

اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال-کارنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat های مبتلا به دیابت

سرحد آقایی^۱، ناصر بهپور^۲، صدیقه حسین‌پور دلاور^۳، حسن صفی‌خانی^۴، محمد جلیوند^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آدیپوکائن آپلین، نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی و بهبود مقاومت به انسولین دارد. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال-کارنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat های صحرایی مبتلا به دیابت بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۴۰ سر Rat نر به صورت تصادفی در پنج گروه شاهد سالم، شاهد مبتلا به دیابت (دارونما)، دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و نیز دیابت + تمرین + ال-کارنیتین تقسیم شدند. بعد از القای دیابت در Rat ها، تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته اعمال شد. تمرین هوازی در گروه‌های فعال شامل اجرای ۱۰ دقیقه تمرین بر روی نوار گردان با شدت ۶۰ درصد بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی بیشینه بود که از هفته‌ی سوم، به مدت ۲۰ دقیقه افزایش یافت و در این زمان، گروه شاهد برنامه‌ی تمرینی نداشت.

یافته‌ها: نتایج آزمون تعقیبی، بیانگر افزایش معنی‌دار آپلین در گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و گروه دیابت + ال-کارنیتین نسبت به گروه شاهد و دارونما بود ($P = 0/001$). بین دو گروه فعال تحقیق نیز اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0/227$). نتایج آزمون تعقیبی، بیانگر کاهش معنی‌دار انسولین و گلوکز در گروه‌های فعال نسبت به گروه شاهد و دارونما بود ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و مصرف ال-کارنیتین، می‌تواند سبب افزایش آپلین بافت قلبی و کاهش مقاومت به انسولین شود.

واژگان کلیدی: دیابت، آپلین، تمرین هوازی، مقاومت به انسولین

ارجاع: آقایی سرحد، بهپور ناصر، حسین‌پور دلاور صدیقه، صفی‌خانی حسن، جلیوند محمد. اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال-کارنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat های مبتلا به دیابت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۹): ۱۲۱۲-۱۲۰۶

مقدمه

۸/۶ درصد از جمعیت جهان بدون تفکیک جنسیتی مبتلا به بیماری دیابت می‌باشند (۱). افزایش درازمدت گلوکز در بیماری دیابت، علت اصلی اختلالات ثانویه میکروآنژیوپاتی (Secondary disorders of microangiopathy) و ماکروآنژیوپاتی (Macroangiopathy)، ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، ایجاد فشار اسمزی (Osmotic pressure) و همچنین، اختلال متابولیسم و پروفایل لیپیدها می‌باشد (۲). ارتباط زیادی بین افزایش توده‌ی بافت

چربی، به ویژه چربی احشایی و افزایش مقاومت به انسولین وجود دارد (۳). از طرفی، بافت چربی آدیپوکائن (Adipocins) ها را ترشح می‌کند که اثرات وسیعی بر متابولیسم کربوهیدرات و چربی دارند (۴). آپلین (Apelin)، آدیپوکائنی است که در سال ۱۹۹۸ کشف و به همراه گیرنده‌ی G-protein-coupled apelin receptor (APJ) عمل می‌کند (۵). بیان این پروتئین و گیرنده‌اش در بافت چربی، سیستم اعصاب مرکزی شامل هیپوتالاموس و سلول‌های اندوتلیال عروق نشان داده شده است (۶). در افراد چاق، آپلین پلاسما و سطح

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
- ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
- ۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
- ۴- استادیار، گروه حرکت اصلاحی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
- ۵- استادیار، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ناصر بهپور

Email: n_bhpoor@yahoo.com

مدت ۱۰ هفته رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) مصرف کردند (۳). پس از اتمام ۱۰ هفته، وزن و شاخص لی (شاخص لی بیشتر از ۳۱۰ گرم) محاسبه و Rat های چاق شده وارد پژوهش شدند (۵). کلیه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات بر اساس Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) و شناسه اخلاق IR.KUMS.REC.1398.691 دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بود. برای القای دیابت، حیوان با اتر بیهوش شد و سپس، استرپتوزوتوسین (UpJohn, USA) به مقدار ۵۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۱۳) در سه روز متوالی (سه دز منقسم) از طریق ورید دم به حیوان تزریق شد. در طول ۱۰ روز بعدی و در چند روز مختلف، غلظت گلوکز سرم اندازه‌گیری شد و غلظت گلوکز بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم، به عنوان ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد (۱۴).

