

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۴
دوره ۷، شماره ۱، ص: ۹۳-۱۰۸
تاریخ دریافت: ۹۱/۰۴/۱۲
تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۷/۰۳

اثر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر اپلین پلازما و مقاومت انسولینی زنان نسبتاً چاق

معصومه هلالی زاده^{۱*} - عباسعلی گائینی^۲ - محمدرضا کردی^۳ - علی اصغر رواسی^۴ -

مهدی هدایتی^۵

۱. دکتری فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۲. استاد دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۳. دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

اپلین، ادیپوکاینی جدید است که مهم‌ترین نقش فیزیولوژیکی آن، تعامل مستقیم با هورمون انسولین است. هدف اصلی این تحقیق، بررسی اثر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر اپلین پلازما و مقاومت انسولینی زنان نسبتاً چاق بود. بدین منظور، چهل دانشجوی با BMI بیش از ۲۵ و غیرورزشکار، به صورت تصادفی از بین بیش از چهارصد دانشجوی واجد شرایط، پس از تکمیل رضایت‌نامه و پرسش‌نامه سلامت جسمانی و فعالیت بدنی انتخاب و به وسیله جدول اعداد تصادفی، به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. پروتکل تمرینی گروه تجربی، دوازده هفته شامل هفت جلسه فعالیت در هفته بود که چهار جلسه را تمرینات استقامتی شامل تمرینات تناوبی دویدن ملایم یا پیاده‌روی تند، دو جلسه را تمرینات مقاومتی به روش دایره‌ای و یک جلسه را تمرینات هندبال به خود اختصاص داد. نمونه‌گیری خون از دو گروه، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و در دو نوبت قبل از شروع برنامه تمرینی و ۷۲ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی انجام پذیرفت. مقادیر اپلین و انسولین پلازما با روش الایزا اندازه‌گیری شد. به منظور مقایسه متغیرها بین دو گروه تجربی و کنترل، از آزمون آماری ANOVA با اندازه‌گیری‌های مکرر (۲×۲)، در سطح $p < 0.05$ استفاده شد. بر اساس نتایج، کاهش معنی‌داری در مقادیر اپلین ($p = 0.035$)، شاخص مقاومت انسولینی ($p = 0.014$) و توده چربی ($p < 0.001$) گروه تجربی پس از دوره تمرینی ملاحظه شد. این نتایج، نقش محوری کاهش وزن را در بهبود هم‌زمان الگوی ترشح ادیپوسایتوکاین اپلین و حساسیت انسولینی نمایان ساخت.

واژه‌های کلیدی

اپلین، ادیپوسایتوکاین، اضافه‌وزن، تمرینات ترکیبی، حساسیت انسولینی.

مقدمه

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات منظم و طولانی‌مدت، اعم از استقامتی یا مقاومتی، سبب بهبود کنترل قند خون و افزایش حساسیت انسولینی می‌شوند (۲۰، ۱۷). این تمرینات بر رهایش ادیپوکاین‌ها در پلاسما، به‌ویژه در افراد مبتلا به چاقی و دیابت تأثیرگذار بوده‌اند (۳۱، ۲۸، ۲۰، ۱۳، ۷، ۴). براساس مطالعه‌ای جدید، تأثیر دو شیوه تمرینی استقامتی و مقاومتی، تفاوتی در کاهش مقاومت انسولینی ندارد؛ هرچند تمرینات مورد استفاده، بر رهایش ادیپوکاین‌های مطالعه، تأثیر معنی‌داری نداشته است (۱۵).

اخیراً تمرینات ترکیبی به‌عنوان شیوه تمرینی مؤثر در بهبود عملکرد بدنی و کاهش شاخص مقاومت انسولینی مطرح شده‌اند؛ به‌گونه‌ای که ترکیبی از تمرینات رکاب‌زنی و شنا، به تغییر مقدار رهایش ادیپوکاین‌ها و کاهش مقاومت انسولینی در زنان دیابتی منجر شده است (۱۶، ۴). به‌طور کلی، افزایش ترشح ادیپوسایتوکاین‌ها بیش از مقدار طبیعی، با افزایش مقاومت انسولینی، کاهش لیپولیز و افزایش لیپوژنز همراه است. نیز با BMI، WHR و حجم آدیپوسایت‌ها هم‌بستگی مستقیم نشان می‌دهد و در عضلات اسکلتی اثری پیش‌التهابی اعمال می‌کند (۷، ۵).

در میان ادیپوکاین‌های متنوع، اپلین ادیپوکاینی جدید است که تأثیر تمرینات ورزشی بر آن، کمتر بررسی شده است. اپلین دارای منشأ پپتیدی و ژن آن در انسان حاوی ۷۷ اسیدآمینو است (۲۶). این هورمون را گروه تحقیقاتی پروفیسور فوجینو در سال ۱۹۹۸ کشف کردند (۲۵) و مطالعات فراوانی در ارتباط با اپلین و نقش‌های چندگانه آن در بدن انجام شده است (۲۶، ۲۵، ۲۲، ۲۱، ۱۸، ۱۴، ۱۲، ۶، ۲). گزارش‌ها نشان می‌دهد گسترده‌ترین منبع ترشح این هورمون، بافت چربی سفید است و به‌همین دلیل، اپلین نوعی ادیپوکاین مؤثر در بدن شناخته می‌شود (۱۴، ۲). این هورمون به‌جز بافت چربی سفید، از سایر اندام‌ها از جمله کلیه و قلب و به مقدار کمتر از بافت چربی قهوه‌ای آزاد می‌شود (۲).

