

تأثیر یک دوره تمرین استقامتی توام با تزریق تستوسترون بر مقادیر کمربین و آپلین رت های دچار ایسکمی قلبی

سعدالله سالارمحمدی^۱، مهدی مقرنسی^۲، حمید معرفتی^۳، سهیل امینی زاده^۴، مهناز حاج غنی^۵

چکیده

زمینه و هدف: توانبخشی و نوتوانی قلبی، از رویکردهای جدیدی است که به طرق مختلف با هدف افزایش عملکرد و کارایی بیماران انجام می شود. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی توام با تزریق تستوسترون، بر مقادیر کمربین و آپلین در فرآیند توانبخشی رت های دچار ایسکمی قلبی بود. **روش تحقیق:** ۴۰ سرموش صحرایی نر نژاد ویستار (میانگین وزن 200 ± 10 گرم و سن ۸ هفته) در محیط کنترل شده نگهداری و به طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل (C)، گروه تزریق تستوسترون پروپیونات (TP)، گروه تمرین استقامتی (ET) و گروه تمرین استقامتی و تزریق تستوسترون (ETTP)؛ تقسیم شدند. گروه تمرین استقامتی به مدت ۱۲ هفته (۵ روز در هفته) به تمرین پرداختند و گروه تزریق تستوسترون ۳ روز در هفته به صورت درون صفاقی تستوسترون پروپیونات دریافت کردند. برای القا ایسکمی قلبی، ایزوپروترونول به صورت ۲ روز متوالی و با فاصله ۲۴ ساعت و دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن به همه رت ها تزریق شد. بعد از اتمام ۱۲ هفته تمرین و تزریق تستوسترون، رت ها با تزریق تیوپنتال سدیم بی هوش شدند و نمونه گیری خونی انجام شد. غلظت سرمی کمربین و آپلین با استفاده از روش الیزا اندازه گیری شد و داده های حاصل با استفاده از آزمون های تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD در سطح $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند. **یافته ها:** مقادیر کمربین در گروه های تمرین استقامتی ($p = 0.008$)، تزریق تستوسترون ($p = 0.003$) و تمرین استقامتی توام با تزریق تستوسترون ($p = 0.001$) به طور معنی داری کاهش یافت؛ در مقابل، افزایش معنی داری در مقادیر آپلین در گروه های تمرین استقامتی ($p = 0.001$)، تزریق تستوسترون ($p = 0.001$) و تمرین استقامتی توام با تزریق تستوسترون ($p = 0.001$) مشاهده شد. **نتیجه گیری:** استفاده از تزریق تستوسترون و تمرین استقامتی در فرآیند توان بخشی، بهبود عوامل کلیدی درگیر در سلامت قلب و عروق را به دنبال دارد.

واژه های کلیدی: تمرین استقامتی، تستوسترون، آپلین، کمربین.

۱. دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران.
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.
۳. نویسنده مسئول، دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران؛ آدرس: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، دانشگاه شهید باهنر کرمان، پست الکترونیک: haamidmaarefati@gmail.com
۴. دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات قلب و عروق پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۵. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.

مقدمه

توانبخشی قلبی بر دوره بازیافت در طول ماه های اولیه بعد از بیماری تمرکز دارد و باعث بهبود حرکات و مهارت های روزانه زندگی می شود (تیلور^۱ و دیگران، ۲۰۰۴). تمرین ورزشی در برنامه توانایی قلب، به عنوان یک برنامه پیشگیری ثانویه^۲ در بیماری های عروق کرونری حاد^۳، دارای مزیت های بالینی متعدد می باشد و منجر به کاهش چشمگیر میزان مرگ و میر، مخصوصاً مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی می شود؛ بهبودی که با تعدیل عوامل خطر ساز بیماری عروق کرونر و رفتارهای غیر بهداشتی، میسر است (تیلور و دیگران، ۲۰۰۴). در افراد با سکتة قلبی مزمن، نقص در تستوسترون یکی از اثرات مهم بیماری است (کنتولئون و دیگران^۴، ۲۰۰۳؛ مالکین^۵ و دیگران، ۲۰۰۶). کاهش تستوسترون با کاهش در برون ده قلبی (تاپلر و کاتز^۶، ۱۹۷۹) و کاهش تحمل تمرینی در افراد با سکتة قلبی مزمن (مالکین و دیگران، ۲۰۰۴)، همراه است و می تواند باعث عوارض بعدی مانند کاهش توده عضله اسکلتی و خستگی شود (مالکین و دیگران، ۲۰۰۶)؛ در حالی که برون ده قلبی و میزان تحمل به تمرین ورزشی، بعد از درمان با تستوسترون بهبود پیدا می کند (مالکین و دیگران، ۲۰۰۶؛ پاق^۷ و دیگران، ۲۰۰۳). درمان جایگزینی با تستوسترون، باعث کاهش سطوح میانجی های التهابی مانند عامل نکروز دهنده تومور آلفا^۸ و اینترلوکین-۱^۹ می شود و میزان کلسترول تام را در بیماران با بیماری کرونری و نقص تستوسترون، کاهش می دهد (مالکین و دیگران، ۲۰۰۴). تستوسترون همچنین نقش مهمی در تنظیم رگ زایی قلبی بعد از سکتة قلبی ایفا می کند و گردش خون عرضی قلب را بهبود می بخشد، روندی که از آپوپتوزیس^{۱۰} بافت قلبی زنده جلوگیری می کند، گسترش بافت آسیب دیده را کاهش می دهد و عملکرد بطن را بهبود می بخشد (چن^{۱۱} و دیگران، ۲۰۱۲).

