

پاسخ آپلین و امتیاز کلی خطر متابولیک در زنان میان سال دارای

سندرم متابولیک به تمرین هوازی

دکتر کریم آزاللی علمداری^۱، دکتر هادی روحانی^۲

چکیده

سابقه و هدف: آپلین در بیماری‌های متابولیک افزایش می‌یابد و سطوح آن می‌تواند به عنوان یک شاخص ویژه برای حساسیت انسولینی و همچنین علت شناسی آن به کار رود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح آپلین سرمی و شاخص‌های خطر متابولیک در زنان دارای سندرم متابولیک بود.

مواد و روش‌ها: ۲۴ زن دارای سندرم متابولیک به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین هوازی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته با شدت ۵۰-۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره به مدت ۲۰-۴۰ دقیقه به اجرای تمرینات هوازی پرداختند. قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین اندازه‌گیری‌های ترکیب‌بدنی و خون‌گیری انجام شد. برای مقایسه درون گروهی میانگین‌ها از آزمون t همبسته، برای مقایسه بین گروهی تغییرات نیز از آزمون t مستقل و برای بررسی همبستگی بین متغیرها از آزمون پیرسون استفاده شد.

یافته‌ها: بین مقدار آپلین پایه کل آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون و کلیه شاخص‌های خطر متابولیک همبستگی معنی‌داری مشاهده شد ($p < 0.05$). با این حال، پس از لحاظ‌کردن تأثیر نسبی حداکثر اکسیژن مصرفی و سن آزمودنی‌ها، هیچ یک از همبستگی‌ها به حد معنی‌دار آماری نرسیدند ($p > 0.05$). تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار وزن بدن، آپلین، گلوکز، شاخص مقاومت به انسولین، فشار متوسط سرخرگی و دور کمر و افزایش معنی‌دار حداکثر اکسیژن مصرفی و لیپوپروتئین پرچگال در مقایسه با گروه کنترل شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی می‌تواند باعث کاهش آپلین سرم و بهبود مقاومت انسولینی و برخی شاخص‌های خطر متابولیک در زنان دارای سندرم متابولیک شود. اما کاهش آپلین همراه با بهبود وضعیت متابولیکی، از نقش آپلین به عنوان یک عنصر واسطه‌ای احتمالی در بروز آثار تمرین بدنی بر نارسایی‌های متابولیک دلالت می‌کند.

کلیدواژه‌ها: تمرین هوازی، آپلین، مقاومت به انسولین، نیمرخ چربی، سندرم متابولیک

مقدمه

امروزه شیوع سندرم متابولیک به عنوان وجود چندین عامل خطر متابولیک مرتبط با چاقی (شامل اختلال چربی خون، فشارخون بالا، افزایش قند خون و مقاومت به انسولین) افزایش یافته است (۱) که زمینه‌ساز ایجاد مشکلات سلامتی و تحمیل هزینه‌های مختلف بر جامعه می‌باشد. در کشور ما نیز شیوع این بیماری سرعت بالائی دارد؛ در تعاریف جدید سندرم متابولیک، چاقی به عنوان یک ملاک اجباری برای ابتلا به آن معرفی شده است (۲).

لازم به ذکر است که در افراد چاق با تغییر عملکرد غدد درون‌ریز بافت چربی، تولید چندین آدیپوسایتوکین شامل TNF- α ، اینترلوکین-۶، رزیستین، آدیپونکتین، اندوتروفین، پروتئین متصل شونده به اسید چرب، لیپوکالین-۲، اُمتین-۱، ویسفاتین، کمترین^۱، ANGPTL2، استئوپونتین^۲ و آپلین افزایش می‌یابد (۳) که آنها در کنترل اشتها، ایمنی، رگ‌زایی، التهاب، فشارخون و سوخت‌وساز نقش دارند (۴). در این راستا گزارش شده است که مقدار آپلین سرم در افراد چاق (۵) و دارای مقاومت انسولین (۶) افزایش می‌یابد (۷)، ولی در بیماران دیابتی نوع ۲ هم افزایش (۸) و هم کاهش (۹) آن مشاهده شده است. با این حال، در مورد مقدار آپلین بیماران سندرم متابولیک اطلاعات بسیار اندکی موجود است، در حالی که آنها حتماً چاق هستند و سایر عوامل خطر همراه با مقاومت انسولینی نیز احتمالاً در آنها وجود دارند.

از سوی دیگر، امروزه نقش فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک راهکار کاهش چاقی و بهبود ترکیب بدن امری بدیهی است. ورزش مقاومت انسولینی را نیز بهبود بخشیده و موجب بهبود وضعیت متابولیک و بیماری‌های مرتبط با چاقی می‌شود که این سازگاری‌ها ممکن است با تغییر سطوح آدیپوکاین‌ها مرتبط باشند (۱۰). با این حال، اگر چه تغییرات سطوح آپلین می‌تواند در درک اثرات مفید فعالیت ورزشی کمک‌کننده باشد، ولی اطلاعات اندکی درباره تغییرات همزمان ناشی از فعالیت ورزشی بر آپلین و مقاومت انسولینی در بیماران سندرم متابولیک فراهم شده است. در یک تحقیق با وجود تاثیر تمرین ورزشی بر سوخت و ساز گلوکز، تاثیری بر آپلین و اُمتین-۱ ایجاد نشد (۱۱). با این حال، در یک تحقیق دیگر پیشنهاد شد که مردان چاق می‌توانند از هر دو تمرین متناوب هوازی و تمرین مقاومتی غیرخطی برای کاهش مقاومت انسولینی استفاده کنند، ولی تاثیر تمرین متناوب هوازی بر بهبود سطوح آپلین-۱۳ بیشتر است (۱۲). همچنین در یک تحقیق دیگر ۱۲ هفته تمرین هوازی و یا ترکیبی سبب کاهش آپلین پلاسمایی و افزایش HDL شد، ولی این تغییرات در هر دو گروه با عدم تغییر مقاومت انسولینی همراه بود (۱۳). محبی و همکاران (۱۳۹۲) نیز کاهش آپلین پلاسمای و مقاومت به انسولین زنان دیابتی را در پاسخ به تمرین هوازی متوسط گزارش کرده‌اند (۱۴). با این حال، برخی تحقیقات مربوط به بررسی تاثیر تمرین ورزشی و به ویژه تمرین هوازی بر آپلین، افزایش آن را در افراد چاق گزارش کرده‌اند (۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۸). ولی در کل، هنوز تصویر شفاف و دقیقی از چگونگی پاسخ همزمان آپلین و مقاومت انسولینی بیماران سندرم متابولیک به تمرین ورزشی فراهم نشده است و در بیماران سندرم متابولیک نیز که دارای مجموعه شاخص‌های خطر مانند چاقی، نارسایی قند، چربی و فشارخون می‌باشند، اطلاعات موجود بسیار اندک هستند. بنابراین بررسی تغییرات آپلین و مقاومت انسولین در زنان دارای سندرم متابولیک در جریان تمرین هوازی در این تحقیق، می‌تواند در درک بهتر سازوکارهای مربوط به تاثیر تمرین بدنی بر کنترل متابولیک بسیار کمک‌کننده باشد.

