apelin 13) به روش الیزا و با درجه حساسیت به ترتیب ۰/۱۵ پیکوگرم لیتر و ۰/۲۷ نانوگرم بر لیتر، براساس دستورالعمل شرکت سازنده (R&D Systems, Minneapolis, MN) اندازه‌گیری شد. همچنین سطح گلوکز ناشتا به روش رنگ‌سنجی آنزیماتیکی و کیت ویژه

چاق و یا دارای اضافه وزن با میانگین سنی ۲۲/۸ سال، پس از هشت هفته تمرین با شدت ۶۵ تا ۸۰ درصد ضربان قلب حداکثر (۲۵) توسط محققین دیگر گزارش شده است. مخالف با نتایج تحقیق حاضر، در مطالعه Kadoglou و همکاران افزایش سطح آپلین پلاسمایی در افراد دیابتی چاق، پس از ۶ ماه تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب حداکثر مشاهده شد (۲۱). محققین دیگر هم افزایش سطح پلاسمایی آپلین را در موش‌های با پرفشاری خون پس از ۹ هفته تمرینات شنا (۲۶) و نیز در مردان مبتلا به دیابت نوع دو (با شاخص توده بدنی نرمال) پس از ۸ هفته تمرین هوازی با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب حداکثر (۲۲) گزارش نموده‌اند. علاوه بر این افزایش سطح آپلین پس از سه ماه تمرین فزاینده هوازی با شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو با میانگین سنی ۵۳/۳ سال و شاخص توده بدن ۲۸/۷ کیلوگرم بر متر مربع نیز مشاهده شده است (۲۷). به نظر می‌رسد این مغایرت‌ها ممکن است به تفاوت در نوع پروتکل، مدت و شدت تمرینات، وضعیت آمادگی بدنی، به ویژه درصد چربی احشایی (۱۲ و ۲۸) آزمودنی‌ها و طول مدت ابتلا به بیماری دیابت (۱۰) مربوط باشد. مدت طولانی‌تر بیماری دیابت ممکن است منجر به بدتر شدن مقاومت به انسولین و ترشح بیشتر انسولین شود که می‌تواند سطح پایه آپلین را تحت تاثیر قرار دهد. به طوری که در بیماران دیابتی چاق که در مراحل اولیه خود هستند و نقص‌های متابولیکی به طور کامل در آنها ظاهر نشده؛ ممکن است تغییر احتمالی بیماری دیابت نوع دو با شیوه زندگی رخ دهد (۱۰). از سوی دیگر افزایش سطح گردشی آپلین در افراد دیابتی ممکن است به افزایش بیان mRNA آپلین در بافت چربی زیرپوستی شکمی و چربی امتال (در سطحی بالاتر از چربی زیرپوستی شکمی) مربوط شود که نشان‌دهنده تنظیم ویژه مخزن چربی در بیان آپلین است (۱۲). علاوه بر این، بیان بیشتر آپلین در بافت چربی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم نیز مشاهده شده است (۱۲ و ۲۹). از جمله یافته‌های تحقیق حاضر کاهش وزن متعاقب ۸ هفته تمرین بود. بنابراین یکی از مکانیسم‌های احتمالی کاهش آپلین متعاقب تمرینات هوازی می‌تواند به کاهش وزن و احتمالاً کاهش چربی احشایی در زنان دیابتی چاق مربوط شود. به طوری که سطح پایین‌تر آپلین با کم شدن چاقی در بیماران دیابتی به خوبی تایید شده است (۱۰). در شرایط چاقی و هاپر انسولینی، آپلین منجر به بازسازی تحمل گلوکز و افزایش مصرف آن می‌شود و افزایش آپلین در چنین شرایطی شروع مقاومت به انسولین را به تاخیر می‌اندازد (۳۰). دو توجیه بالقوه برای ارتباط آپلین گردشی و حساسیت انسولینی می‌تواند تاثیر مستقیم کاهش آپلین در بهبود حساسیت انسولینی باشد و دیگر این که افزایش آپلین گردشی می‌تواند به عنوان یک مکانیسم جبرانی، حساسیت انسولینی را بهبود

مشاهده نشد (جدول ۲). علاوه بر این نتایج مقایسه برون گروهی متغیرهای تحقیق حاکی از وجود تفاوت آماری معنی‌دار بین تغییرات میانگین و در نتیجه کاهش سطح آپلین، TNF- α ، گلوکز و وزن بدن در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل بود (نمودار یک).