مهم‌ترین نقش فیزیولوژیکی ادیپوکاین در بدن، تعامل مستقیم با هورمون انسولین است (۲۷، ۲). در برخی مطالعات، مقدار ترشح انسولین، تنظیم‌کننده اصلی بیان اپلین و رهایش آن در پلاسما معرفی شده (۲۷، ۲)؛ به‌گونه‌ای که در شرایط مقاومت انسولینی و دیابت نوع II، میزان بیان اپلین توسط بافت چربی و مقدار پلاسمایی آن افزایش می‌یابد. ازسوی دیگر، کاهش بیان آن از سطح طبیعی در آدیپوسایت موجب کاهش حساسیت انسولینی می‌شود (۲۷، ۶، ۲). مشاهده بیان‌گیرنده اپلین در سلول‌های عضله اسکلتی، نشان‌دهنده نقش آن در برداشت گلوکز عضلانی و متعاقباً کنترل گلیسمی

است (۶). همچنین، ارتباط مستقیمی بین میزان ترشح اپلین با BMI^۱، چاقی و درصد چربی گزارش شده است (۲۷۲، ۱۴، ۲). بدن افراد مبتلا به اضافه‌وزن، ازسویی به‌دلیل داشتن بافت چربی گسترده‌تر و ازسوی دیگر، به‌دلیل بروز مقاومت انسولینی و متعاقب آن هاپیر انسولینی، اپلین بیشتری ترشح می‌کند (۶). ارتباط مستقیمی بین افزایش مقادیر اپلین، لپتین، TNF- α ^۲ و اورکسین A پلاسمایی در افراد چاق و مبتلا به اضافه‌وزن مشاهده شده است (۹، ۳). هاشیموتو و همکارانش (۲۰۰۷) گزارش کردند که در افراد دارای رژیم‌های غذایی پرکلسترول، اپلین بالا عاملی خطرزا در افزایش تکثیر سلول‌های عضله صاف دیواره عروق و تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزی به‌شمار می‌آید و به‌عنوان میانجی استرس اکسایشی بافت عروق عمل می‌کند (۸). کاستان لورل و همکارانش (۲۰۰۸) اثر یک دوره رژیم غذایی کم‌کالری را که موجب کاهش وزن چربی زنان چاق می‌شد، بر اپلین پلاسما و بیان APJ^۳ و اپلین بافت بررسی کردند. نتایج نشان داد که مقدار اپلین پلاسمادر بیست زن چاق، بیش از گروه کنترل دارای وزن نرمال بود. پس از آن، رژیم کم‌کالری موجب کاهش معنی‌دار BMI، انسولین، اپلین و mRNA اپلین و APJ بافت چربی شد. این محققان، کاهش اپلین خون را به کاهش اپلین بافت چربی نسبت دادند (۳).

یو و همکارانش (۲۰۱۰) گزارش کردند که در عضله سولئوس موش‌های مبتلا به کمبود اپلین، حساسیت انسولینی کاهش می‌یابد. در نتیجه، آن موش‌ها به مقاومت انسولینی و در نهایت، دیابت نوع II مبتلا می‌شوند. پس از آن، تزریق اپلین به آزمودنی‌ها موجب افزایش برداشت گلوکز عضلانی و فسفریلاسیون Akt و نهایتاً بهبود حساسیت انسولینی شد. محققان نتیجه گرفتند که این تأثیر اپلین با میانجیگری مسیری وابسته به پروتئین Gi و AMPK انجام می‌شود (۲۹).

لی و همکارانش (۲۰۰۶)، مقدار پلاسمایی اپلین را در سه گروه آزمودنی‌های سالم، دارای قند خون بالا (در مرز ابتلا به دیابت) و مبتلا به دیابت نوع II بررسی کردند. در مقایسه با آزمودنی‌های سالم، میزان اپلین در افراد دیابتی و در مرز دیابت، در حد معنی‌داری زیادتر بود. همچنین، مقدار اپلین دو ساعت پس از مصرف مواد قندی، در مقایسه با وضعیت ناشتا در همه گروه‌ها افزایش نشان داد. محققان ارتباط مستقیمی میان افزایش اپلین پلاسما با مقاومت انسولینی، BMI، کلسترول تام، کلسترول LDL، گلوکز و انسولین ناشتای خون گزارش کردند (۱۹).

-
- 1 . Body Mass Index
 - 2 . Tumor necrosis factor- alpha
 - 3 . Apelin Receptor

تاسکی و همکارانش طی دو مطالعه در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۹، گزارش کردند که میزان پلاسمایی ادیپوکاین اپلین، در افراد غیردیابتی و غیرچاق مبتلا به کلسترول خون بالا، متناسب با کاهش سطح کلسترول LDL خون افزایش پیدا می‌کند. در این مطالعه، کاهش سطح کلسترول LDL از طریق تغییر سبک زندگی افراد در خصوص رژیم تغذیه‌ای و میزان فعالیت روزانه همراه با کاهش مقادیر لپتین، hsCRP، TNF- α ، انسولین و افزایش هم‌زمان اپلین و ادیپونکتین رخ داده است (۲۴، ۲۳).