1 Angiotensin Like Protein 2

2 Osteopontin

مواد و روش‌ها

تعداد ۴۵ زن چاق میان‌سال (۴۰-۶۰ ساله) غیرفعال داوطلب از لحاظ جسمی و سلامت عمومی معاینه شدند و علاوه بر اندازه‌گیری فشار خون و نوار قلب، آزمایش‌های خونی (قند ناشتا، نیمرخ چربی، اوره، کراتینین و CBC) نیز به عمل آمد. معیارهای ورود به تحقیق شامل دارا بودن چاقی شکمی به عنوان یک معیار اجباری (دور کمر بالاتر از ۹۱/۵ سانتی‌متر) به همراه دارا بودن دو مورد از ناهنجاری‌های ذیل بود که شامل (۱) نارسایی چربی خون (تری‌گلیسرید بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا سطوح HDL کمتر از ۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و یا مصرف داروهای چربی‌خون)، (۲) فشار خون بالا (به عنوان فشار سیستولی بالاتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و فشار دیاستولی بالاتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه و یا مصرف داروهای کاهنده فشار خون و ۳) سطوح بالای قند خون (به عنوان دارا بودن سطوح گلوکز خون بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و یا مصرف داروهای کاهنده قند خون) بودند. شاخص‌های خروج از تحقیق شامل مصرف سیگار، الکل، دارا بودن مشکلات خواب، مصرف انسولین، تغییر وزن بدن (بیش از ۱۰٪) و یا مقدار مصرف داروهای پایین آورنده قند خون، چربی خون و فشار خون در طی دو ماه اخیر، دارا بودن سطوح کراتینین سرمی بالاتر از ۲/۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، دفع پروتئین در خون به مقدار بیش از ۱ گرم در روز، دارا بودن فشار خون دیاستولی/سیستولی بیش از ۱۶۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه و داشتن محدودیت پزشکی و یا سایر مشکلات برای مشارکت در فعالیت جسمانی بود (۱۹).

در نهایت تعداد ۲۴ نفر از زنان واجد شرایط دارای سندرم متابولیک به عنوان آزمودنی انتخاب شدند. پس از توضیحات کامل در مورد اهداف، روش‌ها و طرح تحقیق و امکان قطع همکاری در هر مرحله، رضایت‌نامه اخذ شد. آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه تمرین هوازی (۱۲ نفر، سن = $52/9 \pm 5/7$ سال) و کنترل (۱۲ نفر، سن = $52/7 \pm 4/3$ سال) تقسیم شدند. ابتدا از تمام آزمودنی‌ها آزمون ورزشی فزاینده با دوچرخه کارسنج به عمل آمد. کارسنجی با شدت ۵۰ وات شروع و تا رسیدن به واماندگی، هر سه دقیقه ۲۵ وات به شدت کار افزوده شد (۱۹). ضربان قلب در هر مرحله و در سطح اکسیژن مصرفی اوج (لحظه واماندگی) ثبت شد. یک هفته قبل از آغاز اجرای پروتکل اصلی، جلسه آشناسازی با انجام تمرینات برگزار شد. تمرینات گروه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته اجرا شد. تمرینات در هر جلسه شامل راه رفتن و دویدن روی نوارگردان، به مدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد اکسیژن مصرفی اوج (بر اساس نتایج آزمون ورزشی فزاینده) بود که در زمان معینی از روز اجرا شدند. آزمودنی‌ها در هر جلسه فعالیت را با ۲۰ دقیقه گرم‌کردن (دوی نرم و حرکات کششی) آغاز کردند و در پایان نیز ۱۰ دقیقه سرد کردن انجام شد. بار تمرین در طول هشت هفته، از ۲۰ تا ۲۵ دقیقه در هر جلسه و شدت ۵۰ درصد ضربان قلب ذخیره، به ۴۰ دقیقه و شدت ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره رسید (۱۹). لازم به ذکر است که ضربان قلب در هر جلسه، با دستگاه ضربان سنج پلار (ساخت شرکت Polar، کشور فنلاند؛ با ± 5 ضربه خطا) کنترل شد. از آزمودنی‌های گروه کنترل نیز درخواست شد در طول تحقیق، برنامه فعالیت روزانه و عادی خود را حفظ کنند و در صورت تغییر در برنامه فعالیت بدنی روزانه محقق را مطلع سازند. از آزمودنی‌ها خواسته شد رژیم غذایی معمول خود را در طول انجام تحقیق حفظ کنند و در صورت هر گونه تغییر اطلاع‌رسانی نمایند. به علاوه، برخی از آزمودنی‌ها در حال استفاده از تعدادی ترکیبات دارویی شامل مهارکننده‌های گیرنده بتا (۳ نفر)، استاتین (۲ نفر)، متفورمین (۵ نفر) بودند که از آنها خواسته شد برنامه دارویی خود را در طول تحقیق حفظ کنند و در صورت تغییر آن اطلاع دهند.