در انتهای هفته‌ی دوازدهم، ۸ سر Rat گروه شاهد سالم و مبتلا به دیابت پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، برای تعیین آثار دیابت کشته شدند. در ادامه، ۳۲ سر Rat مبتلا به دیابت به صورت تصادفی به ۳ گروه تمرین دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین تقسیم شدند. گروه‌های فعال به مدت ۶ هفته، ۵ جلسه در هفته به تمرین پرداختند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی، تمامی Rat های گروه‌های تمرینی و دارونمای مبتلا به دیابت پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه کشته شدند (۱۵). Rat های گروه مکمل، روزانه به مدت شش هفته، ال-کارنیتین به صورت محلول، با دز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم را با گاوآژ دریافت کردند (۱۶). گروه‌های تمرین هوازی نیز برنامه‌ی تمرینی شامل تمرین هوازی روی نوار گردان، ۵ روز در هفته، تا ساعت ۱۱ صبح، به مدت ۶ هفته را انجام دادند (۱۶). برنامه‌ی تمرین هوازی در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. برنامه‌ی تمرین هوازی

هفته	سرعت	زمان	تعداد جلسات در هفته	شیب
اول	۱۰ متر	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
دوم	۱۰ متر	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
سوم	۲۰ متر	۳۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
چهارم	۲۰ متر	۳۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
پنجم و ششم	۲۰ متر	۴۰ دقیقه	۵ جلسه	۵

شدت تمرین معادل ۶۰ درصد بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در نظر گرفته شد (۱۵). همچنین، از مجموع ۴۰ دقیقه‌ی پیش‌گفته، در شروع هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه (سرعت ۱۰ متر/دقیقه و شیب صفر) جهت

انسولین به میزان چشم‌گیری افزایش می‌یابد که می‌تواند نشان دهنده‌ی اثر تنظیمی متقابل انسولین و آپلین باشد (۷). عوامل مختلفی نظیر فعالیت ورزشی، بر ترشح آدیپوکائین‌ها و به ویژه آپلین تأثیرگذار می‌باشند (۸).

Tempel و همکاران، پیشنهاد دادند که استفاده از شیوه‌های درمانی غیر دارویی تمرین ورزشی حتی به صورت کوتاه مدت در افزایش سطوح آپلین قلب در Rat های مبتلا به نارسایی کلیوی مؤثر است (۹). Bertrand و همکاران نیز نشان دادند ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید، باعث افزایش چهار برابری در مقادیر Messenger Ribonucleic acid (mRNA) آپلین قلبی در Rat ها می‌شود (۸). از طرف دیگر، یکی از راه‌های درمان بیماری‌ها و به حداقل رساندن عوارض آن‌ها، استفاده از داروها و مواد غذایی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که از جمله‌ی این مواد، می‌توان به ال-کارنیتین اشاره کرد (۱۰). فعالیت بدنی، باعث کاهش ال-کارنیتین عضلات می‌شود. در طول تمرینات با شدت بالا، غلظت کارنیتین آزاد در عضلات کاهش می‌یابد که به عنوان یکی از مکانیسم‌های دخیل در کاهش اسیدهای چرب پلاسما و اکسیداسیون تری‌آسیل گلیسرول درون عضلانی در طول تمرینات استقامتی پیشنهاد شده است (۱۱).

Sena و همکاران، به این نتیجه رسیدند که مکمل ال-کارنیتین بر متغیرهای مختلف متابولیک و بالینی مرتبط با دیابت نوع ۲ مؤثر است (۱۲). رنجبر و همکاران نیز نشان دادند که مکمل ال-کارنیتین، میزان آپلین و تنظیم کاهشی آپلین و بیان گیرنده در عضلات قلبی را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد (۵). شرکت در فعالیت‌های هوازی، روش مناسبی برای پیش‌گیری از اضافه وزن و مقاومت به انسولین است (۷). فعالیت هوازی، با ایجاد تغییرهای متابولیک و از طریق بر هم زدن شارژ انرژی سلول، موجب تعادل منفی انرژی می‌شود (۶) و بنابراین، شاید بتوان از فعالیت‌های هوازی به عنوان ابزاری برای بهبود عوارض دیابت بهره برد، اما اطلاعات دقیقی در ارتباط با نوع شیوه‌نامه‌های تمرینی و شدت و مدت‌های مطلوب وجود ندارد.