با وجود مطالعات تقریباً گسترده‌ای که در ارتباط با این ادیپوسایتوکاین انجام شده، تنها دو مطالعه در زمینه اثر تمرینات ورزشی بر اپلین در دست است. مطالعه اول که ژانگ و همکارانش (۲۰۰۶) انجام داده‌اند، در ارتباط با اپلین ناشی از بافت قلبی عروقی است و نه ادیپوسایتوکاین اپلین (۳۰). مطالعه دوم را کدوگلا و همکارانش (۲۰۱۲) انجام داده‌اند. این مطالعه از نوع توصیفی و در رابطه با اثر فعالیت بدنی بر ادیپوکاین اپلین است و در آن، ۲۴۷ مرد و زن مبتلا به دیابت نوع دوم، با پرکردن پرسش‌نامه فعالیت بدنی، به دو گروه بی‌تحرك (با کمتر از دو ساعت فعالیت بدنی در هفته) و فعال (با بیش از دو ساعت فعالیت بدنی در هفته) تقسیم شدند. سپس از بین آنها ۸۸ بیمار برای اجرای آزمون دوچرخه کارسنج قلبی‌تنفسی انتخاب شدند و مقادیر گلوکز، نیم‌رخ لیپیدی، مقاومت انسولینی و اپلین سرم بررسی گردید. نتایج، نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار توده چربی و مقاومت انسولینی، بهبود تنظیم گلوکز و افزایش مقدار اپلین بود (۱۱). آزمودنی‌های دو مطالعه اخیر دارای وزن طبیعی بودند و متعاقب تمرینات، با تغییر معنی‌دار توده چربی مواجه نشدند؛ لذا تغییرات ترشح اپلین ناشی از بافت چربی لحاظ نشده است. به دنبال این مطالعات، ضروری به نظر می‌رسید که مطالعه‌ای در ارتباط با اثر تمرینات ورزشی مستمر بر اپلین مترشحه از بافت چربی، به‌عنوان یک ادیپوسایتوکاین کمتر شناخته‌شده صورت پذیرد. از آنجاکه حدود ۹۰ درصد اپلین پلاسمایی افراد چاق یا نسبتاً چاق، ناشی از بیان اپلین در بافت چربی آنهاست (۲۵)، اندازه‌گیری ادیپوکاین در پلاسمای این افراد تغییرات اپلین مترشحه از بافت چربی را به خوبی آشکار می‌سازد. همچنین، میزان ارتباط تنگاتنگ اپلین با مقاومت انسولینی و اهمیت مقاومت انسولینی به‌عنوان یکی از مشکلات شایع ناشی از چاقی و اضافه‌وزن، علت دیگر استفاده از آزمودنی‌های مبتلا به اضافه‌وزن در این مطالعه بود تا تغییرات اپلین ناشی از تمرینات ورزشی در ارتباط با مقاومت انسولینی و اضافه‌وزن آشکار شود. هدف اصلی مطالعه حاضر، پاسخ به این پرسش است که آیا اپلین به‌عنوان ادیپوسایتوکاین مترشحه از بافت چربی همانند اپلین ناشی از بافت عضلانی، تحت تأثیر تمرینات ورزشی

1. High- sensitivity C- reactive protein

قرار می‌گیرد؟ و در پاسخ به تمرینات ترکیبی با هدف بهبود مقاومت انسولینی و کاهش توده چربی به‌عنوان مهم‌ترین منبع ترشح اپلین، مقدار پلاسمایی این ادیپوکاین چه تغییراتی خواهد کرد؟ باتوجه به یافته‌های بسیار محدود در زمینه ادیپوکاین اپلین و ارتباط آن با مقاومت انسولینی و نظر به اینکه تا کنون تحقیق مستندی در خصوص تأثیر برنامه تمرینی منسجم بر این ادیپوکاین گزارش نشده، در تحقیق حاضر سعی شد تأثیر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر اپلین پلاسما و مقاومت انسولینی زنان نسبتاً چاق بررسی و درباره مکانیسم‌های احتمالی درگیر بحث شود.

روش‌شناسی

تا کنون پیرامون تأثیر تمرینات ورزشی بر ترشح ادیپوکاین اپلین، مطالعه مستندی صورت نگرفته است، لذا این تحقیق از نوع توسعه‌ای محسوب می‌شود. همچنین، به‌دلیل استفاده از آزمودنی‌های انسان و ممکن نبودن کنترل همه‌جانبه و محدود ساختن آنها، روش مطالعه از نوع نیمه‌تجربی بود. جامعه آماری این تحقیق شامل همه دانشجویان دختر مبتلا به اضافه‌وزن و ساکن خوابگاه دانشگاه آزاد ورامین در دامنه سنی ۲۰ تا ۲۵ سال بود. انتخاب دانشجویان ساکن خوابگاه به‌عنوان آزمودنی‌های این مطالعه، به‌منظور کنترل بهتر وضعیت تغذیه آنها صورت گرفت. نمونه آماری شامل چهارصد دانشجوی دارای BMI بیش از ۲۵ و غیرورزشکار بودند که به‌صورت تصادفی از بین بیش از چهارصد دانشجوی واجد شرایط فوق، پس از تکمیل رضایت‌نامه و پرسش‌نامه سلامت جسمانی و فعالیت بدنی انتخاب شدند. آزمودنی‌ها به‌وسیله جدول اعداد تصادفی، به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم گردیدند. پس از شروع برنامه تمرینی، یک نفر از آزمودنی‌های گروه تجربی و دو نفر از گروه کنترل از ادامه برنامه تحقیقاتی انصراف دادند. جدول ۱، مشخصات آزمودنی‌ها را نشان می‌دهد.

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌ها

مشخصات آزمودنی‌ها	گروه تجربی (n=۱۹)	گروه کنترل (n=۱۸)
سن (سال)	۲۲±۱/۵	۲۲±۱/۸
قد (سانتی‌متر)	۱۶۰/۷۹±۵/۱۹	۱۵۹/۸۳±۶/۶۸
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۱۶±۵/۵۸	۷۲/۵۰±۵/۶۴
توده چربی (کیلوگرم)	۲۳/۳۰±۲/۰۴	۲۲/۲۹±۱/۷۱
درصد چربی (BF%)	۳۱/۸۳±۰/۹۷	۳۰/۷۷±۱/۲۲
توده بدون چربی (کیلوگرم)	۴۹/۸۶±۳/۷۲	۵۰/۲۱±۴/۲۵
شاخص توده بدن (kg/m ²)	۲۸/۴۸±۰/۸۱	۲۸/۳۵±۰/۶۹