در ابتدای تحقیق و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، از تمام آزمودنی‌ها درخواست شد به صورت ناشتا در آزمایشگاه حضور یابند تا اندازه‌گیری‌های مربوط به ترکیب بدن و خون‌گیری به عمل آید. در هر جلسه خون-گیری نمونه‌خونی به اندازه ۵ سی‌سی از ورید پیش‌آرنجی اخذ شد. نمونه‌های خونی ۱۲ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در هر دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم پس از جداسازی در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. مقدار گلوکز خون به روش گلوکز اکسیداز، نیم‌رخ چربی به روش آنزیماتیک استاندارد (کیت‌های پارس آزمون، کرج، ایران) و انسولین سرمی با کیت تجاری (شرکت مرکودیا، کشور سوئد با حساسیت ۱ میکرو واحد بر لیتر، ۰۱-۱۱۱۳-۱۰ Cat Number) و آپلین سرمی نیز با کیت تجاری ویژه آن (ساخت شرکت mybiosource کشور چین با حساسیت ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر، Cat Number: MBS702626) به روش الیزا صورت گرفت.

شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) از حاصل ضرب مقدار گلوکز (میلی مول در لیتر) در انسولین ناشتا (میلی واحد بین‌الملل در لیتر) تقسیم بر ۲۲/۵ محاسبه شد. همچنین برای به دست آوردن یک ملاک کلی از وضعیت آزمودنی‌ها از لحاظ سندرم متابولیک (نمایانگر شدت سندرم متابولیک)، امتیاز کلی خطر سندرم متابولیک (ZMets) از داده‌های خام هر آزمودنی و انحراف استاندارد داده‌های هر گروه در هر مرحله از طریق فرمول ۱ محاسبه شد.

فرمول (۱)

$$ZMets = [(-\text{قند خون ناشتا}) + [(38/57) \div (150 - \text{تری‌گلیسرید})] + [(2/56) \div (\text{لیپوپروتئین پرچگال} - 40)] - [3/99 \div (100 - \text{متوسط فشار خون سرخرگی})] + [(1/88) \div (102 - \text{دورکمر})] + [16/37 \div (100)]$$

تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. به منظور بررسی وضعیت توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها، برای بررسی همبستگی بین متغیرها از ضریب همبستگی مطلق و نسبی پیرسون، برای مقایسه تغییرات درون گروهی از آزمون آماری t وابسته و برای مقایسه تغییرات بین دو گروه، از آزمون t مستقل استفاده شد. سطح اطمینان آماری در تمام آزمون‌ها برابر با $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

گروه تمرین در طول ۲۴ جلسه تمرین، مسافت $116/1 \pm 10/4$ کیلومتر را دویدند و درصد متوسط پایداری به شرکت در تمرین‌ها برابر با $87/3 \pm 7/3$ درصد بود. در پیش‌آزمون تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در هیچ یک از متغیرها وجود نداشت و واریانس گروه‌ها نیز همسان بود ($p > 0.05$).

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای تحقیق در دو گروه و نتایج آزمون‌های آماری

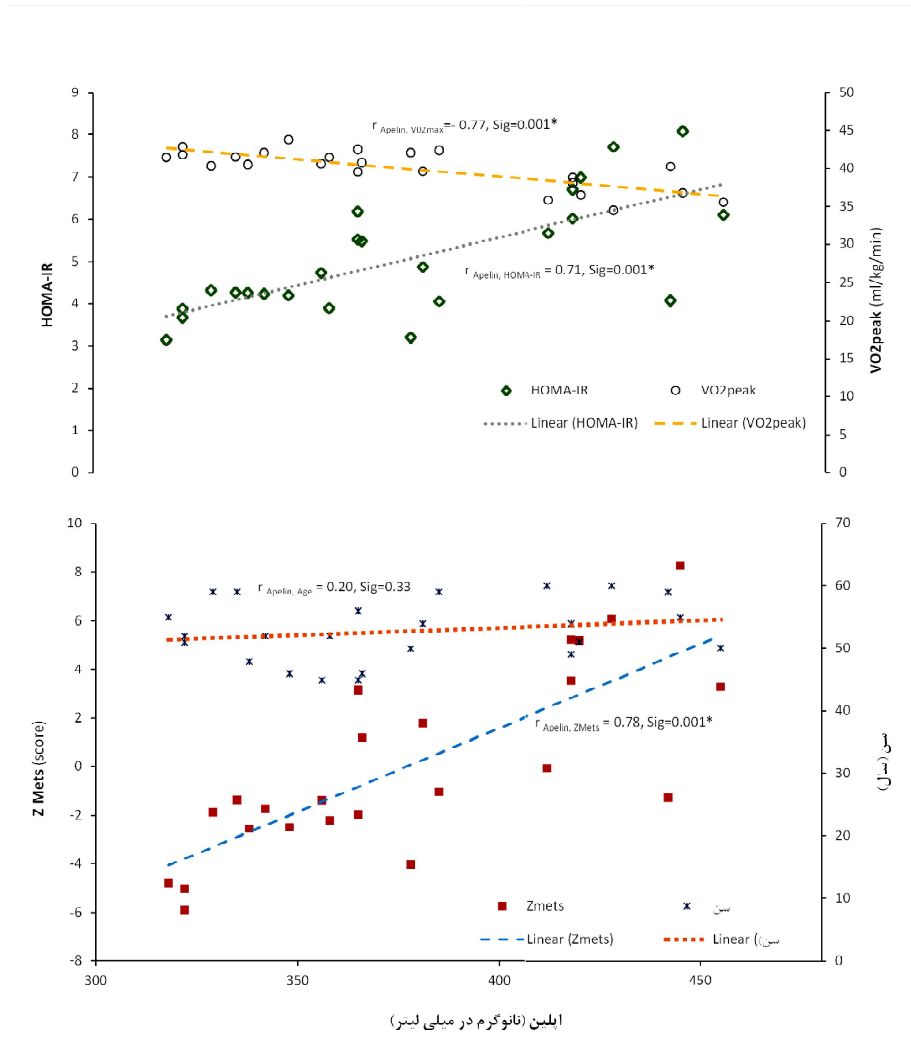
مقایسه تفاضل	تمرین هوازی (n=۱۲)			کنترل (n=۱۲)			متغیر
	*sig	پس آزمون	پیش آزمون	sig	پس آزمون	پیش آزمون	
وزن (کیلوگرم)	<0/001	۷۸/۹±۴/۸	۸۱/۶±۴/۹	0/3	۸۳/۷±۳/۹	۸۳/۵±۴/۰	
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	<0/001	۳۱/۹±۱/۶	۳۲/۹±۱/۴	0/3	۳۲/۷±۳/۲	۳۲/۶±۳/۱	