نمودار ۱: مقایسه بین گروهی میانگین و انحراف استاندارد تغییرات متغیرهای مورد مطالعه بعد از ۸ هفته در زنان یائسه با ابتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو گروه‌های مداخله و کنترل
 $P < 0.002^{**}$, $P < 0.001^{*}$

بحث

بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر پس از ۸ هفته تمرین هوازی، سطح گلوکز ناشتا، آپلین و TNF- α در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو، کاهش معنی‌داری یافت. در مطالعات قبلی سطح بالاتر آپلین پلاسمایی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو (۱۲ و ۲۴) مشاهده شد. لذا به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی منظم ممکن است از طریق تنظیم منفی سطح آپلین پلاسمایی منجر به اثرات مطلوبی از جمله کاهش سطح گلوکز خون در گروه مداخله تحقیق حاضر شده باشد. مشابه با یافته‌های مطالعه ما کاهش سطح آپلین پس از یک دوره فعالیت ورزشی در دیگر مطالعات گزارش شده است (۱۲ و ۱۵ و ۲۵). این در حالی است که مخالف با نتایج تحقیق افزایش سطح آپلین متعاقب تمرینات ورزشی در مطالعات حیوانی (۲۶) و انسانی (۲۱ و ۲۲ و ۲۷) نیز گزارش شده است. در این راستا Krist و همکاران نشان دادند ۱۲ ماه تمرین هوازی (با شدت متوسط، سه جلسه در هفته و ۶۰ دقیقه در هر جلسه) با کاهش آپلین پلاسمایی در مردان و زنان مبتلا به دیابت نوع دو با میانگین سنی ۵۳/۱ سال و شاخص توده بدن ۳۱/۴ کیلوگرم بر مترمربع همراه بوده است و ارتباط مستقیمی بین کاهش آپلین پلاسمایی با بهبود حساسیت به انسولین و کاهش شاخص التهابی پروتئین واکنشی C، مستقل از کاهش وزن در آزمودنی‌ها وجود داشت (۱۲). همچنین سطح بالاتر آپلین در موش‌های مبتلا به دیابت نوع یک در مقایسه با موش‌های سالم و کاهش آن پس از ۱۰ هفته دویدن روی نوارگردان، در هر دو گروه از موش‌های سالم و دیابتی توسط دلاور و همکاران گزارش شد (۱۵). علاوه بر این کاهش آپلین در زنان

از آدیپوسیت مهم است. به طوری که افزایش بیان آپلین در بافت چربی می تواند در افزایش سطح پلاسمایی آپلین اثرگذار باشد (۱۷). بنابراین انسولین و TNF- افزایش یافته در شرایط دیابتی می تواند با فعال نمودن بیان آپلین در بافت چربی، منجر به توسعه سطح پلاسمایی آپلین در آزمودنی های تحقیق حاضر شده باشد (۱۲ و ۱۷) و همزمانی پرفشاری خون، یائسگی و دیابت ممکن است به افزایش بیشتر سطح آپلین پلاسمایی در این افراد منجر شده باشد که پس از ۸ هفته فعالیت بدنی کاهش یافت. اگرچه در تحقیق حاضر تاثیر فعالیت ورزشی بر سطح TNF- و آپلین در بافت چربی به طور مستقیم اندازه گیری نشد که می تواند از محدودیت های تحقیق حاضر محسوب شود؛ اما به خوبی تایید شده که افزایش تدریجی و یا مزمن TNF- در شرایط چاقی و دیابت نقش مهمی در تنظیم اعمال بافت چربی و تنظیم مثبت آپلین در این بافت دارد (۱۷ و ۲۴). بنابراین فعالیت ورزشی نیز ممکن است از مسیرهای مختلف مانند کاهش در وزن بدن و بافت چربی، منجر به کاهش TNF- و تولید آپلین ناشی از آن در بافت چربی و در نتیجه کاهش سطح پلاسمایی آپلین در زنان دیابتی تحقیق حاضر شده باشد. از سوی دیگر کاهش انسولین و مقاومت به انسولین ناشی از فعالیت ورزشی (۳۸)، افزایش تولید سایتوکاین ضدالتهابی (۳۹) و کاهش استرس اکسایشی (۴۰) را نیز می توان از مکانیسم های احتمالی دیگر کاهش عامل التهابی TNF- و آپلین در گروه مداخله مطالعه حاضر برشمرد.