روش‌ها

تحقیق تجربی حاضر، به صورت پس‌آزمون با حضور گروه شاهد انجام شد. تعداد ۴۶ سر Rat نر نژاد Wistar با سن ۸ هفته با محدوده‌ی وزنی 20 ± 180 گرم از مؤسسه‌ی پاستور ایران خریداری شد. پس از ۲ هفته، Rat های همسان‌سازی شده‌ی وزنی به طور تصادفی به پنج گروه شاهد سالم، شاهد مبتلا به دیابت، دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین تقسیم شدند. سن تمام Rat ها به طور تقریبی ۲ ماه بود. Rat ها به

ضریب تغییرات ۰/۳۶ درصد اندازه‌گیری شد. برای مطالعه‌ی تفاوت معنی‌داری بین گروهی در پس‌آزمون از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مطالعه در جداول ۴-۲ آمده است. نتایج نشان دهنده‌ی تأثیر معنی‌دار دیابت بر شاخص‌های گلوکز و انسولین بود. گروه‌های مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه‌های سالم دارای وزن کمتر، گلوکز بالاتر و انسولین پایین‌تر بودند. تفاوت معنی‌داری بین مقادیر آپلین سه گروه دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین مشاهده شد. نتایج بیانگر افزایش معنی‌دار آپلین در گروه دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه سالم بود ($P = ۰/۰۰۱$). تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی گلوکز و انسولین نیز بین گروه‌های شاهد مبتلا به دیابت و تمرین + ال-کارنیتین و تمرین هوازی وجود داشت ($P = ۰/۰۰۱$). نتایج، بیانگر کاهش معنی‌دار انسولین و گلوکز در گروه دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت و سالم بود ($P = ۰/۰۰۱$). همچنین، بین گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در مقایسه‌ی بین گروه‌ها، گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین، سبب کاهش انسولین و گلوکز شد.

اثر تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین بر گلوکز، آپلین و انسولین در شکل‌های ۱ تا ۳ نمایش داده شده است.

گرم کردن در نظر گرفته شد. در پایان هر جلسه به منظور سرد کردن، در مدت ۵ دقیقه، سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد (۱۷). ۴۸ ساعت پس از آخرین نوبت تمرینی، از طریق تزریق زیر صفاقی کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بی‌هوش و پس از باز نمودن قفسه‌ی سینه، ابتدا ۱۰ میلی‌لیتر خون به طور مستقیم از قلب کشیده شد و پس از سانتریفیوژ شدن (۱۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه)، سرم حاصل از آن در تیوپ‌های ۲ میلی‌لیتری جدا شد. سپس، قلب حیوان جدا گردید و پس از شستشو در محلول کلرور سدیم بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و در دمای -۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد و پس از هموژنیزه شدن برای سنجش آپلین با روش Sandwich ELISA مورد استفاده قرار گرفت.

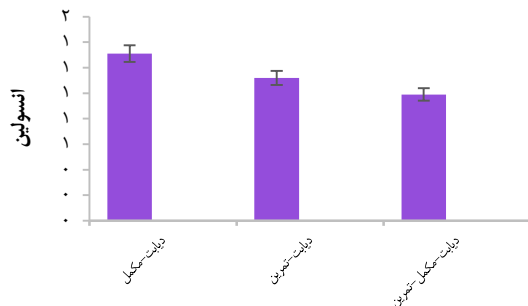
جهت هموژنیزاسیون، ابتدا بافت قلب در مایع نیتروژن پودر و سپس، ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت پودر شده جدا و با ۱ میلی‌لیتر بافر حاوی ۱۳۷ میلی‌مول NaCl، ۲۰ میلی‌مول Tris hydrochloride (Tris-HCL) با pH ۸/۰، ۱ درصد NP ۴۰، ۱۰ درصد گلیسرول، ۱ میلی‌مول (PMSF) Phenylmethylsulfonyl fluoride، ۱ میکروگرم لوپیتین، ۰/۵ میلی‌مول سدیم و ۱۰۰ میلی‌گرم 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride hydrochloride (AEBSF) هموژنیزه شد و پس از ۱۵ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ سانتریفیوژ، محلول به دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل گردید. سطوح گلوکز به وسیله‌ی گلوکومتر ساخت کشور آلمان از طریق بریدن نوک دم و سطوح پلاسمایی انسولین با کیت (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay (Bioseps, Chine) با حساسیت کمتر از ۵ میکرویونیت/میلی‌لیتر و