مقایسه تفاضل	تمرین هوازی (n=۱۲)			کنترل (n=۱۲)			متغیر	
	sig	*sig	پس آزمون	پیش آزمون	sig	پس آزمون		پیش آزمون
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۴۳/۱±۲/۴	۴۰/۷±۲/۱	۰/۴	۳۹/۱±۳/۱	۳۹/۳±۲/۹	اکسیژن مصرفی اوج (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۱۰۴/۰±۳/۹	۱۰۶/۷±۳/۶	۰/۸	۱۰۶/۰±۳/۵	۱۰۵/۹±۴/۰	فشار میانگین سرخرگی (میلی متر جیوه)
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۱۱۹/۱±۱۳/۳	۱۳۳/۷±۱۶/۳	۰/۸	۱۳۴/۸±۱۵/۸	۱۳۵/۱±۱۶/۴	گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۱۳/۸±۲/۲	۱۴/۶±۲/۵	۰/۵	۱۵/۴±۲/۳	۱۵/۴±۲/۳	انسولین (میلی واحد بین الملل در لیتر)
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۴/۱±۱/۱	۴/۹±۱/۴	۰/۵	۵/۲±۱/۳	۵/۲±۱/۴	شاخص مقاومت به انسولین
	۰/۵	۰/۰۷	۱۵۸/۷±۲۴/۱	۱۶۳/۰±۲۶/۸	۰/۰۶	۱۶۸/۴±۳۷/۸	۱۷۱/۱±۳۸/۶	تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)
	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۹۴/۶±۲/۲*	۹۶/۱±۲/۱	۰/۷	۹۶/۳±۱/۸	۹۶/۴±۱/۹	دور کمر (سانتی متر)
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۴۰/۶±۳/۸	۳۷/۸±۳/۸	۰/۴	۳۷/۰±۲/۹	۳۶/۸±۲/۶	لیپوپروتئین پرچگال (میلی گرم بر دسی لیتر)
	۰/۷	۰/۷	-۰/۱۴±۳/۲۷	۰/۰۰±۴/۱۴	۰/۹	۰/۰۰±۳/۶۲	۰/۰۰±۳/۵۸	امتیاز کلی خطر متابولیک (ZMets)
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۳۱۸/۰±۳۱/۱	۳۶۹/۲±۴۱/۲	۰/۳	۳۸۷/۲±۴۸/۱	۳۸۴/۷±۴۵/۰	آپلین (نانوگرم در میلی لیتر)

*: p<۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شده است

با مراجعه به جدول ۱، مشاهده می شود که در مورد هیچ یک از متغیرها، اثر درون گروهی در گروه کنترل معنی دار نیست و در طول مداخله فقط در مورد گروه تمرین هوازی برخی اثرات معنی دار ایجاد شده است که حاکی از اثرگذاری تمرین و بی اثر بودن شرایط کنترل است. همچنین، تغییرات ایجاد شده در گروه تمرین در همه متغیرها (به جز تری گلیسرید و ZMets) نسبت به تغییرات گروه کنترل معنی دار بود.

همبستگی بین سطوح آپلین پایه کل آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون با سن، ZMets، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2peak) و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. همبستگی سطوح آپلین پایه با سن، ZMets، VO2peak و شاخص مقاومت به انسولین کل آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون. ZMets: امتیاز کلی خطر متابولیک، VO2peak: اکسیژن مصرفی اوج، HOMA-IR: مقاومت به انسولین.

در پیش‌آزمون همبستگی بین سن کل آزمودنی‌ها با هیچ یک از متغیرها [شامل دور کمر ($r = 0.24, \text{sig} = 0.25$)، قند خون ($r = 0.12, \text{sig} = 0.55$)، تری‌گلیسرید ($r = 0.13, \text{sig} = 0.52$)، لیپوپروتئین پرچگال ($r = -0.08, \text{sig} = 0.68$) و فشار متوسط سرخرگی ($r = 0.18, \text{sig} = 0.39$)، انسولین ($r = 0.04, \text{sig} = 0.82$)، حداکثر اکسیژن مصرفی

معنی‌دار نبود. ولی همبستگی‌های بین حداکثر اکسیژن مصرفی با شاخص مقاومت به انسولین ($r=0/18$, $sig=0/38$) آنها ZMets و ($r=0/09$, $sig=0/64$) مقاومت به انسولین ($r=-0/73$, $sig=0/27$) و امتیاز کلی خطر متابولیک ($r=-0/78$, $sig=0/01$) معنی‌دار بودند.

با مشاهده همبستگی بالایی بین حداکثر اکسیژن مصرفی با مقاومت به انسولین، ZMets و آپلین پایه کل آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون (شکل ۱)، در ادامه، همبستگی نسبی بین سطوح آپلین پایه با متغیرهای مذکور با لحاظ کردن حداکثر اکسیژن مصرفی و سن آزمودنی‌ها به عنوان متغیر نسبی بررسی شد که نتایج آن در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. نتایج ضریب همبستگی نسبی پیرسون برای بررسی ارتباط ما بین آپلین با مقاومت به انسولین و ZMets کل آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون با لحاظ کردن حداکثر اکسیژن مصرفی و سن به عنوان متغیر نسبی

ZMets		مقاومت به انسولین		متغیر
sig	r	sig	r	
0/01	0/49	0/20	0/28	آپلین

$p < 0/05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شده است

همچنین همبستگی‌های بین سطوح آپلین پایه کل آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون با کلیه شاخص‌های خطر متابولیک شامل دور کمر ($r=0/61$, $sig=0/001$)، تری‌گلیسرید ($r=0/67$, $sig=0/001$)، لیپوپروتئین پرچگال ($r=0/67$, $sig=0/001$) و فشار میانگین سرخرگی ($r=-0/48$, $sig=0/017$)، فشار میانگین سرخرگی ($r=0/71$, $sig=0/001$) نیز معنی‌دار بودند. با این حال، پس از لحاظ کردن حداکثر اکسیژن مصرفی و سن آزمودنی‌ها به عنوان متغیر نسبی، هیچ از همبستگی‌ها شامل شامل دور کمر ($r=0/59$, $sig=0/040$)، تری‌گلیسرید ($r=0/25$, $sig=0/25$)، لیپوپروتئین پرچگال ($r=0/24$, $sig=0/28$)، فشار میانگین سرخرگی ($r=0/39$, $sig=0/06$)، قند خون ($r=0/25$, $sig=0/24$) و سطوح انسولین ($r=0/21$, $sig=0/27$) به حد معنی‌داری نرسید.