پروتکل های تمرینی

برنامه تمرینی منتخب در این پژوهش، دوازده هفته تمرینات ورزشی ترکیبی اعم از استقامتی، مقاومتی و تمرینات با توپ بود. این پروتکل، شامل سه جلسه فعالیت تحت نظارت^۱ محقق و چهار جلسه فعالیت بدون نظارت،^۲ اما طبق برنامه تمرینی معین در هفته و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه بود. چهار جلسه فعالیت را تمرینات استقامتی تشکیل می دادند که شامل تمرینات تناوبی دویدن ملایم یا پیاده روی تند بود که در شروع با ۵۵ درصد ضربان قلب بیشینه اجرا می شد و طی جلسات تمرینی، به طور فزاینده به ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه رسید. شدت تمرینات با استفاده از ضربان سنج polar کنترل می شد. مدت هر جلسه، ۶۰ دقیقه شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن (حرکات جنبشی و کششی)، ۴۰ دقیقه تمرینات اصلی و ۵ دقیقه سرد کردن (حرکات کششی) بود. این پروتکل تمرینی، برگرفته از برنامه تمرینی احمدی زاد و همکارانش در سال ۲۰۰۹ بود (۱). پروتکل تمرینی احمدی زاد با سه جلسه تمرینات استقامتی و مقاومتی در هفته همراه بود که تنها به بهبود شاخص مقاومت انسولینی منجر شد، ولی نتوانست میزان ادیپوکاین مورد بررسی، یعنی ادیپونکتین را تحت تأثیر قرار دهد (۱). لذا، در پروتکل تمرینی حاضر، بر تعداد جلسات تمرینی افزوده شد.

دو جلسه در هفته نیز شامل تمرینات مقاومتی فزاینده با ۵۰ تا ۶۰ درصد 1RM^۳ در جلسات بود. تمرینات مقاومتی به صورت دایره ای در یازده ایستگاه روی عضلات بزرگ بدن (ساعد، بازو، سرشانه، عضلات خلفی فوقانی تنه، خلفی تحتانی تنه، عضلات قدامی فوقانی قفسه سینه، عضلات شکمی، عضلات قدامی ران ها، عضلات همسترینگ، عضلات قدامی ساق پاها و عضلات خلفی ساق پاها) در چهار ست با دوازده تکرار و ۶۰ ثانیه استراحت بین ست ها انجام می شد (۱).

به منظور ایجاد تنوع در نوع تمرینات، یک جلسه در هفته نیز به تمرین با توپ هندبال اختصاص یافت که شامل پاس کاری ها و دریبل ها بود. تمرینات این جلسه از نوع استقامتی و مشابه شدت جلسات تمرین استقامتی بود و کنترل شدت تمرینات آن، همانند جلسات تمرین استقامتی، انجام می شد. به طور کلی، تمرینات هفتگی شامل سه جلسه تمرینی نظارت شده و چهار جلسه تمرینی نظارت نشده بود. در جلسات تمرینی نظارت نشده که با برنامه ریزی تمرینی از سوی محقق همراه بود، آزمودنی ها به چهار گروه پنج نفره تقسیم می شدند و هر گروه دارای یک سرگروه بود که طرز استفاده از ضربان سنج polar

- 1 . Supervised training
- 2 . Non-supervised training
- 3 . One repetition maximum

را آموزش دیده بود و شدت تمرینات، توسط ضربان قلب او کنترل می‌شد. جدول ۲، برنامه تمرینات استقامتی را باتوجه به شدت فعالیت در هر جلسه نشان می‌دهد.

جدول ۲. برنامه تمرینات استقامتی با توجه به شدت فعالیت در هر جلسه

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
جلسه اول	۵۵*	۵۵	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۵	۷۵	۷۵
جلسه دوم	۵۵	۵۵	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۵	۷۵	۷۵
جلسه سوم	۵۵	۵۵	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۰	۷۵	۷۵	۷۵
جلسه چهارم	۵۵	۵۵	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۰	۷۵	۷۵	۷۵

* تمامی اعداد برحسب درصد ضربان قلب بیشینه است.

گروه کنترل نیز در مدت دوازده هفته، فقط به‌عنوان تماشاچی، در ساعات تمرین گروه تجربی، در سالن ورزشی حضور می‌یافتند؛ درحالی که هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشتند.

اندازه‌گیری ترکیب بدنی

به‌منظور کنترل و سنجش میزان تأثیرگذاری برنامه تمرینی، وضعیت ترکیب بدنی آزمودنی‌های دو گروه شامل وزن، توده چربی، درصد چربی و توده بدون چربی، توسط دستگاه تحلیلگر ترکیب بدنی و مقادیر WHR و شاخص توده بدن، قبل و بعد از پروتکل اندازه‌گیری شد. همچنین، به‌منظور کنترل میان‌دوره‌ای، مقدار وزن آزمودنی‌های گروه تجربی، هر چهار هفته یک بار ارزیابی شد. به‌طورکلی، ارزیابی ماهانه، نشان‌دهنده تغییرات طبیعی و بدون نوسانات ناگهانی وزن بود. همچنین، برای پیشگیری از بروز بیش‌تمرینی، ضربان قلب صبحگاهی آزمودنی‌های گروه تجربی، یک روز در میان اندازه‌گیری می‌شد که خوشبختانه افزایش ناگهانی دال بر بروز بیش‌تمرینی مشاهده نشد.

روش نمونه‌گیری خون

در این مطالعه، جمع‌آوری نمونه خون در حالت نشسته، از ورید پیش‌بازویی و به میزان ۱۰ ml گرفته شد. به‌طورکلی، نمونه‌گیری خون از گروه تجربی و کنترل پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، در ساعت ۸ صبح و در دو نوبت قبل از شروع برنامه تمرینی و ۷۲ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی، به‌منظور اندازه‌گیری مقدار پلاسمایی اپلین، گلوکز ناشتا و انسولین انجام شد. به‌منظور جلوگیری از انعقاد خون، سمپل‌ها به داخل لوله محتوی کوکتل محلول EDTA^۱ منتقل شدند.