به منظور درک بهتر سازوکارهای اهداف درمانی فعالیت ورزشی در کاهش عوارض التهابی ناشی از دیابت و کنترل گلوکز انجام مطالعات گسترده تر با دوره های طولانی تر فعالیت ورزشی و آزمودنی هایی با تعداد بیشتر توصیه می شود.

نتیجه گیری

بر اساس یافته های این مطالعه، ۸ هفته تمرین هوازی منظم با شدت متوسط، می تواند منجر به کاهش معنی دار سطح پلاسمایی گلوکز، TNF- و آپلین در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع دو شود. از این رو به نظر می رسد برخی از اثرات مطلوب فعالیت ورزشی هوازی منظم در شرایط پاتولوژیکی پرفشاری خون همراه با دیابت نوع دو ممکن است به واسطه کاهش سطح آپلین و TNF- میانجی گری شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه (شماره ۲۰۸۲۱۴۰۴۹۴۱۰۰۰) خانم صدیقه اسدی آهنگر برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزش از دانشکده علوم انسانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری بود. بدینوسیله از کلیه همکاران و عزیزانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری نمودند، صمیمانه سپاسگزاری می گردد.

بخشد که در واقع خود این بهبودی ممکن است منجر به کاهش سطوح آپلین گردد (۱۸). علاوه بر این ممکن است فیلتراسیون سلول های ایمنی منبع تولید آپلین در بافت چربی باشند و آپلین افزایش یافته نیز در شرایطی مانند دیابت نوع دو بازتابی از اختلال عملکرد و افزایش التهاب در بافت چربی باشد (۳۱). همچنین ارتباط آپلین گردشی و TNF- در افراد چاق مبتلا به سندرم متابولیک می تواند تاییدی بر ارتباط قوی بین التهاب بافت چربی و افزایش آپلین پلاسمایی باشد (۲۸).

به طور جالبی از یافته های مهم دیگر تحقیق حاضر کاهش سطح TNF- پس از ۸ هفته مداخله فعالیت ورزشی منظم در گروه مداخله بود. در این راستا محققین نشان دادند سطح TNF- در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع دو (۴۰ تا ۵۵ سال) پس از ۳ ماه تمرین هوازی با شدت های متوسط (۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب حداکثر) و یا ملایم (۵۵ تا ۶۵ درصد ضربان قلب حداکثر) کاهش یافته و کاهش ناشی از تمرینات با شدت متوسط، بیشتر بوده است (۲۰). علاوه بر این کاهش سطح TNF- پس از ۲ ماه تمرینات هوازی سبک و یا متوسط در بیماران چاق با دامنه سنی ۴۲ تا ۶۵ سال (۳۲) و زنان چاق غیرفعال (۳۳) نیز مشاهده شده است. این در حالی است که محققین دیگر تغییری در سطح TNF- پس از ۳ ماه تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب حداکثر در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو (۳۴) و نیز متعاقب ۴ ماه تمرینات سرعتی و یا قدرتی استقامتی در زنان مبتلا به دیابت نوع دو (۳۵) مشاهده نکردند. به اعتقاد محققین فعالیت ورزشی می تواند اثر ضدالتهابی موضعی در عضلات اسکلتی اعمال کند و ممکن است منجر به کاهش بیان موضعی این سایتوکاین ها بدون تغییر در سطح گردشی آنها شود (۳۴). از سوی دیگر ارتباط مثبت بین سطح TNF- خون با مقاومت به انسولین (۳۶ و ۵) و افزایش سطح آن در بافت چربی انسانی و مدل های حیوانی چاق و مبتلا به دیابت نوع دو (۱۲ و ۱۷) تایید شده است. TNF- می تواند با کاهش فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین و همچنین سوبسترا گیرنده نوع یک آن در بافت های عضله و چربی، منجر به افزایش مقاومت به انسولین شود (۳۷). از سوی دیگر بیان آپلین در آدیپوسیت ها به واسطه فعال سازی مسیرهای کینازی MAPK، JNK و PI3-K ناشی از TNF- (۱۷) و مسیرهای MAPK و PI3-k از طریق انسولین (۱۳) افزایش می یابد. محققین نشان دادند تزریق داخل صفاقی TNF- به موش های کوچک با افزایش سطح پلاسمایی آپلین و بیان آن در بافت چربی همراه بوده است. بنابراین TNF- ممکن است به عنوان تنظیم کننده مستقیم بیان آپلین در آدیپوسیت های حیوانی و انسانی عمل نماید. لذا با در نظر گرفتن جرم کل بافت چربی، نقش اندوکرائینی آپلین تولید شده