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش

متغیرها	نمونه‌برداری اول	نمونه‌برداری دوم
متغیر تحقیق	گروه‌ها (n = ۸ در تمام گروه‌ها)	گروه‌ها (n = ۸ در تمام گروه‌ها)
آپلین	نمونه‌برداری اول	دیابت + ال-کارنیتین
	شاهد سالم	دیابت + تمرین هوازی
	شاهد مبتلا به دیابت	دیابت + تمرین + ال-کارنیتین
انسولین	نمونه‌برداری اول	دیابت + ال-کارنیتین
	شاهد سالم	دیابت + تمرین هوازی
	شاهد مبتلا به دیابت	دیابت + تمرین + ال-کارنیتین
گلوکز	نمونه‌برداری اول	دیابت + ال-کارنیتین
	شاهد سالم	دیابت + تمرین هوازی
	شاهد مبتلا به دیابت	دیابت + تمرین + ال-کارنیتین

جدول ۳. نتایج آزمون One-way ANOVA برای متغیر آپلین

ANOVA	مجموع مجدورات	درجه‌ی آزادی	میانگین مربعات	F	مقدار P
درون گروهی	۲/۰۰۱	۲	۱/۰۰۰	۱۳/۹۵۲	۰/۰۰۱
بین گروهی	۱/۰۷۵	۱۵	۰/۷۲		
کل	۳/۰۷۶	۱۷	-		



شکل ۲. اثر تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین بر انسولین

تصور می‌گردد که برخی از عوامل نظیر محتوای لیپید عضله در ارتباط با عدم فعالیت جسمانی، محتوای گلیکوژن عضله و به دنبال آن، افزایش فعالیت سستز گلیکوژن و تغییرات در ترکیب عضله در حین افزایش برداشت گلوکز نقش مهمی در تنظیم ساز و کار تأثیر تمرینات بدنی بر شاخص مقاومت به انسولین داشته باشد (۱۹). در مطالعه‌ی حاضر، سطوح انسولین خون پس از ۶ هفته تمرین هوازی به طور معنی‌داری کاهش یافت که این تغییر، با بررسی رابطه‌ی بین عمل سیتوکاینی و انسولین قابل توجیه است (۱۲).

افزایش سطوح بافت قلبی آپلین در دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین، معنی‌دار بود. نشان داده شده است که استفاده از مکمل ال-کارنیتین و تمرین هوازی، باعث کاهش آنزیم مهارکننده‌ی آنژیوتانسین نوع ۲ و همچنین، افزایش مقادیر آپلین قلبی و گیرنده‌ی آن در بافت قلب شده است. همچنین، مشاهده شد که اجرای شیوه‌نامه‌ی ترکیبی تمرینات هوازی و مکمل ال-کارنیتین، موجب کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین شد. همچنین، به وضوح مشخص شده است که تمرین استقامتی مقاومت انسولین را به دلیل انقباض موقتی عضله و افزایش جذب گلوکز و توده‌ی عضله‌ی اسکلتی بهبود می‌بخشد (۲۰). نشان داده‌اند که تمرین مقاومتی مشابه با تمرین استقامتی، می‌تواند منجر به بهبود مقاومت به انسولین شود. همچنین، مطالعات پیشنهاد کردند که تمرین مقاومتی، ممکن است مداخله‌گر مفیدی برای افزایش حساسیت انسولین به طور مستقیم در افراد سالم و جوان‌های دارای مقاومت به انسولین در توده‌ی بافت بدون چربی باشد (۲۱).