1 . Ethylenediaminetetraacetic acid

عملیات آزمایشگاهی

عملیات sample preparation شامل سانتریفیوژ نمونه‌های خون آغشته به محلول EDTA، با سرعت سه‌هزار دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه به منظور جداسازی پلاسما می‌باشد. پس از آن، نمونه‌های پلاسما توسط دستگاه سمپلر به داخل میکروتیوب‌های اپندورف منتقل و در فریزر -۹۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در روز اندازه‌گیری، نمونه‌ها از فریزر خارج و فریز شده و با توجه به دستورالعمل مندرج در بروشور کیت‌ها، آنالیز شدند. برای اندازه‌گیری اپلین از کیت الایزای اپلین دوازده کارخانه Phoenix Pharmaceuticals آمریکا با $CV\% = ۸/۱$ و حساسیت ۸۰ pg/ml استفاده شد. کیت الایزای اندازه‌گیری انسولین نیز از کارخانه مرکودپای سوئد با $CV\% = ۴$ و حساسیت ۱ mU/L خریداری شد. اندازه‌گیری گلوکز به روش Colorimetric Enzymatic توسط کیت کارخانه پارس آزمون ایران با $CV\% = ۲/۲$ و حساسیت ۵ mg/dl در محدوده پیش‌بینی $۷۰-۱۱۵ \text{ mg/dl}$ انجام شد.

نحوه محاسبه مقاومت انسولینی

مقدار کمی مقاومت انسولینی به روش HOMA-IR محاسبه شد:

$$IR = \frac{\text{غلظت گلوکز (mmol/l)} \times \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}}\right) \text{ غلظت انسولین}}{۲۲/۴}$$

مقاومت به انسولین، وابستگی شدید به جمعیت دارد. در این فرمول، مقدار طبیعی آن بین ۱/۷ تا ۲/۴ است. به طور کلی، مقدار IR بیشتر از ۲/۳، معمولاً مقاومت به انسولین در نظر گرفته می‌شود (۱۰).

تجزیه و تحلیل آماری

در این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 16، پس از بررسی و تعیین میانگین‌ها و دیگر شاخص‌های آماری توصیفی، شرط طبیعی بودن داده‌ها به وسیله آزمون آماری کولموگروف - اسمیرنوف^۱ بررسی شد. همچنین، به منظور مقایسه متغیرها بین دو گروه تجربی و کنترل، از آزمون آماری ANOVA با اندازه‌گیری‌های مکرر^۲ (۲×۲)، در سطح $p < ۰/۰۵$ استفاده شد و براساس نتیجه آزمون، درباره اثر بین‌گروهی در ارتباط با تأیید یا رد فرض H_0 تصمیم‌گیری شد.

- 1 . One sample K.S
- 2 . Repeated ANOVA Between Subjects

یافته‌ها

جدول ۳ نتایج تجزیه و تحلیل نمونه‌های پلاسمای گروه تجربی و کنترل را قبل و بعد از تمرین نشان می‌دهد.

جدول ۳. نتایج تجزیه و تحلیل نمونه‌های پلاسمای گروه تجربی و کنترل، قبل و بعد از تمرین

مقدار P	گروه کنترل		گروه تجربی		متغیر
	بعد از تمرین	قبل از تمرین	بعد از تمرین	قبل از تمرین	
۰/۰۳۵*	۳۰۰/۵۶±۱۰۷/۰۲	۲۹۸/۳۳±۱۱۰/۸۴	۱۴۹/۴۷±۶۶/۳۷	۳۱۳/۱۶±۱۰۰/۶۱	اپلین (pg/ml)
۰/۰۳۰*	۹/۳۴±۱/۶۹	۹/۲۶±۱/۶۶	۶/۵۲±۱/۸۱	۹/۵۰±۱/۸۵	انسولین (mU/L)
۰/۰۴۱*	۱۰۵/۰۶±۱۳/۵۷	۱۰۴/۹۴±۱۳/۸۱	۸۸/۵۸±۵/۵۸	۱۰۵/۶۳±۱۳/۳۰	گلوکز (mg/dl)
۰/۰۱۴*	۲/۴۱±۰/۵۰	۲/۴۰±۰/۵۱	۱/۴۳±۰/۴۴	۲/۴۹±۰/۶۶	HOMA-IR

* معنی‌دار

در آزمون، معنی‌داری اثر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر مقدار اپلین پلاسمای آزمودنی‌ها، به شرط طبیعی بودن داده‌ها تأیید شد. نتایج آزمون اثرهای بین‌گروهی^۱ حاکی از معنی‌دار بودن اثر گروه بود ($p = 0/035$) و نشان داد که پس از دوازده هفته تمرینات ترکیبی، مقدار اپلین پلاسمای آزمودنی‌های گروه تجربی با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که این مقدار در گروه تجربی کاهش معنی‌داری نشان داد؛ اما در گروه کنترل تغییر معنی‌داری نداشت.

در آزمون اثر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر گلوکز پلاسمای آزمودنی‌ها، معنی‌داری اثر گروه پذیرفته شد ($p = 0/041$) و نشان داد که پس از دوره تمرینی، گلوکز ناشتای آزمودنی‌های گروه تجربی با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری دارد؛ به طوری که این مقدار در گروه تجربی کاهش معنی‌داری نشان داد؛ اما در گروه کنترل تغییر معنی‌داری رخ نداد.