در سال های اخیر گزارش شده است که بافت چربی

آدیپوکایینی به نام آپلین^{۱۲} ترشح می کند که در سوخت و ساز کربوهیدرات و عملکرد انسولین نقش دارد (هینونن^{۱۳} و دیگران، ۲۰۰۵) و از متسع کننده های قوی عروقی به حساب می آید (کالی و باتل^{۱۴}، ۲۰۱۰). پژوهش های آزمایشگاهی اولیه روی گونه های حیوانی نشان می دهد که آپلین و گیرنده آن، در هموستاز قلبی- عروقی نقش دارد، به گونه ای که پیام رسانی آن ممکن است در تنظیم تون عروقی^{۱۵}، عملکرد انقباضی قلب و تعادل مایع نقش داشته باشد (چاندرا سکاران^{۱۶} و دیگران، ۲۰۰۸). آپلین به عنوان یک میانجی در کنترل سیستم قلبی- عروقی، از جمله فشارخون و جریان خون عمل می کند و یکی از قوی ترین عامل های انقباضی قلب شناخته شده است (بری^{۱۷} و دیگران، ۲۰۰۴؛ ایشیدا^{۱۸} و دیگران، ۲۰۰۴). آپلین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی کاهش یافته و به دنبال آن، موجب بازسازی بطن چپ می شود. طبق بررسی های انجام شده، علی رغم پژوهش های محدود و ضد و نقیض در ارتباط با تأثیر تمرینات استقامتی بر سطوح آپلین، هنوز اثر توام آن با تستوسترون بر این عامل، نامشخص است. میزان پروتئین آپلین در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری ساختاری قلب بررسی شده و مشخص گردید که میانگین سطح پلاسمایی آپلین، در گروه بیمار با گروه کنترل، تفاوت معنی داری ندارد (ویگن^{۱۹} و دیگران، ۲۰۱۴). در تحقیقی دیگر، اثر تمرین شنا بر بیان آپلین و گیرنده آپلین^{۲۰} بافت قلب و عروق در موش های صحرایی دارای فشار خون بالا مورد بررسی گرفته و موش های صحرایی مبتلا به فشار خون بالا^{۲۱}، تحت تمرین شنا شامل ۵۴ جلسه ۶۰ دقیقه ای، ۶ روز در هفته و به مدت ۹ هفته قرار گرفتند. در مقایسه با موش های کم تحرک، فشار خون سیستمیک کاهش و بیان گیرنده آپلین و آپلین mRNA در بافت های قلبی - عروقی در پلاσμα، قلب و آنورت؛ افزایش یافت. تمرین شنا در دراز مدت باعث

1. Taylor

2. Secondary prevention

3. Acute coronary disease

4. Kontoleon

5. Malkin

6. Tappler & Katz

7. Pugh

8. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)9. Interleukin-1 beta (IL-1 β)

10. Apoptosis

11. Chen

12. Apelin

13. Heinonen

14. Kalea & Batlle

15. Vascular tone

16. Chandrasekaran

17. Berry

18. Ishida

19. Vigen

20. Apelin receptor

21. Spontaneously hypertensive rats (SHRs)

بیماران نشان داده شد (ویگنو دیگران، ۲۰۱۴)؛ در حالی که تحقیق دیگری با مستندات قوی، نقش مفید و اثرگذار تستوسترون بر بهبود عملکرد قلبی و بهبود کیفیت زندگی بیماران با سکنه قلبی را گزارش نموده است (میردامادی و دیگران، ۲۰۱۴).

در کل، اطلاعات محدودی در مورد نقش متقابل هورمون های جریان خون از جمله تستوسترون و آدیپوکاین ها در افراد بیمار و بی تحرک وجود دارد (لینا^۵ و دیگران، ۲۰۱۴)؛ مخصوصاً در این بین، هنوز اثر تزریق تستوسترون در درمان بیماری های قلبی و اثر آن بر کمربند و آپلین و اثر توام آن با تمرین استقامتی، نامشخص است. از این رو، تحقیق حاضر در پی پاسخ به این سوال است که تاثیر تستوسترون درمانی و تمرین استقامتی بر دو آدیپوکاین اصلی، کمربند و آپلین چیست؟

روش تحقیق

تحقیق حاضر یک مطالعه تجربی است. نمونه های آماری ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۲ ماهه با میانگین وزنی 200 ± 10 گرم بودند. حیوانات به صورت گروه های ۴ تایی در داخل قفس هایی از جنس پلی اتیلن (شرکت تجهیز گستر ایرانیان) نگهداری شدند، آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و در دمای اتاق به میزان 22 ± 2 درجه سانتیگراد و در شرایط چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته و رطوبت ۵۰ درصد؛ نگهداری شدند. همچنین حیوانات از غذای سالم و استاندارد (پلت^۷) استفاده کردند. آزمودنی ها پس از سازش دو هفته ای با محیط جدید و آشنایی با شیوه فعالیت روی نوارگردان، به ایسکمی قلبی مبتلا شدند.

القاء ایسکمی قلبی با تزریق ایزوپروتینول هیدروکلراید به میزان ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت محلول در نرمال سالین به طور درون صفاقی در دو روز متوالی به فاصله ۲۴ ساعت، به موش ها تزریق شد تا آنفارکتوس میوکارد تجربی ایجاد گردد (جوکار و دیگران، ۲۰۱۲). برای اطمینان از القاء آنفارکتوس

برطرف شدن پاتوژنز فشار خون بالا و افزایش سیستم گیرنده آپلین/ آپلین ناشی از فشار خون بالا شد که نشان می دهد اثر تمرین ورزشی بر فشار خون بالا را می توان با سیستم های قلبی عروقی گیرنده آپلین/ آپلین بهبود بخشید (ژانگ^۱ و دیگران، ۲۰۰۶).