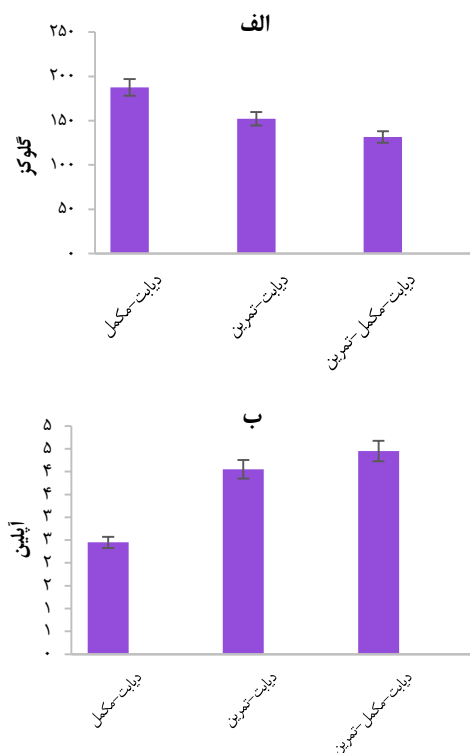
Krisan و همکاران، مشخص کردند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی Tukey برای متغیر آپلین

گروه‌ها	اختلاف میانگین ± خطای استاندارد	مقدار P
دیابت + ال-کارنیتین	۱/۶۰ ± ۰/۱۵۴	۰/۲۷۴
دیابت + تمرین هوازی	۰/۳۸ ± ۰/۱۵۴	۰/۰۰۱
دیابت + تمرین + ال-کارنیتین	۱/۹۸ ± ۰/۱۵۴	۰/۰۰۸

بحث

کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی انسولین و گلوکز در گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین مشاهده شد. نشان داده شده است که با القای دیابت، تخریب سلول‌های B پانکراس موجب کاهش شدید انسولین و افزایش فعالیت High sensitive lipase (HSL) همراه با از بین رفتن حجم توده‌ی عضلانی و کاهش بافت چربی می‌شود (۱۸).



شکل ۱. اثر تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین بر (الف) گلوکز و (ب) آپلین

معنی داری نسبت به گروه‌های دیگر داشته است. مکمل ال-کارنیتین، اکسیداسیون چربی را در آزمودنی‌های دچار اضافه وزن سرعت می‌بخشد (۲۵). در حقیقت، مصرف منظم کارنیتین غلظت پلاسمایی و درون سلولی کارنیتین را افزایش می‌دهد و به افزایش اکسیداسیون چربی و کاهش تدریجی ذخایر چربی بدن می‌انجامد. Badrasawi و همکاران، نشان دادند که کمبود کارنیتین می‌تواند به کاهش اکسیداسیون چربی و انباشته شدن اسیدهای چرب و تری‌گلیسیرید در بافت‌های چربی منجر شود (۱۱). در تحقیق حاضر، اثر هم زمان تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین، سبب بهبود شاخص‌های مرتبط با بیماری دیابت در Rat‌های مبتلا به دیابتی شد و نشان داده شد که فعالیت بدنی از طریق کاهش فعالیت عصب سمپاتیک، پیشرفت پرفزیون اعضای بدن، تنظیم متابولیسم انرژی و تنظیم غذا، موجب تعدیل مقاومت به انسولین می‌شود (۱۵). نتیجه‌گیری نهایی این که با بالا بودن آپلین و پایین بودن گلوکز و انسولین در گروه‌های تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین، می‌توان نتیجه گرفت که در Rat‌های مبتلا به دیابت، مداخله‌ی تمرین هوازی و مکمل ال-کارنیتین به تنهایی و هم‌زمان، می‌تواند باعث بهبود وضعیت متابولیسمی در این Rat‌ها شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله با استفاده از نتایج پایان‌نامه‌ی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه با کد پایان‌نامه‌ی ۱۹۲۲۱۴۰۴۹۸۱۰۰۳ نگاشته شده است. از دوستان و مسئولان آزمایشگاه رازی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