آزمون اثر تمرینات بر انسولین پلاسمای آزمودنی‌ها، نشان‌دهنده معنی‌دار بودن اثر گروه بود ($p = 0/030$) و نشان داد که پس از دوره تمرینی، مقدار انسولین پلاسمای آزمودنی‌های گروه تجربی با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری دارد؛ به طوری که این مقدار در گروه تجربی کاهش معنی‌داری داشت؛ اما در گروه کنترل بدون تغییر معنی‌دار بود.

در آزمون اثر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر شاخص مقاومت انسولینی آزمودنی‌ها، معنی‌داری اثر گروه پذیرفته شد ($p = 0/014$). در این آزمون، پس از دوره تمرینی، شاخص مقاومت انسولینی آزمودنی‌های گروه تجربی با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که این مقدار در گروه تجربی کاهش معنی‌داری نشان داد؛ اما در گروه کنترل تغییر معنی‌داری رخ نداد. جدول ۴، وضعیت ترکیب بدنی گروه تجربی و گروه کنترل را قبل و بعد از تمرین نشان می‌دهد.

جدول ۴. وضعیت ترکیب بدنی گروه تجربی و کنترل، قبل و بعد از تمرین

مقدار p	گروه کنترل		گروه تجربی		شاخص ترکیب بدنی
	بعد از تمرین	قبل از تمرین	بعد از تمرین	قبل از تمرین	
$0/043^*$	$72/50 \pm 6/13$	$72/50 \pm 5/64$	$64/05 \pm 5/72$	$73/16 \pm 5/58$	وزن (کیلوگرم)
$<0/001^*$	$22/32 \pm 2/13$	$22/29 \pm 1/71$	$15/80 \pm 1/96$	$23/30 \pm 2/04$	توده چربی (کیلوگرم)
$<0/001^*$	$30/78 \pm 1/18$	$30/77 \pm 1/22$	$24/60 \pm 1/09$	$31/83 \pm 0/97$	درصد چربی (BF%)
$0/388$	$50/18 \pm 4/28$	$50/21 \pm 4/25$	$48/25 \pm 3/86$	$49/86 \pm 3/72$	توده بدون چربی (کیلوگرم)
$<0/001^*$	$28/34 \pm 0/80$	$28/35 \pm 0/69$	$24/74 \pm 1/27$	$28/48 \pm 0/81$	شاخص توده بدن (kg/m^2)
$0/324$	$0/83 \pm 0/04$	$0/83 \pm 0/04$	$0/81 \pm 0/03$	$0/83 \pm 0/03$	WHR (دور کمر/دور باسن)

* معنی‌دار

نتایج آزمون اثر تمرینات بر ترکیب بدنی آزمودنی‌ها، معنی‌داری اثر گروه را در متغیرهای وزن ($p = 0/043$)، توده چربی ($p < 0/001$)، درصد چربی ($p < 0/001$) و شاخص توده بدن ($p < 0/001$) و معنی‌دار نبودن اثر گروه را در دو متغیر توده بدون چربی ($p = 0/388$) و WHR ($p = 0/324$) نشان داد. بر اساس این نتایج، پس از دوره تمرینی، متغیرهای وزن، توده چربی، درصد چربی و شاخص توده بدن آزمودنی‌های گروه تجربی با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که این مقادیر در گروه تجربی کاهش معنی‌داری نشان داد؛ اما در گروه کنترل تغییر معنی‌داری رخ نداد. این در حالی است که پس از دوره تمرینی، توده بدون چربی و WHR آزمودنی‌های گروه تجربی با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشته و کاهش جزئی این دو مقدار در گروه تجربی معنی‌دار نبوده است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که بین مقادیر اپلین ($p = 0/035$) و شاخص مقاومت انسولینی ($p = 0/014$) گروه تجربی و گروه کنترل، پس از دوره تمرینی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد. نیز نشان داد که اپلین پلاسما و شاخص مقاومت انسولینی آزمودنی‌های گروه تجربی کاهش معنی‌داری یافته؛ اما در گروه کنترل تغییر

معنی‌داری رخ نداده است. چندین مکانیسم مؤثر در کاهش مقاومت انسولینی ناشی از تمرینات ورزشی اعم از استقامتی و مقاومتی پیشنهاد شده است (۱). این مکانیسم‌ها عبارت‌اند از: افزایش پیام‌رسانی انسولین پس‌گیرنده‌ای، افزایش پروتئین ناقل و mRNA گلوکز، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و هگزوکیناز، کاهش ره‌ایش و افزایش برداشت اسیدهای چرب آزاد، افزایش ره‌ایش گلوکز عضلانی و تغییر ساختار بافت عضله (۱). از سوی دیگر، بهبود شاخص مقاومت انسولینی در گروه تجربی با کاهش معنی‌دار وزن ($p < 0/001$)، توده چربی ($p < 0/001$) و شاخص توده بدن ($p < 0/001$) همراه بود.

این یافته، نتایج مطالعات پیشین را تأیید می‌کند (۲۵، ۲۲، ۱۹، ۱۸، ۱۷، ۱۵). از آنجا که حدود ۹۰ درصد اپلین پلاسمایی افراد چاق یا نسبتاً چاق، ناشی از بیان اپلین در بافت چربی آنهاست (۲۵)، می‌توان کاهش معنی‌دار اپلین پلاسمایی ($p = 0/035$) را ناشی از کاهش قابل توجه توده چربی دانست. نداشتن کاهش معنی‌دار توده بدون چربی، به‌رغم کاهش قابل توجه وزن و شاخص توده بدن، ممکن است ناشی از گنجاندن جلسات تمرین مقاومتی در برنامه تمرینی باشد (۱۵). این در حالی است که اغلب برنامه‌های تمرینی منجر به کاهش وزن، با نادیده‌گرفتن تأثیر بسزای تمرینات مقاومتی و تمرکز صرف بر تمرینات استقامتی، با کاهش قابل توجه توده بدون چربی بدن همراه‌اند.