عضو دیگری از آدیپوکاین های اخیراً کشف شده، کمربند^۲ است. این آدیپوکاین در ابتدا به صورت یک پروتئین غیر فعال (۱۸ کیلودالتون) به طور عمده از بافت چربی ترشح شده و با کمک آنزیم سرین پروتئاز خارج سلولی، پس از جدا شدن قسمت C- پپتید، به کمربند فعال (۱۶ کیلودالتون) تبدیل می شود؛ سپس در پلاسما و سرم ظاهر گردیده و از طریق اتصال به گیرنده اش، سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می دهد (استج اسکال^۳ و دیگران، ۲۰۰۸). به علاوه، این عامل می تواند در گسترش آترواسکلروز به طور پاراکرین تأثیر داشته و فراخوانی و تجمع ماکروفاژها و پاسخ های التهابی در پلاک های آترواسکلروز را پدید آورد (چانگ^۴ و دیگران، ۲۰۰۴). هم چنین به نظر می رسد که کمربند اثرات موضعی بر آدیپوژنیزیس^۵ دارد و منجر به تحریک انسولین شده و جذب گلوکز در آدیپوسیت ها را بالا می برد (صارمی و دیگران، ۲۰۱۱). بر طبق گزارش، ۱۲ هفته تمرینات هوازی سطوح کمربند را کاهش داده و عوامل خطرزای قلبی- عروقی را بهبود بخشیده است. در این تحقیق تأثیر ۱۲ هفته فعالیت ورزشی بر روی ۳۵ نفر (با اضافه وزن) مبتلا به دیابت نوع ۲ را بررسی کردند و متوجه شدند که تمرینات ورزشی باعث کاهش سطوح کمربند شد و سطوح پلاسمایی کمربند با مقاومت به انسولین، انسولین ناشتا و پروتئین واکنشی-C با حساسیت بالا در ارتباط بود (صارمی و دیگران، ۲۰۱۱). استفاده از تستوسترون در درمان بیماری های قلبی هنوز جای تامل بسیار دارد؛ بعضی از تحقیقات اثرات مثبت و بعضی دیگر اثرات منفی این هورمون را در درمان مورد نظر گزارش کرده اند. در تحقیقی که در سال ۲۰۱۴ روی مردان با سطوح کم تستوسترون انجام گرفت، افزایش التهاب میوکاردی حاد متعاقب تستوسترون درمانی در

1. Zhang

2. Chemerin

3. Stejskal

4. Chang

5. Adipogenesis

6. Lina

7. Pellet

کردند. از هفته دوم به بعد، مدت تمرین به طور ثابت ۶۰ دقیقه در روز بود و سرعت نوارگردان از ۵ تا ۲۰ متر در دقیقه، به طور صعودی افزایش یافت. به منظور گرم کردن، تمرین هر جلسه با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع شد و به آرامی هر ۲ دقیقه، به میزان ۳ متر در دقیقه بر سرعت دستگاه اضافه گردید (فلورس^۲ و دیگران، ۲۰۱۰).

تزریق تستوسترون: تزریق تستوسترون به صورت ۳ روز در هفته و به میزان ۱ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن انجام گرفت (جیمز^۳ و دیگران، ۲۰۰۴)، تستوسترون پروپیونات^۴ برای تزریق شدن در روغن کنجد حل شد و سپس به صورت درون صفاقی به رت ها تزریق گردید؛ این پروتکل ۱۲ هفته به طول انجامید.

تجزیه و تحلیل آماری: پس از جمع آوری داده های خام، از آزمون کولموگروف-اسمیرنف برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها و از آزمون تحلیل واریانس تک متغیره (ANOVA) برای بررسی تفاوت تغییرات هر یک از شاخص ها در گروه ها استفاده گردید. تجزیه و تحلیل اطلاعات در سطح $p < 0.05$ با استفاده از نرم افزار SPSS20 صورت گرفت.

یافته ها

به دنبال ۱۲ هفته تمرین استقامتی ($p=0/008$)، القای تستوسترون ($F=2/52$ ، $p=0/03$)، القای تستوسترون به طور توام و تمرین استقامتی و تستوسترون به طور توام ($F=3/30$ ، $p=0/01$)؛ میزان کمربین نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت. از طرف دیگر، سطح سرمی آپلین در گروه تمرین استقامتی ($p=0/001$)، سرمی آپلین در گروه القای تستوسترون ($F=6/66$)، گروه القای تستوسترون و تمرین استقامتی ($F=12/80$ ، $p=0/001$) و گروه مداخله ترکیبی ($F=3/58$ ، $p=0/001$)؛ به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود (نمودار ۱ و جدول ۱).

میوکارد تجربی، از اندازه گیری تروپونین I قلبی (cTnI) که شاخصی طلائی برای آسیب قلبی محسوب می شود، استفاده شد. برای سنجش این عامل از کیت کاردیاک تروپونین I شرکت آرترون انگلیس^۱ استفاده شد که با ریختن مستقیم نمونه خونی با قطره چکان روی نوار اندازه گیری و مثبت شدن جواب، از القاء انفارکتوس میوکارد اطمینان حاصل شد و رت های واجد شرایط وارد تحقیق شدند.

رت ها به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل گروه کنترل، گروه تمرین استقامتی، گروه تستوسترون، و گروه تمرین استقامتی و تستوسترون؛ تقسیم شدند. ۴۸ ساعت پس از انجام آخرین جلسه تمرین و تزریق تستوسترون، رت ها توسط تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند و نمونه گیری خونی از قلب رت ها انجام گرفت. تمام مراحل خونگیری با شرایط مشابه، هنگام صبح صورت گرفت. سپس نمونه های خونی به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۲۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم های به دست آمده، به آزمایشگاه منتقل گردیدند.