به طور مؤثر می‌تواند با تحریک انسولین، موجب افزایش جذب گلوکز شود و بدین طریق، مقاومت به انسولین را در جوندگان بهبود بخشد (۲۲). Holten و همکاران، متوجه شدند که این نتایج با اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی در بزرگسالان با دیابت نوع ۲ یکسان است (۲۳). همبستگی منفی بین محتوای آپلین و گیرنده‌ی آپلین نسبت به مقادیر انسولین وجود دارد که با نتایج حاصل از تحقیق حاضر نیز همسو بوده است. نتایج مطالعات محدود در زمینه‌ی اثر تمرینات ورزشی بر سیستم آپلینرژیک با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. Foussal و همکاران، با مطالعه‌ی اثر ۹ هفته تمرین شنا بر آپلین و گیرنده‌ی آن در بافت‌های قلبی-عروقی Rat‌های مبتلا به دیابت گزارش دادند که افزایشی در بیان mRNA آپلین در بافت‌های قلبی و عروقی و نیز افزایشی در سطح آپلین در پلاسما و عضله‌ی قلب و آئورت مشاهده شد (۱۹). Pchejetski و همکاران، با بررسی اثر ریتنوئیک اسید بر علامت‌دهی گیرنده‌ی آپلین در Rat‌های مبتلا به دیابت بیان کردند که آپلین و گیرنده‌ی آن، در میوکارد و بافت عروق Rat‌های مبتلا به دیابت تنظیم کاهشی می‌شود و حجم آپلین در پلاسما و بافت قلبی-عروقی ناشی از افزایش آنژیوتانسین نوع II کاهش می‌یابد. آن‌ها افزایش در فشار خون و توانایی انقباض عروقی توسط آنژیوتانسین نوع II را حاکی از نقص سیستم آپلین-APJ دانستند (۲۴).

در تحقیق حاضر، اجرای فعالیت هوازی به تنهایی و یا در ترکیب با مکمل ال-کارنیتین، موجب افزایش سیستم آپلینرژیک بافت قلب گردید؛ به طوری که مقادیر آپلین در قلب در گروه دیابت + تمرین هوازی و همچنین، دیابت + تمرین هوازی + ال-کارنیتین، افزایش

References

1. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90(1): 207-58.
2. Fiorentino L, Cavalera M, Menini S, Marchetti V, Mavilio M, Fabrizio M, et al. Loss of TIMP3 underlies diabetic nephropathy via FoxO1/STAT1 interplay. *EMBO Mol Med* 2013; 5(3): 441-55.
3. Casagrande V, Menghini R, Menini S, Marino A, Marchetti V, Cavalera M, et al. Overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 in macrophages reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(1): 74-81.
4. Spinale FG, Zile MR. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res* 2013; 113(6): 725-38.
5. Ranjbar KN, Nazifi S, Tabandeh MR, Ansari LM. Effect of L-carnitine supplementation on apelin and apelin receptor (APJ) expression in cardiac muscle of obese diabetic rats. *Cell J* 2018; 20(3): 427-34.
6. Attane C, Foussal C, Le GS, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, et al. Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 2012; 61(2): 310-20.
7. Castan-Laurell I, Dray C, Knautf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(5): 234-41.
8. Bertrand C, Pignalosa A, Wanecq E, Rancoule C, Batut A, Deleruyelle S, et al. Effects of dietary eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation in high-fat fed mice on lipid metabolism and apelin/APJ system in skeletal muscle. *PLoS One* 2013; 8(11): e78874.
9. Tempel D, de BM, van Deel ED, Haasdijk RA, Duncker DJ, Cheng C, et al. Apelin enhances cardiac neovascularization after myocardial infarction by recruiting aplnr+ circulating cells. *Circ Res* 2012; 111(5): 585-98.