References

- Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Apr; 14(2): 160-66. doi:10.1007/s11883-012-0227-2
- Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, et al. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17). *Diabetes Care.* 2013 Dec; 36(12): 4007-14. doi:10.2337/dc13-1048
- Dantas AP, Sandberg K. Estrogen regulation of tumor necrosis factor-alpha: a missing link between menopause and cardiovascular risk in women? *Hypertension* 2005 Jul; 46(1): 1-2. doi:10.1161/01.HYP.0000169038.67923.b0
- Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Nov; 44(11): 2099-110. doi:10.1249/MSS.0b013e3182644984
- Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 2012; 135: 127-30.
- Huang Z, Chen C, Li S, Kong F, Shan P, Huang W. Serum markers of endothelial dysfunction and inflammation increase in hypertension with prediabetes mellitus. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016 Jun; 20(6): 322-27. doi:10.1089/gtmb.2015.0255
- Ma WY, Yu TY, Wei JN, Hung CS, Lin MS, Liao YJ, et al. Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes. *Clin Chim Acta.* 2014 Aug; 435: 18-23. doi:10.1016/j.cca.2014.03.030
- Lv D, Li H, Chen L. Apelin and APJ, a novel critical factor and therapeutic target for atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2013 Jul; 45(7): 527-33. doi:10.1093/abbs/gmt040
- Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol.* 2008 May; 90(5): 343-49. [Article in English, Portuguese]
- Qasim QA, Fareed YY, Jabir MA, Sahib HB. Evaluation of chemerin and apelin adipokines in obese and non-obese type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2016 Oct; 40(1): 228-33.
- Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine.* 2011 Aug; 40(1): 1-9. doi:10.1007/s12020-011-9507-9
- Krist J, Wieder K, Klötting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, et al. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obes Facts.* 2013; 6(1): 57-69. doi:10.1159/000348667
- 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 Nov; 114(10): 544-48. doi:10.1055/s-2006-948309
- 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 Apr; 146(4): 1764-71. doi:10.1210/en.2004-1427
- Delavar R, Heidarianpour A. The effect of aerobic exercise training on plasma apelin levels and pain threshold in T1DM rats. *Iran Red Crescent Med J.* 2016; 18(9): e31737. doi:10.5812/ircmj.31737
- 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.* 2008 May; 116(5): 289-92. doi:10.1055/s-2007-1004564
- Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNF α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J.* 2006 Jul; 20(9): 1528-30. doi:10.1096/fj.05-5243fj
- Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2016 Feb; 94(2): 146-50. doi:10.1038/icb.2015.101
- Duclos M, Virally ML, Dejager S. Exercise in the management of type 2 diabetes mellitus: what are the benefits and how does it work? *Phys Sportsmed.* 2011 May; 39(2): 98-106. doi:10.3810/psm.2011.05.1899
- Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci.* 2013 Dec; 13(4): 857-63. doi:10.4314/ahs.v13i4.1
- Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Dec; 14(6): 837-43.
- Afshon Pour M, Habibi A, Ranjbar R. [Effects of continuous aerobic exercise training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic men]. *Armaghane Danesh.* 2016; 21(1): 57-70. [Article in Persian]
- Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2012 May; 18(5): CR290-5.
- Yu S, Zhang Y, Li MZ, Xu H, Wang Q, Song J, et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl).* 2012 Oct; 125(19): 3440-44.
- Galdavi R, Mogharnasi M. [The effect of two methods of endurance and resistance training on plasma apelin levels and some anthropometric variables in overweight and obese girls]. *Sport Biosciences (Harakat).* 2015; 7(2): 261-77. [Article in Persian]
- Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK, Wang X, et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2006 Aug; 79(12): 1153-59. doi:10.1016/j.lfs.2006.03.040
- Aminilari Z, Daryanoosh F, Koshkie Jahromi M, Mohammadi M. [The effect of 12 weeks aerobic exercise on the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2]. *J Arak Uni Med Sci.* 2014; 17(4): 1-10. [Article in Persian]
- Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 2008 Nov; 8(5): 437-45. doi:10.1016/j.cmet.2008.10.003
- Dray C, Debarb C, Jager J, Disse E, Daviaud D, Martin P, et al. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Jun; 298(6): E1161-9. doi:10.1152/ajpendo.00598.2009
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin*