جمع‌بندی نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که اپلین، ادیپوسایتوکاینی است که به کاهش حساسیت انسولینی حساس است و طی مکانیسم جبرانی، به افزایش حساسیت انسولینی تمایل دارد؛ به‌طوری که در مطالعه یو و همکارانش (۲۰۱۰)، مهار اپلین به کاهش حساسیت انسولینی منجر شد (۲۹). در افراد چاق و دیابتی نوع II نیز ترشح اپلین طی همین مکانیسم افزایش می‌یابد؛ با این تفاوت که در این افراد گیرنده‌های انسولینی عمدتاً سالم‌اند و تنها به‌خاطر پنهان‌شدن زیر لایه چربی، کارایی‌شان کاهش می‌یابد. لذا، افزایش ترشح این ادیپوکاین، کمکی به کاهش مقاومت انسولینی این افراد نخواهد کرد.

در تحقیق کدوگلا و همکارانش (۲۰۱۲)، متعاقب یک جلسه فعالیت روی دوچرخه کارسنج، افزایش اپلین پلاسما نشان‌دهنده نقش آن در افزایش حساسیت انسولینی در جهت برداشت هرچه بیشتر گلوکز توسط سلول‌های عضلانی بود و متعاقب فعالیت، چیزی جز افزایش هم‌زمان اپلین و انسولین پلاسمایی انتظار نمی‌رفت. این در حالی است که در مطالعه آنها، مقدار استراحتی اپلین در بیماران فعال و غیرفعال تفاوت معنی‌داری نشان نداده است (۱۱).

در تحقیق تاسکی و همکارانش (۲۰۰۹)، تغییر رژیم غذایی در افراد مبتلا به کلسترول خون بالا با وزن طبیعی، پس از کاهش LDL-C به میزان کمتر از ۱۶۰ mg/dl، به افزایش معنی‌دار اپلین خون

منجر شد (۲۴). از آنجاکه در مطالعه تاسکی و همکارانش، آزمودنی‌ها اضافه‌وزن نداشته‌اند و در طول دوره مطالعه، تغییر وزنی در آنان رخ نداده است، افزایش مقدار ترشح اپلین در خون را نمی‌توان به بافت چربی نسبت داد. لذا، ممکن است این افزایش از سایر ارگان‌ها و به احتمال قوی‌تر، از بافت قلبی‌عروقی نشئت گرفته باشد؛ چراکه کاهش LDL-C، همواره با کاهش آترواسکلروز و بهبود عملکرد قلبی‌عروقی همراه است و روند مثبتی را در ترشح اپلین ناشی از این دستگاه ایجاد می‌کند.

در مطالعه کاستان لورل و همکارانش (۲۰۰۸)، در پی دوازده هفته رژیم غذایی که به کاهش بافت چربی در زنان چاق ($BMI = 32.2 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$) منجر شد، مقادیر BMI، انسولین، بیان ژن اپلین در بافت چربی و اپلین پلاسمایی کاهش معنی‌داری یافت. از سوی دیگر، مقدار اپلین پلاسمایی زنان چاق در مقایسه با گروه کنترل دارای وزن طبیعی، به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده است (۳). این مطالعه صراحتاً ارتباط مستقیم میان چاقی، مقاومت انسولینی و اپلین ناشی از بافت چربی را نشان می‌دهد.

مطالعه حاضر، نتیجه تحقیق اخیر را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که در افراد مبتلا به اضافه‌وزن، کاهش وزن ناشی از کاهش بافت چربی، به‌عنوان بافت سازنده ۹۰ درصد اپلین جریان خون، بر ترشح اپلین تأثیری کاهنده دارد. هم‌زمان شدن کاهش اپلین با بهبود حساسیت انسولینی، نتایج مطالعات پیشین را تأیید می‌کند (۲، ۳، ۶، ۲۱، ۲۷) و نشان می‌دهد که این ادیپوسایتوکاین حساس به کاهش حساسیت انسولینی، در پی بهبود این شاخص، به میزان کمتری در بافت چربی ذخیره می‌شود و در نتیجه، مقدار پلاسمایی آن نیز کاهش محسوسی پیدا می‌کند.

نتایج این مطالعه، بار دیگر بر نقش بسیار مؤثر تمرینات ورزشی بر کاهش وزن چربی، بدون کاهش توده عضلانی در افراد مبتلا به اضافه‌وزن تأکید کرد و نشان داد که این شیوه مؤثر کاهش وزن می‌تواند جای رژیم‌های لاغری سخت و طاقت‌فرسا و داروهای گران‌قیمت و پرعوارض را بگیرد و افراد را از منافع بسیار آن شامل بهبود ترشح ادیپوکاین‌ها، کاهش مقاومت انسولینی، بهبود عوامل آمادگی جسمانی و کمک به سلامت دستگاه‌های مختلف بدن بهره‌مند سازد. از سوی دیگر، روش نوین استفاده از تمرینات ترکیبی به‌جای تمرینات تداومی خسته‌کننده با هدف کاهش وزن، به‌عنوان شیوه تمرینی بسیار متنوع، می‌تواند از یکنواختی تمرینات ورزشی که اغلب با دلسرد شدن افراد از فعالیت‌های ورزشی همراه است، به‌ویژه در جمعیت چاق و نسبتاً چاق که عمدتاً تحرک‌پذیری کمتری دارند، بکاهد و علی‌رغم داشتن حجم و شدت یکسان با سایر مدل‌های تمرینی، با کاهش احساس خستگی ناشی از تمرینات تکراری، بیشترین تأثیر را بر کاهش وزن افراد اعمال کند.