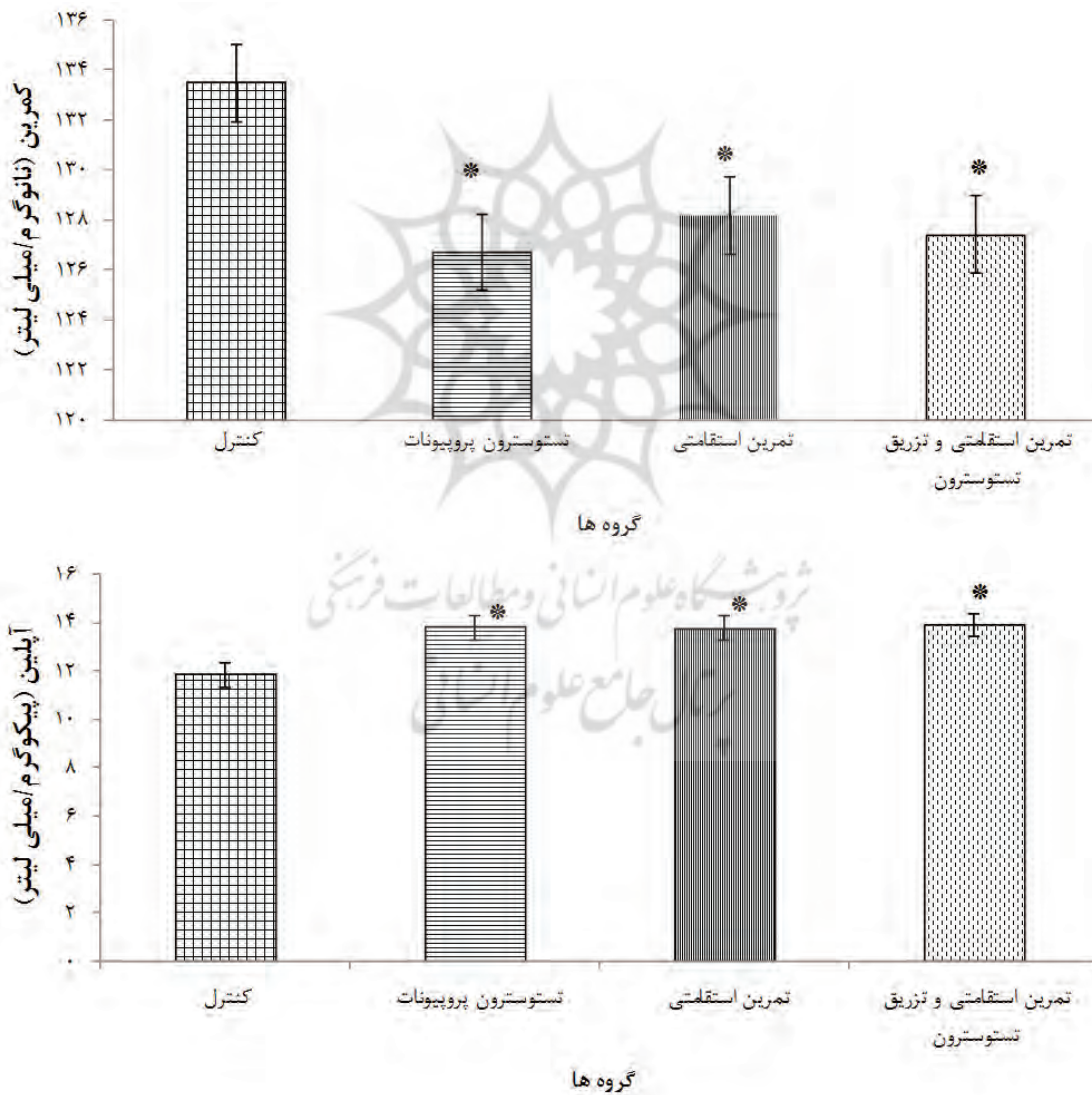
به منظور سنجش کمربین از کیت **Rat chemerin ELISA** کشور چین با حساسیت ۰/۵۲ نانوگرم/لیتر (دامنه اندازه گیری: ۱-۳۰۰ نانوگرم/لیتر) و جهت آپلین از کیت **Rat Apelin ELISA** کشور چین با حساسیت ۱۲/۲۱ پیکوگرم/میلی لیتر (دامنه اندازه گیری: ۳۰-۹۰۰ پیکوگرم/میلی لیتر)؛ هر دو با روش الایزا استفاده گردید. **پروتکل تمرین:** یک پروتکل اصلاح شده برای رت های دچار انفارکتوس میوکارد اجرا شد، بدین ترتیب که رت های گروه تجربی ۵ روز در هفته با ۲ روز استراحت، به مدت ۱۲ هفته روی نوارگردان تمرین کردند. ۲ هفته بعد از ایسکمی قلبی، آشناسازی حیوانات با محیط و دستگاه نوارگردان به مدت یک هفته انجام گرفت، بدین صورت که حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه و شیب صفر درجه، فعالیت

1. Cardiac troponin I test Kit- Artron company-United Kingdom
2. Flores
3. James
4. Testosterone propionate-sigma Aldrich-Germany

جدول ۱. تغییرات (میانگین و انحراف استاندارد) متغیرهای وابسته تحقیق در گروه های مختلف