بحث

آنچه که مهم است در پیش‌آزمون در مورد کل آزمودنی‌ها همبستگی بالایی بین سطوح آپلین پایه با ZMets، مقاومت به انسولین و حداکثر اکسیژن مصرفی وجود داشت، ولی پس از کنترل تاثیر حداکثر اکسیژن مصرفی و سن آزمودنی‌ها، فقط یک همبستگی متوسط در بین سطوح آپلین پایه با ZMets مشاهده شد. این یافته هم راستا با مطالعات گذشته، حاکی از آن است که سطوح آپلین با افزایش ZMets صرف نظر از سطح آمادگی هوازی و سن افراد افزایش می‌یابد (۲۰)، ولی این امر در مورد مولفه مربوط به مقاومت انسولین صادق نیست. اگرچه که تعداد اندک آزمودنی‌ها و عدم بررسی نقش سایر متغیرهای احتمالی دخیل همراه با همبستگی نه چندان بالا، قوت این تفسیر را کم رنگ می‌کند، با این حال به توجه به اینکه خطر سندرم متابولیک، پیوستاری از شاخص‌های خطر قلبی-عروقی تا متابولیکی را شامل می‌شود، بنابراین به نظر می‌رسد که سطوح آپلین پایه احتمالاً از مولفه‌های خطر مربوط به چربی خون بالا و شاخص‌های خطر قلبی-عروقی (HDL و فشار خون) تاثیر بیشتری می‌پذیرد.

با این حال در بررسی همبستگی بین آپلین با هر یک از شاخص‌های خطر متابولیک این تفسیر حمایت نشد، به طوری که بین آپلین با قند خون و انسولین نیز همبستگی معنی‌داری وجود داشت که پس از لحاظ کردن تاثیر نسبی حداکثر اکسیژن مصرفی و سن آزمودنی‌ها، تمام همبستگی‌ها غیرمعنی‌دار شدند. بدین ترتیب با توجه به عدم وجود همبستگی معنی‌دار بین سن و کلیه متغیرهای مورد بررسی، نتیجه‌گیری می‌شود که سطح آمادگی هوازی آزمودنی‌ها (حداکثر اکسیژن مصرفی) مهم‌ترین فاکتور دخیل در این زمینه است و به نوعی بر ارتقای آمادگی بدنی برای بهبود وضعیت متابولیک و سایر شاخص‌های مربوطه مانند آپلین تاکید مجدد می‌شود.

جالب‌ترین یافته این تحقیق آن بود که تمرین هوازی با وجود ایجاد تغییرات معنی‌دار در مقدار اکثر شاخص‌های خطر متابولیک (به جز تری‌گلیسرید) و به علاوه کاهش وزن بدن و شاخص توده بدن، در مجموع نتوانسته بود که تغییر معنی‌داری در امتیاز Z سندرم متابولیک به عنوان یک ملاک کمی واحد از ZMets ایجاد کند که بر خلاف یافته‌های اکثر تحقیقات قبلی موجود در این زمینه است (۲۱). در یک فراتحلیل اخیر مربوط به تاثیر تمرین هوازی بر خطر کلی سندرم متابولیک در آزمودنی‌های دارای سندرم متابولیک نیز نتیجه‌گیری شده است که در کل، تمرین هوازی تاثیر خیلی بزرگی بر ZMets و یا هر یک از مؤلفه‌های خطر متابولیک ندارد و در روند کنترل و درمان سندرم متابولیک نباید فقط به انجام تمرین بدنی واحد اکتفا شود (۲۱). بنابراین صرف نظر از علت دقیق عدم تاثیر تمرین بر ZMets در آزمودنی‌های زن دارای سندرم متابولیک که شاید به تغییر پذیری بین‌فردی در پاسخ هر یک از شاخص‌های خطر متابولیک به تمرین به دلیل تفاوت در سطح امتیاز و پیشرفته بودن بیماری، تفاوت در تغذیه و داروهای مصرفی، سن افراد، تاثیر یائسگی و هورمون‌های زنانه، تعداد اندک آزمودنی‌ها و یا مواردی مشابه مربوط باشد، به نظر می‌رسد که حداقل در مورد زنان با وجود مشاهده تأثیر مفید تمرین هوازی بر هر یک از شاخص‌های خطر متابولیک، در کل مقدار کلی بهبود وضعیت متابولیک در حد مطلوب نیست. بدین ترتیب به نظر می‌رسد که شاید حداقل این نوع پروتکل تمرینی برای زن دارای سندرم متابولیک (در حالی که آنها رژیم غذایی و داروئی معمول خود را نیز ادامه می‌دهند) بهترین اثرات را فراهم نمی‌آورد و بایستی که تحقیقات آینده با لحاظ کردن تاثیر متغیرهای احتمالا موثر مذکور در فوق، در شناسایی بهترین پروتکل مطلوب برای آنها اقدام کنند.

بخشی دیگر از یافته‌ها نشان داد که تمرین هوازی به جز در مورد تری‌گلیسرید، اثر معنی‌داری بر بهبود هر یک از شاخص‌های خطر متابولیک (گلوکز ناشتا، HDL، فشار متوسط سرخرگی و دور کمر) داشت. لازم به ذکر است که مقدار تری‌گلیسرید خون و نسبت HDL/تری‌گلیسرید به عنوان مهم‌ترین عوامل پیشگوی بروز فشار خون در جمعیت افراد خاورمیانه شناخته شده‌اند (۲۲). بنابراین مشاهده تاثیر غیرمعنی‌دار تمرین هوازی بر تری‌گلیسرید، لزوم استفاده از سایر روش‌های اصلاح چربی خون را برای بهبود هرچه بهتر فشار خون (به‌واسطه و یا مستقل از ورزش) برای بیماران دارای سندرم متابولیک پیشنهاد می‌کند.