Endocrinol Diabetes. 2009 Jun; 117(6): 241-50. doi:10.1055/s-0029-1192044

31. Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S, et al. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Nov; 19(9): 626-33. doi:10.1016/j.numecd.2008.12.008

32. Al-Jiffri O, Al-Sharif FM. Inflammatory and adipocytokines response to moderate versus mild aerobic exercise training in obese patients. *Aust J Basic Appl Sci*. 2011; 5(12): 1655-60.

33. Zehsaz F, Farhangi N, Mirheidari L. The effect of aerobic training on CXL5, tumor necrosis factor α and insulin resistance index (HOMA-IR) in sedentary obese women. *Cent Eur J Immunol*. 2014; 39(3): 365-69. doi:10.5114/ceji.2014.45949

34. Ghasemalipour H, Eizadi M, Hajirasouli M. The effect of regular aerobic training on tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in males with type II diabetes. *Avicenna J Med Biochem*. 2015; 3(1): e26908. doi:10.17795/ajmb-26908

35. Zamanpour L, Banitalebi E, Amirhosseini SE. [The effect of sprint training and combined aerobic and strength training on some inflammatory markers and insulin resistance in

women with diabetes mellitus (T2dm)]. *Iran J Diabetes Metabol*. 2016; 15(5): 300-11. [Article in Persian]

36. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug; 93(8): 3165-72. doi:10.1210/jc.2008-0425

37. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb; 11(2): 85-97. doi:10.1038/nri2921

38. Moosavi J, Habibian M, Farzanegi P. [The effect of regular aerobic exercise on plasma levels of 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance in hypertensive postmenopausal women with type 2 diabetes]. *Razi J Med Sci*. 2016; 22(141): 80-90. [Article in Persian]

39. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Apr; 98(4): 1154-62. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004

40. Stewart KJ. Role of exercise training on cardiovascular disease in persons who have type 2 diabetes and hypertension. *Cardiol Clin*. 2004 Nov; 22(4): 569-86. doi:10.1016/j.ccl.2004.06.007

Original Paper

Effect of regular exercise training on apelin and tumor necrosis factor alpha levels in hypertensive postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus

Sedigheh Acadi Ahangar (M.A)¹, Masoumeh Habibian (Ph.D)^{*2}

¹M.A in Physical Education and Sports Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran. ²Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Human Sciences Faculty, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

Abstract

Background and Objective: The comorbidity of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension may exacerbate chronic inflammation and regular exercise training considered as an important therapeutic approach for such patients. This study was done to evaluate the eight weeks effects of regular exercise training on apelin and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) plasma levels in hypertensive postmenopausal women with T2DM.

Methods: This quasi-experimental study was conducted on 20 postmenopausal women with hypertension and T2DM. Subjects non-randomly allocated into intervention and control groups. Training program consisted of 25-40 minutes of aerobic exercise at 50-70 percent of maximal heart rate, 3 sessions per week for 8 weeks. The plasma level of apelin, TNF- α and glucose was measured, subsequently.

Results: 8 weeks exercise training was significantly reduced apelin, TNF- α , and glucose levels in the intervention group compared to the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Aerobic exercise can mediate some of its favorable effects on hypertension pathological conditions associated with type 2 diabetes mellitus by reducing plasma apelin and TNF- α levels.

Keywords: Hypertension, Type 2 diabetes mellitus, Aerobic exercise, Apelin, Tumor necrosis factor alpha, Diabetes, Menopause

* **Corresponding Author:** Habibian M (Ph.D), E-mail: habibian_m@yahoo.com

Received 28 Aug 2017

Revised 6 Jan 2018

Accepted 20 Jan 2018