متغیرها	گروه ها	میانگین ± انحراف استاندارد
آپلین (بیگوگرم/میلی لیتر)	کنترل	۱۱/۸۳ ± ۱/۴۷
	تمرین استقامتی	* ۱۳/۷۷ ± ۰/۷۹
	تزریق تستوسترون	* ۱۳/۷۹ ± ۰/۷۶
	تمرین استقامتی + تستوسترون	* ۱۳/۹۰ ± ۰/۶۰
کمربین (نانوگرم/میلی لیتر)	کنترل	۱۳۳/۵۰ ± ۴/۵۰
	تمرین استقامتی	* ۱۲۸/۲۰ ± ۴/۱۳
	تزریق تستوسترون	* ۱۲۶/۷۰ ± ۶/۶۳
	تمرین استقامتی + تستوسترون	* ۱۲۷/۴۰ ± ۵/۸۵

* تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح $p < 0.05$



نمودار ۱. تاثیر تستوسترون پروپیونات و تمرین استقامتی بر کمربین و آپلین سرم
* تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل در سطح $p < 0.05$

بحث

مطالعه حاضر جزء تازه ترین مطالعاتی است که به بررسی اثر توام ۱۲ هفته تمرین استقامتی و تزریق تستوسترون بر سطوح سرمی آپلین و کمربین در فرآیند توانبخشی رت های دچار ایسکمی قلبی می پردازد. نتایج تحقیق حاضر نشان می دهد که در گروه کنترل میزان کمربین سرمی بیشتر از گروه های تستوسترون پروپیونات، تمرین استقامتی، تمرین استقامتی و تزریق تستوسترون است که این امر نشان دهنده اثر مثبت تمرین و تزریق تستوسترون بر کاهش این فاکتور التهابی در سایر گروه ها است. همچنین سطح سرمی آپلین در گروه های تستوسترون پروپیونات، تمرین استقامتی و تمرین استقامتی و تزریق تستوسترون نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بیشتر است که نشان دهنده اثر مثبت تمرین و تستوسترون بر ترشح این آدیپوکین ضد التهابی می باشد.

در پژوهشی میزان کمربین سرمی در بیماران دیابت نوع ۲ و مبتلا به ایسکمی قلب مورد بررسی قرار گرفته و افزایش سطح سرمی این شاخص در افراد دچار ایسکمی قلب، مشاهده شده است (جیمز^۱ و دیگران، ۲۰۰۴)، در حالی که در تحقیق حاضر متعاقب تمرین استقامتی در موش های دچار ایسکمی قلب، کاهش سطوح سرمی کمربین مشاهده شد؛ تغییری که در گروه های تستوسترون پروپیونات و تمرین استقامتی و تزریق تستوسترون نیز به طور موازی حاصل گردید. علت این ناهمسویی را می توان در ارتباط مثبت و معنی دار هورمون کمربین با چاقی و التهاب که دو عامل خطر بیماری های قلبی - عروقی هستند (جیمز و دیگران، ۲۰۰۴)، جستجو کرد. احتمالاً بعد از ایسکمی قلبی، سطوح این هورمون افزایش می یابد؛ اما به دنبال تمرین استقامتی، دچار کاهش می شود. در تحقیقی روی ۴۳۰ بزرگسال چینی نشان داده شده است که سطوح سرمی کمربین به طور معنی داری در گروه مبتلا به بیماری عروق کرونر، نسبت به گروه سالم بیشتر است؛ این بدان معنی است که سطوح کمربین بالا،

با افزایش خطر بیماری عروق کرونر و شاخص های سوخت و سازی در ارتباط است (مالکین و دیگران، ۲۰۰۶). کمربین آدیپوکینی است که اخیراً به عنوان تنظیم کننده تمایز بافت چربی و متابولیسم شناسایی شده است (بزاگلو^۲ و دیگران، ۲۰۰۷؛ تاکاهاشی^۳ و دیگران، ۲۰۰۸). اعتقاد بر آن است که کمربین باعث مقاومت انسولینی و کاهش برداشت گلوکز در عضله اسکلتی، در هر دو حالت *In vivo* و *In vitro* می شود (بکر^۴ و دیگران، ۲۰۱۰؛ ارنست^۵ و دیگران، ۲۰۱۰). در تحقیق دیگری، کاهش معنی دار در کمربین گردش خون متعاقب پیاده روی و تمرین مقاومتی در مردان مشاهده شده است (ونوجاروی^۶ و دیگران، ۲۰۱۳) که موافق نتایج تحقیق حاضر است. به علاوه، کاهش معنی دار سطوح کمربین بعد از ۱ و ۳ ماه تمرین هوازی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نیز مشاهده شده است (چاکارون^۷ و دیگران، ۲۰۱۲). بر اساس جستجویی که ما انجام دادیم، تحقیقی با هدف بررسی اثر توام تستوسترون درمانی و تمرین بر توان بخشی افراد دچار ایسکمی قلبی مشاهده نشد؛ اما در تحقیق حاضر کاهش سطوح کمربین، متعاقب تمرین و تزریق تستوسترون مشاهده گردید.