کاهش ترجیحی چربی بدن از نواحی مرکزی تنه در پاسخ به تمرین ورزشی قبلا نیز مشاهده شده است (۲۳) که با یافته‌های ما در مورد دور کمر همسو است. در مورد تاثیر تمرین هوازی بر افزایش HDL نیز لازم به ذکر است که قبلا HDL عمدتا به‌عنوان عامل تسهیل جذب کلسترول از بافتها و بازگرداندن آن به کبد شناخته می‌شد، ولی اخیرا مشاهده شده است که HDL دارای اثرات دیگری مستقل از قابلیت انتقال کلسترول می‌باشد که به‌واسطه سایر مولکول‌های موجود در آن (شامل پروتئین‌های ویژه، RNAهای کوچک، هورمون‌ها، کارنوئیدها،

ویتامین‌ها و چربی‌های زیست‌فعال^۱ انجام می‌شود (۲۴). مشهورترین اثرات HDL، حفاظت عروقی^۲ می‌باشد، ولی اثرات تازه کشف شده آن شامل اثرات ضد اکسایشی، ضد ترومبوزی و ضد التهابی، بهبود عملکرد اندوتلیال و افزایش ترمیم اندوتلیال و آنژیوژنز، مهار مرگ سلولی، افزایش جذب گلوکز عضله و تحریک ترشح و سنتز انسولین می‌باشند (۲۵). به علاوه، برخی شرایط بالینی مرتبط با التهاب، اکسایش، گلیکوزیله شدن پیشرفته و کربونیل‌شدن پروتئین (که در شرایط سندرم متابولیک وخیم مشاهده می‌شوند) می‌توانند عملکرد HDL را تغییر داده و HDL طبیعی را به HDL ناکارآمد^۳ تبدیل کند که دیگر دارای اثرات مفید قلبی-عروقی نیست. بنابراین HDL ناکارآمد ممکن است قابلیت‌های پیش التهابی، پیش اکسایشی، پیش ترومبوزی و پیش آپوپتوزی را بروز دهد که می‌توانند مسئول نارسایی عملکرد اندوتلیال باشند (۲۶) و به افزایش خطر بروز بیماری‌های متابولیک، گسترش عوارض آنها و همچنین تشدید امتیاز سندرم متابولیک منجر شوند. بدین ترتیب با در نظر گرفتن شیوع جهانی دیابت و بیماری‌های متابولیک، این اثر جدیداً کشف شده افزایش ترشح انسولین توسط HDL همراه با اثرات آن بر برداشت گلوکز در عضله (۲۷)، بر اهمیت بسیار بیشتر حفظ سطوح مناسب آن در انسان تاکید می‌کند (۲۵). بنابراین با توجه به یافته‌های ما مبنی بر ایجاد تغییرات چشمگیر در سطوح HDL بیماران دارای سندرم متابولیک، اهمیت بیشتر دنبال کردن برنامه‌های تمرین بدنی را برای بیماران سندرم متابولیک پررنگ‌تر می‌کند.

تمرین هوازی همچنین باعث بهبود حساسیت به انسولین شد. این بهبود به تغییرات ترکیب بدن و تنظیم مثبت بیان و جابجایی پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز (GLUT-4) به سطح سلول‌های عضلات اسکلتی نسبت داده شده است (۱۷). در حین فعالیت ورزشی، به علت جابجایی ناقل‌های گلوکز (GLUT4) به سطح غشای سلول در اثر افزایش کلسیم درون سلولی همراه با انقباض عضلانی، برداشت گلوکز توسط عضلات بیشتر می‌شود. این رخداد نفوذپذیری سلول‌های عضلانی به گلوکز را افزایش می‌دهد که پس از فعالیت ورزشی نیز پاسخ‌دهی این گیرنده‌ها به انسولین در سطح بالا حفظ می‌شود (۲۸). در نتیجه تا ساعت‌های پس از فعالیت ورزشی حساسیت سلول‌های عضلانی به انسولین بالا بوده و ورود گلوکز به سلول‌ها تسهیل می‌شود. علاوه بر این، افزایش فعالیت آنزیم‌هایی مانند آنزیم گلیکوژن سنتاز (آنزیم مهم در سنتز ذخایر گلیکوژن) در این پاسخ موثر است. در اثر تکرار جلسات ورزشی، بیان ناقل GLUT4 افزایش یافته و میزان کلی آن در سطح سلول‌های عضلانی بیشتر می‌شود که در نهایت منجر به افزایش حساسیت سلول‌های عضلانی به انسولین، بهبود عمل انسولین و کاهش سطح قند خون به مقادیر طبیعی می‌گردد (۲۸). به علاوه، ذخایر چربی مرکزی بدن (داخل شکمی) ارتباط قوی‌تری با مقاومت انسولینی، دیابت و بیماری‌های قلبی دارند (۲۹). ولی با وجود عدم قطعیت دانش موجود در این زمینه، احتمال داده شده است که یک عامل ناشناخته محیطی و یا ژنتیک به طور همزمان سبب بروز چاقی مرکزی و مقاومت انسولینی می‌شود و خود چاقی مرکزی عامل ایجاد مقاومت انسولینی نیست (۳۳).

مهم‌ترین یافته‌ی ما نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی باعث کاهش آپلین ۱۳ سرمی شد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تمرین ورزشی می‌تواند باعث کاهش (۳۰، ۱۴)، افزایش (۱۲، ۱۵، ۱۷، ۱۸، ۸) و یا عدم تغییر (۱۱) آپلین شود. سطح افزایش یافته آپلین در بیماری‌هایی مانند دیابت نوع دو، کبدی و قلبی-عروقی به منظور ایجاد یک پاسخ سازشی در برابر شرایط بیماری است (۳۱). جمع‌بندی نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که آپلین، آدیپوسایتوکاینی است که به کاهش حساسیت انسولینی حساس است و طی مکانیسم جبرانی، به افزایش