10. Chandrasekaran B, Kalra PR, Donovan J, Hooper J, Clague JR, McDonagh TA. Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2010; 16(7): 556-61.
11. Badrasawi M, Shahar S, Zahara AM, Nor Fadilah R, Singh DK. Efficacy of L-carnitine supplementation on frailty status and its biomarkers, nutritional status, and physical and cognitive function among prefrail older adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1675-86.
12. Sena S, Hu P, Zhang D, Wang X, Wayment B, Olsen C, et al. Impaired insulin signaling accelerates cardiac mitochondrial dysfunction after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46(6): 910-8.
13. Keller J, Couturier A, Haferkamp M, Most E, Eder K. Supplementation of carnitine leads to an activation of the IGF-1/PI3K/Akt signalling pathway and down regulates the E3 ligase MuRF1 in skeletal muscle of rats. *Nutr Metab (Lond)* 2013; 10(1): 28.
14. Azizi Y, Faghihi M, Imani A, Roghani M, Nazari A. Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides* 2013; 46: 76-82.
15. Scimia MC, Hurtado C, Ray S, Metzler S, Wei K, Wang J, et al. APJ acts as a dual receptor in cardiac hypertrophy. *Nature* 2012; 488(7411): 394-8.
16. Wang W, McKinnie SM, Patel VB, Haddad G, Wang Z, Zhabyeyev P, et al. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4): e000249.
17. Li L, Zeng H, Chen JX. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303(5): H605-H618.
18. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Olyaeemanesh A. The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016; 17(10): 970-6.
19. Foussal C, Lairez O, Calise D, Pathak A, Guilbeau-Frugier C, Valet P, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett* 2010; 584(11): 2363-70.
20. Menghini R, Casagrande V, Menini S, Marino A, Marzano V, Hribal ML, et al. TIMP3 overexpression in macrophages protects from insulin resistance, adipose inflammation, and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Diabetes* 2012; 61(2): 454-62.
21. Kandalam V, Basu R, Abraham T, Wang X, Awad A, Wang W, et al. Early activation of matrix metalloproteinases underlies the exacerbated systolic and diastolic dysfunction in mice lacking TIMP3 following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(4): H1012-H1023.
22. Krisan AD, Collins DE, Crain AM, Kwong CC, Singh MK, Bernard JR, et al. Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)* 2004; 96(5): 1691-700.
23. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(2): 294-305.
24. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, Lairez O, Calise D, Guilbeau-Frugier C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur Heart J* 2012; 33(18): 2360-9.
25. Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, Verdijk LB, van de Rest O, de Groot LC, et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13(8): 713-9.

Interactive Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Cardiac Tissue Apelin and Insulin Resistance in Diabetic Rats

Sarhad Aghaie¹, Naser Behpoor², Sedigheh Hosseinpour-Delavar³,
Hasan Safikhani⁴, Mohamad Jalilvand⁵

Original Article

Abstract

Background: Adipokine apelin plays an important role in regulating energy homeostasis and improving insulin resistance. The purpose of this study was to investigate the interactive effect of aerobic exercise and L-carnitine supplementation on serum levels of cardiac tissue apelin and insulin resistance in diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 40 male rats were randomly divided into five groups of healthy control, diabetic control (placebo), diabetes + L-carnitine, diabetes + aerobic exercise, and diabetes + L-carnitine + exercise. After induction of diabetes in rats, aerobic exercise and L-carnitine supplementation were performed for six weeks and five sessions per week. Aerobic training in the active groups consisted of 10 minutes of treadmill exercise with 60% of maximal oxygen uptake, which increased by 20 minutes from the third week, with no control group training.

Findings: There was a significant increase in apelin in the diabetes + aerobic training group and the diabetes + aerobic training + L-carnitine group compared to the control and placebo groups ($P = 0.001$). There was no significant difference between the two active groups ($P = 0.227$). There was a significant decrease in insulin and glucose levels in the active groups compared to the control and placebo groups, too ($P = 0.001$).

Conclusion: Aerobic training and consumption of L-carnitine can increase cardiac tissue apelin and decrease insulin resistance.

Keywords: Diabetes mellitus, Apelin, Aerobic exercise, Insulin resistance

Citation: Aghaie S, Behpoor N, Hosseinpour Delavar S, Safikhani H, Jalilvand M. **Interactive Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Cardiac Tissue Apelin and Insulin Resistance in Diabetic Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(549): 1206-12.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Razi University, Kermanshah, Iran

3- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

4- Assistant Professor, Department of Corrective Exercise, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

5- Assistant Professor, Department of Motor Behavior, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Naser Behpoor, Email: n_bhpoor@yahoo.com