تحقیقات انجام شده در زمینه تأثیر تستوسترون بر هورمون کمربین بسیار کم هستند و روشن شدن این ارتباط به مطالعه بیشتر نیاز دارد؛ با این حال، در تحقیقی نشان داده شده است که سطوح تستوسترون گردش خون و آدیپوکاین ها، به تنهایی یا با یکدیگر، عملکرد جسمانی، قدرت و آمادگی هوازی رت های چاق مسن را تحت تأثیر قرار می دهند (لینا^۸ و همکاران، ۲۰۱۴). در تحقیقی که روی بافت چربی زنان با سندرم تخمدان پلی سیستیک^۹ انجام شده نیز نشان داده شده که تولید کمربین به طور معنی داری با انسولین افزایش می یابد، توسط متفورمین کاهش پیدا می کند، اما از طریق غدد جنسی و آدرنال، دچار تغییر نمی شود (کیم^{۱۰} و دیگران، ۱۹۹۸). این یافته ها با نتایج تحقیق حاضر همسو نیستند، ناهمسویی که احتمالاً ریشه در

1. James

2. Bozaoglu

3. Takahashi

4. Becker

5. Ernst

6. Venojarvi

7. Chakaroun

8. Lina

9. Polycystic ovary syndrome

10. Keim

و واکنش‌های ضد التهابی و جبرانی بدن برای مقابله با ایسکمی قلبی دارد و از طریق کاهش مقدار کم‌رین در گروه تزریقی تستوسترون و تمرین استقامتی، استنباط می‌گردد. از طرف دیگر، اثر کاهشی تستوسترون بر آدیپونکتین (مالکین و دیگران، ۲۰۰۴) که مکانیسم احتمالی تاثیر آندروژن‌ها بر سوخت و ساز است، هنوز به طور کامل تایید نشده است. در تحقیقی قویاً بیان شده است که تستوسترون تاثیر مستقیم بر حساسیت انسولینی و ترشح و تنظیم آدیپوکاین‌ها دارد؛ اثری که مستقل از وزن بدن است (روبینو^۱ و دیگران، ۲۰۱۲). با این وجود، هنوز ارتباط دقیق بین هورمون‌های استروئیدی و کم‌رین شناسایی نشده است و مطالعه بیشتری را طلب می‌کند.

آپلین از طریق فعالیت گیرنده‌های آپلین و ایسکمی/ریپرفیوژن^۲ (I/R) افزایش می‌یابد و بعد از آسیب قلبی ناشی از I/R، با سرکوب کردن فرآیند آپوپتوزیس قلبی و محدود کردن اثرات اکسیداسیونی در بافت قلب، عملکرد این بافت را بهبود می‌بخشد (ژیانگ ژون^۳ و دیگران، ۲۰۰۹). آپلین در بافت قلب بیان می‌شود و گمان می‌رود که روی گیرنده آپلین سلول‌های قلبی اثر گذاشته و افزایش قدرت انقباض پذیری قلبی و ضربان قلب را به همراه دارد. همچنین ممکن است نقش مهمی را در تمایز قلبی داشته باشد (اسکات^۴ و دیگران، ۲۰۰۷). در تحقیق حاضر نیز به دنبال تمرین استقامتی در موش‌های دچار ایسکمی، میزان آپلین افزایش یافت، نتیجه‌ای که با تحقیق ژانگ و دیگران (۲۰۰۶) مبنی بر افزایش بیان mRNA آپلین و گیرنده آپلین در بافت‌های قلب و آنورت موش‌های با فشار خون بالا پس از تمرین شنا و کنترل فشار خون و افزایش آپلین در این حیوانات؛ همخوانی دارد. در تحقیق حاضر در گروه تستوسترون، سطح آپلین بالا بود که خود موید رابطه مثبت بین سطوح آپلین

و تستوسترون است. با مطالعه روی گروهی از زنان با بیماری سندرم تخمدان پلی سیستیک نیز چنین همبستگی به دست آمده است (سانداز^۵ و دیگران، ۲۰۱۴). در کل می‌توان گفت که تزریق تستوسترون باعث افزایش سطوح آپلین در سرم می‌شود.

نتیجه گیری: تمرین استقامتی و تزریق تستوسترون، در بهبود سطوح آپلین و کم‌رین رت‌های مبتلا به ایسکمی قلبی موثر واقع شدند. نتایج به دست آمده می‌تواند الگوی مناسبی برای توان بخشی و کمک به درمان، پس از ابتلا به بیماری‌هایی نظیر ایسکمی قلبی باشد. مطالعه حاضر بر روی رت‌های مبتلا به ایسکمی قلبی اجرا گردید و از محدودیت‌های احتمالی می‌توان به عدم کنترل استرس ناشی از تمرین و تزریق تستوسترون در رت‌ها اشاره کرد. همچنین پیشنهاد می‌شود در آینده مطالعاتی دقیق‌تر بر پایه فاکتورهای سلولی-مولکولی و نحوه بیان ژن دو عامل کم‌رین و آپلین در بافت چربی و چگونگی ارتباط متقابل و مسیرهای پیام‌دهی بین تستوسترون، کم‌رین و آپلین، انجام شوند.

قدردانی و تشکر

در پایان از مساعدت پرسنل مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان و دانشگاه شهید باهنر کرمان که در روند اجرای تحقیق شرکت داشتند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