حساسیت انسولینی تمایل دارد، به طوری که در مطالعه یو و همکاران (۲۰۱۰)، مهار آپلین به کاهش حساسیت انسولینی منجر شد (۳۲). البته مکانیسم اثرگذاری آپلین بر مقاومت انسولینی هنوز به خوبی درک نشده است، ولی مطالعات انجام شده بر روی موش‌ها نشان می‌دهد که آپلین به طور ویژه جابجایی GLUT-4 به واسطه عمل انسولین را بهبود می‌بخشد (۳۳). در مطالعه کدوگلو و همکاران (۲۰۱۲) نشان داده شده است که AMP فعال شده با پروتئین کیناز، ارتباط اصولی بین حساسیت به انسولین با میانجیگری ورزش و تغییرات آپلین را میسر می‌سازد (۱۷) در افراد چاق و دیابتی نوع ۲ نیز ترشح آپلین طی همین مکانیسم افزایش می‌یابد، با این تفاوت که در این افراد گیرنده‌های انسولینی عمدتاً سالم‌اند و تنها به خاطر پنهان شدن زیر لایه‌ی چربی، کارایی‌شان کاهش می‌یابد. لذا، افزایش ترشح این آدیپوکاین، کمکی به کاهش مقاومت انسولینی این افراد نخواهد کرد. به هر حال، آپلین به عنوان یک آدیپوکاین، اگرچه از بافت‌های مختلفی به گردش خون رها می‌شود، حدود ۹۰ درصد آپلین پلاسمایی ناشی از بیان آپلین در بافت چربی است (۳۴). بنابراین در پژوهش حاضر نیز احتمالاً کاهش آپلین پلاسمایی می‌تواند ناشی از کاهش درصد چربی (به احتمال زیاد کاهش چربی احشایی) باشد.

لازم به ذکر است که آپلین به همراه گیرنده خود (APJ) در سراسر بدن انسان به طور گسترده ای بیان می‌شوند که در چندین فرآیند فیزیولوژیکی کلیدی مانند آنژیوژنز، عملکرد قلبی-عروقی، هموستاز مایعات تنظیم متابولیسم انرژی نقش دارند (۳۵). حتی گزارش شده است که آپلین مانند آیریزین باعث افزایش تبدیل بافت چربی سفید به چربی قهوه ای می‌شود که به دلیل مصرف بافت چربی در گرمایی بدن، به کاهش چربی بدن و بهبود وضعیت متابولیک منجر خواهد شد (۳۶). به هر حال، شواهد اخیر لزوم تغییر در پیام رسانی آن به عنوان هدف نوین درمانی برای نارسایی‌های متابولیک و کنترل متابولیسم انرژی در سطح محیطی و سیستم عصبی مرکزی در هر دو شرایط فیزیولوژیکی و در حین چاقی و یا دیابت حمایت کرده‌اند (۳۶). در کل، نتیجه‌گیری می‌شود که افزایش آپلین سرمی پایه آزمودنی‌های دارای سندرم متابولیک، شاید به عنوان یک مکانیسم جبرانی برای مقابله و تخفیف آثار سو متابولیک حاکم در بدن آنها بوده است که پس از تجربه تمرین هواری و بهبود نسبی وضعیت متابولیک، دیگر نیازی به افزایش بیان آپلین از بافت چربی آنها نبوده است و یا این که در اصل کاهش چربی بدن آنها به عنوان منشاء تولید و ترشح آپلین، به کاهش آپلین در پاسخ به تمرین منجر شده است. در این راستا در تحقیقات گذشته نیز نتیجه‌گیری شده است که سطح افزایش یافته آپلین در بیماری‌هایی مانند دیابت نوع دو و بیماری‌های کبدی و قلبی-عروقی به منظور ایجاد یک پاسخ سازشی در برابر شرایط بیماری است (۳۱).

همچنین با توجه به نقش داشتن آپلین در التهاب و وجود التهاب تحت بالینی در وضعیت چاقی و سندرم متابولیک (۳۷)، به نظر می‌رسد که آپلین در وضعیت ناکارآمدی متابولیک مانند شرایط سندرم متابولیک به عنوان یک سایتوکین عمل می‌کند و بنابراین تاثیر تمرین بر بهبود التهاب با کاهش سطوح این آدیپوسایتوکین همراه می‌شود. در این زمینه، در تحقیقات گذشته نیز از نقش مایوکاینی آپلین در کنترل التهاب از طریق مهار سیگنال Nuclear factor kappa-B حمایت شده است (۱۵) و در این راستا محبی و همکاران (۱۳۹۲) گزارش کرده‌اند که فعالیت بدنی منظم احتمالاً ممکن است با ویژگی‌ضدالتهابی خود موجب کاهش سطوح آپلین پلازما شود و همچنین کاهش سطوح آپلین ممکن است در بهبود حساسیت به انسولین اثرگذار باشد (۱۴).

به هر حال، در تفسیر کلی آثار مفید تاثیر تمرین هوازی بر تعدیل عوامل خطر متابولیک با توجه به روشن بودن مکانیسم‌های مربوطه، فقط به این نکته کفایت می‌شود که اخیراً در یک فراتحلیل نتیجه‌گیری شده است (۲۱) آزمودنی‌های سندرم متابولیک نباید فقط بر آثار محافظتی و درمانی فعالیت جسمانی بر مولفه‌های خطر تکیه کنند و کنترل بهینه سندرم متابولیک قطعاً نیازمند دنبال کردن سایر تمهیدات درمانی از قبیل کنترل رژیم و دارویی است. مشاهده عدم تاثیر تمرین هوازی بر امتیاز Z سندرم متابولیک به عنوان شاخص کمی واحد از ZMets در تحقیق حاضر، از این نتیجه‌گیری بیشتر حمایت می‌کند. همچنین مشاهده کاهش آپلین سرم در پاسخ به تمرین هوازی در زنان دارای سندرم متابولیک می‌تواند از بهبود وضعیت متابولیک و به ویژه حساسیت انسولینی، کاهش چربی بدن به عنوان منشاء تولید آن و یا تسکین حالت التهابی موجود در شرایط سندرم متابولیک حکایت کند، اگر چه که پاسخ چندان بزرگی در ZMets وجود ندارد. مهم‌ترین نکات ضعف این تحقیق مربوط به عدم کنترل دقیق اثر متغیرهای تغذیه‌ای و سایر متغیرهای مزاحم مانند سطح امتیاز درگیری آزمودنی‌ها با سندرم متابولیک، تاثیر یائسگی و هورمونهای زنانه، تعداد کم نمونه‌های تحقیق، عدم اندازه‌گیری سایر عوامل موثر بر مقاومت انسولینی مانند مقدار منبذیم خون بود که طبق یافته‌های اخیر کاهش مقدار آن در یک چرخه معیوب باعث افزایش مقاومت انسولینی و افزایش مقاومت انسولینی باعث تشدید کاهش آن می‌شود (۳۸). مهم‌ترین نکات قوت نیز می‌تواند شامل استفاده از Z سندرم متابولیک به عنوان یک شاخص کمی واحد برای بررسی کلی امتیاز سندرم متابولیک و نظارت مستقیم بر انجام جلسات تمرین/ کنترل بود. به نظر می‌رسد مطالعه دستکاری‌های هم‌زمان دارویی و رژیمی به همراه پروتکل‌های طولانی‌تر تمرین، همراه با مطالعه جزئیات ترکیب بدن در پژوهش‌های آینده بتواند اطلاعات دقیق‌تری در این زمینه فراهم کند.