این مطالعه، اهمیت کاهش وزن در جمعیت مبتلا به اضافه‌وزن و چاقی را در بهبود همزمان الگوی ترشح ادیپوسایتوکاین اپلین و حساسیت انسولینی نشان داد. باوجود آنکه مطالعات پیشین بر افزایش ترشح اپلین در پاسخ به تمرینات ورزشی اتفاق نظر داشتند، این مطالعه نشان داد که تغییر جمعیت مورد آزمایش از افراد دارای وزن طبیعی به افراد مبتلا به اضافه‌وزن، تفاوت درخور توجهی در الگوی ترشح این ادیپوسایتوکاین به وجود می‌آورد و نه تنها موجب افزایش ترشح آن نمی‌شود، بلکه آن را کاهش می‌دهد. در پایان، انجام چنین مطالعه‌ای با جلسات تمرینی صرفاً نظارت‌شده به سایر پژوهشگران پیشنهاد می‌شود تا مشخص گردد که آیا میزان پاسخ‌های دریافت‌شده تغییر می‌کند یا خیر؟

منابع و مأخذ

1. Ahmadizad, S., Haghighi, A., Hamedinia, M (2005). Effect of resistance versus endurance training on serum adponectin and insulin resistance index. *European journal of Endocrinology*. 157(5):625-631.
2. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P (2005). "Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity". *Endocrinology* 146 (4): 1764-71.
3. Castan-Laurell, I., Vítková, M., Daviaud, D., Dray, C., Kováčiková, M., Kovacova, Z., Hejnova, J., Valet, P (2008). Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *European Journal of Endocrinology* .158 (6):905-910.
4. Catherine P. Fenster, Roland L. Weinsier, Victor M. Darley-USmar, Rakesh P. Patel (2002). *Obesity, Aerobic Exercise, and Vascular Disease: The Role of Oxidant Stress*. *Obes Res*. 10:964 -968.
5. Chin M. K., Archie Y. S. Lo, X. H. Li, Mimi Y. M. Sham, Yvonne W. Y. Yuan (1992). Obesity, diet, exercise and weight control - a current review *J Hong Kong Med Assoc*. 44 (3): 21-9.
6. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, Cani PD, Attané C, Guigné C, Carpéné C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P (2008). "Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice". *Cell Metab*. 8 (5): 437-45.

7. Gideon R. Hajer, T.W., Haeften V., Frank L.g. Visseren (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart journal Advance Access*. Down loaded from eurheartj.oxfordjournal.org by guest on May 17, 2010.
8. Hashimoto, T., Kihara, M., Imai, N., Yoshida, S.-I., Shimoyamada, H., Yasuzaki, H., Ishida, J., Umemura, S (2007). Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *American Journal of Pathology*. 171 (5):1705-1712.
9. Heinonen MV (2005). Regul Pept. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. 130(1-2):7-13.
10. "Insulin Resistance". World Health Organization. www.who.int/bmi/index.jsp?
11. Kadoglou N., Vrabas I., Kapelouzou A., Angelopoulou N (2012). The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabete. *European Journal of Internal Medicine*. 23: 137-142.
12. Kasai A, Shintani N, Oda M, Kakuda M, Hashimoto H, Matsuda T, Hinuma S, Baba A (2004). "Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells". *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 325 (2): 395-400.
13. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR (2007). In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism*. 56(7):1005-9.
14. Kleinz MJ, Davenport AP (2005). "Emerging roles of apelin in biology and medicine". *Pharmacol. Ther*. 1Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y (December 2004). "Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells". *FASEB J*. 18 (15): 1909-11.
15. Krista V.A.; Surabhi B., Emily C. Shane P.A (2010). Adipokine Responses to Acute Resistance Exercise in Trained and Untrained Men. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 42 (3):456-462.
16. Lago R., Go´mez R., Go´mez J., Dieguez C (2009). Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*. 34(10): 33-8.
17. Lambers S., Van Laethem C (2008). Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Clinical Rehabilitation*. 22: 483-492.

18. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF (2000). "Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor". *J. Neurochem.* 74 (1): 34-41.
19. Li, L., Yang, G., Li, Q., Tang, Y., Yang, M., Yang, H., Li, K (2006). Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* 114 (10):544-548.
20. Poirier P., Giles T.D., Bray G.H., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer X., Eckel R (2006). Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation and Effect of Weight Loss. *Circulation.* 113:898-918.
21. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B (2005). "The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice". *Regul. Pept.* 131 (1-3): 12-7.
22. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuholta J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H (2002). "Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility". *Circ. Res.* 91 (5): 434-40.
23. Tasci, I., Dogru, T., Naharci, I., Erdem, G., Yilmaz, M.I., Sonmez, A., Bingol, N., Erikci, S (2007). Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* 115 (7):428-432.
24. Tasci, I., Erdem, G., Ozgur, G., Tapan, S., Dogru, T., Genc, H., Acikel, C., Sonmez, (2009). A. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 204 (1):222-228.
25. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M (1998). "Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 251 (2): 471-6.
26. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M (2001). "The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism". *Regul. Pept.* 99 (2-3): 87-92.

27. Valet P (2008). Inserm Unit 858 "Institut de médecine moléculaire de Rangueil".
28. Wajchenberg B.L (2000). Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 21 (6): 697-738.
29. Yue, P., Jin, H., Aillaud, M., Deng, A.C., Azuma, J., Asagami, T., Kundu, R.K., Tsao, P.S (2010). Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 298 (1):E59-E67.
30. Zhang J., Ren C.X., Qi Y. F., Lou L.X., Chen L., Zhang L.K., Wang X., Tang T. (2006). Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*. 79(12): 1153-1159.
31. Zhuang X.F., Zhao M., Weng C., Sun N (2009). Adipocytokines: A bridge connecting obesity and insulin resistance. *Medical Hypotheses*. 73: 981-985.