منابع

- Becker, M., Rabe, k., Leberherz, C., Zugwurst, J., Goke, B., Parhofer, K.G., Lehrke, M., & Broedl, U.C. (2010). Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. *Diabetes*, 59(11), 2898–2903.
- Berry, M.F., Pirolli, T.J., Jayasankar, V., Burdick, J., Morine, K.J., Gardner, T.J., & Woo, Y.J. (2004). Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation*, 110(11), 187–93.
- Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, p., Jowett, J., Collier, G., Walder, K., & Segal, D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687–4694.
- Chakaroun, R., Raschpichler, M., Kloting, N., Oberbach, A., Fleming, G., Kem, M., Schon, M.R., Shang, E., Lohmann, L., Drebler, M., Fasshauer, M., Stumvoll, M., & Bluher, M. (2012). Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism*, 61(5), 706–714.
- Chandrasekaran, B., Dar, O., & McDonagh, T. (2008). The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 10(8), 725–732.
- Chang, L., Ren, Y., Liu, X., Li, W.G., Yang, J., Geng, B., Weintraub, N., & Tang, C. (2004). Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *Journal Cardiovascular Pharmacology*, 43(2), 165–70.
- Chen, Y., Fu, L., Han, Y., Teng, Y., Sun, J., Xie, R., & Cao, J. (2012). Testosterone replacement therapy promotes angiogenesis after acute myocardial infarction by enhancing expression of cytokines HIF-1 α , SDF-1 α and VEGF. *European Journal of Pharmacology*, 684(1-3), 116–124.
- Ernst, M.C., Issa, M., Goralski, K.B., & Sinal, C.J. (2010). Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*, 151(5), 1998–2007.
- Ernst, M.C., & Sinal, C.J. (2010). Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 660–667.
- Flores, L.J., Figueroa, D., Sanches, I.C., Jorge, L., Irigoyen, M.C., Rodrigues, B., & De Angelis, K. (2010). Effects of exercise training on autonomic dysfunction management in an experimental model of menopause and myocardial infarction. *Menopause*, 17(4), 712–717.
- Grover, J.K., Vats, V., Srinivas, M., Das, S.N., Jha, P., Gupta, D.K., & Mitra, D.K. (2001). Effect of metronidazole on spermatogenesis and FSH, LH and testosterone levels of pre-pubertal rats. *Indian Journal Experience Biology*, 39(11), 1160–1162.
- Hashimoto, T., Kihara, M., Imai, N., Yoshida, S., Shimoyamada, H., Yasuzaki, H., Ishida, J., Toya, Y., Kiuchi, Y., Hirawa, N., Tamura, K., Yazawa, T., Kitamura, H., Fukamizu, A., & Umemura, S. (2007). Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *American Journal Pathology*, 171(5), 1705-1712.
- Heinonen, M.V., Purhonen, A.K., Miettinen, P., Paakkonen M., Pirinen, E., Alhava, E., Akerman, K., Herzig, K.H. (2005). Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory Peptide*, 130(1-2), 7-13.
- Ishida, J., Hashimoto, T., Hashimoto, Y., Nishiwaki, S., Iguchi, T., Harada, S., Sugaya, T., Matsuzaki, H., Yamamoto, R., Shiota, N., Okunishi, H., Kihara, M., Umemura, S., Sugiyama, F., Yagami, K.I., Kasuya, Y., Mochizuki, N., & Fukamizu, A. (2004). Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *Journal Biology Chemistry*, 279(25), 26274–9.

- James, M.F., Robert, M.K., & Andrew C.P. (2004). Comparison of tamoxifen and testosterone propionate in male rats: differential prevention of orchidectomy effects on sex organs, bone mass, growth, and the growth hormone-IGF-I axis. *Journal of Andrology*, 25(4), 523-34.
- Joukar, S., Bashiri, H., Dabiri, S., Ghotbi, P., Sarveazad, A., Divsalar, K., Joukar, F., & Abbaszadeh, M. (2012). Cardiovascular effects of black tea and nicotine alone or in combination against experimental induced heart injury. *Journal Physiology Biochemistry*, 68(2), 271-279.
- Kalea, A.Z., & Batlle, D. (2010). Apelin and ACE2 in cardiovascular disease. *Current Opinion Investigation Drugs*, 11(3), 273-82.
- Keim, N., Stern, J., & Havel, P. (1998). Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *American Journal*, 68(4), 794-801.
- Kontoleon, P.E., Anastasiou-Nana, M.I., Papapetrou, P.D., Alexopoulos G., Ktenas, V., Rapti, A.C., Tsagalou, E.P., & Nanas, J.N. (2003). Hormonal profile in patients with congestive heart failure. *International Journal Cardiology*, 87(3), 179-83.
- Lina E.A., Irum Z.J., Kenneth F., Waters D.L., Villareal, D.T., & Armamento-Villareal, R. (2014). Testosterone and adipokines are determinants of physical performance, strength, and aerobic fitness in frail, obese, older adults. *International Journal of Endocrinology*, 2014(2014), 6.
- Malkin, C.J., Pugh, P.J., West, J.N., Van Beek E.J., Jones, T.H., & Channer, K.S. (2006). Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *European Heart Journal*, 27(1), 57-64.
- Malkin, C.J., Pugh, P.J., Jones, R.D., Kapoor D., Channer, K.S., & Jones, T.H. (2004). The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, 89(7), 3313-8.
- Mirdamadi, A., Garakyaraghi, M., Pourmoghaddas, A., Bahmani, A., Mahmoudi, H., & Gharipour, M. (2014). Beneficial Effects of Testosterone Therapy on Functional Capacity, Cardiovascular Parameters, and Quality of Life in Patients with Congestive Heart Failure. *BioMed Research International*, 2014(2014), 7.
- Pugh, P.J., Jones, T.H., & Channer, K.S. (2003). Acute hemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *European Heart Journal*, 24(10), 909-15.
- Rubinow, K.B., Snyder, C.N., Amory, J.K., Hoofnagle A.N., & Page, S.T. (2012). Acute testosterone deprivation reduced insulin sensitivity in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(2), 281-288.
- Saremi, A., Mosleh Abadi, M.F., & Parastesh, M. (2011). Effects of twelve-week strength training on serum chemerin, TNF- α and CRP level in subjects with the metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology Metabolism*, 12(5), 536-43.
- Scott, I.C., Masri, B., D'Amico, L.A., Jin, S.W., Junghblut, B., Wehman, A.M., Barrier, H., Audigier, Y., & Y.R. Stainier, D. (2007). The G protein-coupled receptor agtr1b regulates early development of myocardial progenitors. *Developmental cell*, 12(3), 403-413.
- Stejskal, D., Karpisek, M., Hanulova, Z., & Svestak, M. (2008). Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population-a pilot study. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 152(2), 217-21.
- Sunduz, O., zlem, A., Sumeyra, N., Mert, K., & Yuksel, H. (2014). Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 176(4), 168-172.
- Takahashi, M., Takahashi, Y., Takahashi, K., Zolotaryov, F.N., Hong, K.S., Kitazawa, R., Lida, K., Okimura, Y., Kaji, H., Kitazawa, S., Kasuqa, M., & Chihara, K. (2008). Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1

adiposities. *FEBS Letter*, 582(5), 573–578.

Tan, B.K., Chen, J., Farhatullah, S., Adya, R., Kaur, J., Heutling, D., Lewandowski, K.C., O'Hare, J.P., Lehnert, H., & Randeve, H.S. (2009). Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes*, 58(9), 1971–7.

Tappler, B., & Katz, M. (1979). Pituitary-gonadal dysfunction in low-output cardiac failure. *Clin Endocrinology*, 10(3), 219-26.

Taylor, R.S., Brown, A., Ebrahim, S., Jolliffe, J., Noorani, H., Rees, K., Skidmore, B., Stone, J.A., Thompson, D.R., & Oldridge, N. (2004). Exercise-Based Rehabilitation for Patients With coronary Heart Disease: Systematic review And Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Medical*, 116(10), 682-692.

Venojarvi, M., Wasenius, N., Manderöos, S., Heinonen, O.J., Hernelahti, M., Lindholm, H., Surakka, J., Lindstrom, J., Aunola, S., Atalay, M., & Eriksson, J.G. (2013). Nordic walking decreased circulating chemerin and leptin concentrations in middle-aged men with impaired glucose regulation. *Annals of Medicine*, 45(2), 162-70.

Vigen, R., O'Donnell, C.I., Barón, A.E., Grunwald, G.K., Maddox, T.M., Bradley, S.M., Barqawi, A., Woning, G., Wierman, M.E., Plomondon, M.E., Rumsfeld, J.S., & Ho, P.M. (2014). Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *The Journal of the American Medical Association*, 311(9), 967.

Wittamer, V., Franssen, J.D., Vulcano, M., Mirjolet, J.F., Le poul, E., Migeotte, I., Brezillon, S., Tyldesley, R., Blanpain, C., Dethoux, M., Mantovani, A., Sozzani, S., Vassert, G., Parmentier, M., & Communi, D. (2003). Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *The Journal of Experimental Medicine*, 198(7), 977-85.

Xiang Jun, Z., Li Ke, Z., Hong Xia, W., Ling Qiao, L., Li Quan, M., & Chao Shu, T. (2009). Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides*, 30(6), 1144–1152.

Yan, Q., Zhang, Y., Hong, J., Gune, W., & Dai, M. (2011). The association of serum chemerin level with risk of coronary artery disease in Chinese adults. *Journal on Endocrine*, 16(2), 28-30.

Zhang, J., Ren, C.X., Qi, Y.F., Lou, L.X., Chen, L., Zhang, L.K., Wang, X., & Tang, C. (2006). Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*, 79(12), 1153–1159.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

Abstract**The effects of endurance training with testosterone injection on Chemerin and Apelin levels in rats with ischemic heart disease****Sadollah Salarmohammadi¹, Mehdi Mogharnasi², Hamid Marefati³, Soheil Aminizadeh⁴, Mahnaz Hajghani⁵**

Background and Aim: Cardiac rehabilitation is a new approach in various ways to increase performance and efficiency of patient. This study examined the effect of 12 weeks of endurance training with testosterone injections on Chemerin and Apelin levels in the process of rehabilitation in male adult rats with ischemic heart disease. **Materials and Methods:** 40 Wistar male rats (average weight 200 ± 10 g and 8 weeks old) were randomly divided into four groups (n=10) and stored in a controlled environment : 1) control group (C), 2) injection of testosterone propionate group (TP), 3) endurance training group (ET) and 4) Endurance Training with injections of testosterone Propionate (ETTP) . Endurance training group exercised for 12 weeks (5 days/week) and testosterone propionate group were given Testosterone propionate injections (3 times/week). Isoproterenol (50 mg/kg) was dissolved in normal saline and was injected intraperitoneally (i.p.) during two days within 24 hours in order to create empirical myocardial infarction. After 12 weeks, rats anesthetized with sodium thiopental (50 mg/kg) and blood samples were taken and chemerin and apelin levels were measured by using ELISA method and data analysis was done using one-way ANOVA and post-hoc LSD tests. **Results:** The results revealed a significant reduction in the amount Chemerin in endurance training ($p=0.008$), injected testosterone ($p=0.03$) and endurance training with testosterone injections ($p=0.01$) known and the significant increase significant amounts of apelin in endurance training ($p=0.001$), injected testosterone ($p=0.001$) and endurance training with testosterone injections ($p=0.001$) was observed. **Conclusion:** This study shows that injection of testosterone and endurance training in the process of rehabilitation is feasible and can have a positive effect on cardiovascular health.

Key words: Endurance training, Testosterone, Apelin, Chemerin.

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, vol. 3, no. 6, Fall & Winter, 2015/2016

Received: 12 Aug, 2015

Accepted: 18 Nov, 2015

1. M.Sc Student of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran.
2. Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.
3. Corresponding Author; Associate Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran; Email: haamidmaarefati@gmail.com
4. PhD Student, Center for Cardiovascular Research Institute of Clinical and Basic Physiology, University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
5. M.Sc of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.