نتیجه‌گیری

تمرین هوازی می‌تواند با بهبود شاخص‌های خطر متابولیک و مقاومت به انسولین، کاهش آپلین سرم و بدون بهبود ZMets در زنان دارای سندرم متابولیک همراه باشد. شناسایی علت دقیق عدم تاثیر تمرین بر امتیاز کلی خطر با وجود تاثیر بر اکثر شاخص‌های خطر متابولیک، نیازمند بررسی‌های بیشتر در آینده است، اما تغییرات ناهموسی آپلین همراه با بهبود وضعیت متابولیکی، احتمالاً موید نقش واسطه‌ای آن در روند تغییرات مقاومت انسولینی، وضعیت متابولیکی و التهابی موجود در شرایط سندرم متابولیک در پاسخ به تمرین بدنی می‌باشد.

References:

1. Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. 2002. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 156: 1070-1077.
2. Wasir J, Misra A, Vikram N, Pandey R, Gupta R. 2008. Comparison of definitions of the metabolic syndrome in adult asian indians. *Journal of the Association of Physicians of India*. 56: 158.
3. Cabia B, Andrade S, Carreira M, Casanueva F, Crujeiras A. 2016. A role for novel adipose tissue secreted factors in obesity related carcinogenesis. *Obesity Reviews*. 17: 361-376.

4. Trayhurn P, Wood IS. 2004. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 92: 347-355.
5. Castan-Laurell I, Vítkova M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, 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: 905-910.
6. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C. 2005. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 146: 1764-1771.
7. Karbek B, Bozkurt N, Topaloglu O, Aslan M, Gungunes A, Cakal E, Delibasi T. 2014. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. *Minerva Endocrinologica*. 39: 99.
8. Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK, Wang X, Tang C. 2006. Exercise training promotes expression of apelin and apj of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*. 79: 1153-1159.
9. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. 2008. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 116: 289-292.
10. Iozzo P. 2009. Viewpoints on the way to the consensus session: Where does insulin resistance start? The adipose tissue. *Diabetes Care*. 32: 5168-5173.
11. Daryanoosh F, Aminilari Z. 2015. The effect of 12 weeks of resistance training on the apelin, omentin-1 levels and insulin resistance in the elderly overweight women with type 2 diabetes. *Zanjan Uni Medic Sci J*. 23: 29-40. (In Persian).
12. Nikseresht M, Rajabi H, Nikseresht A. 2015. The effects of nonlinear resistance and aerobic interval training on serum levels of apelin and insulin resistance in middle-aged obese men. *Tehran University Medical Journal*. 73: 375-383. (In Persian).
13. Askari R, Hamedinia MR. 2015. The effect of combined and endurance training on plasma apelin and insulin insensitivity among some overweight females. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 14: 345-356. (In Persian).
14. Mohebbi H, Rahmani Nia F, Hedayati Emami M, Saeidi Ziabari T. 2014. The effect of 8 weeks moderate intensity aerobic exercise on plasma apelin level and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Sport Physiology*. 5: 115-128. (In Persian).
15. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, Daviaud D, Mir L, Marques M, Thalamas C. 2014. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: Identification of apelin as a novel myokine. *International Journal of Obesity*. 38: 707-713.
16. Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M. 2014. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PloS One*. 9.
17. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, Liapis CD, Angelopoulou N. 2012. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor Basic Research*. 18: CR290-CR295.
18. Yang H, Zhao L, Zhang J, Tang C-S, Qi Y-F. 2015. Effect of treadmill running on apelin and apj expression in adipose tissue and skeletal muscle in rats fed a high-fat diet. *International Journal of Sports Medicine*. 36: 535-541.

19. Azali Alamdari K, Rohani H. 2015. Metabolic and endocrine adaptations of aerobic training in men with generalized stages of metabolic syndrome. *Sport Physiology*. 7: 149-166. (In Persian).
20. Yu S, Zhang Y, Li M, Xu H, Wang Q, Song J, Lin P, Zhang L, Liu Q, Huang Q. 2012. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients. *Chinese Medical Journal*. 125: 3440-3444.
21. Rohani H, Azali Alamdari K, Helalizadeh M. 2016. Effect of aerobic training on overall metabolic risk and indices levels in patients with metabolic syndrome: A meta-analysis study. *Sport Physiology*. 8: 17-44. (In Persian).
22. Tohidi M, Hatami M, Hadaeagh F, Azizi F. 2012. Triglycerides and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio are strong predictors of incident hypertension in middle eastern women. *Journal of Human Hypertension*. 26: 525-532.
23. Kohrt W, Obert K, Holloszy J. 1992. Exercise training improves fat distribution patterns in 60-to 70-year-old men and women. *Journals of Gerontology*. 47: M99-M105.
24. Regazzi R, Widmann C. 2012. Genetics and molecular biology: Mirnas take the HDL ride. *Current Opinion in Lipidology*. 23: 165.
25. Klancic T, Woodward L, Hofmann SM, Fisher EA. 2016. High density lipoprotein and metabolic disease: Potential benefits of restoring its functional properties. *Molecular Metabolism*. In press. .
26. Serban C, Muntean D, Mikhailids DP, Toth PP, Banach M. 2014. Dysfunctional HDL: The journey from savior to slayer. *Clinical Lipidology*. 9: 49-59.
27. Lehti M, Donelan E, Abplanalp W, Al-Massadi O, Habegger KM, Weber J, Ress C, Mansfeld J, Somvanshi S, Trivedi C, Keuper M, Ograjsek T, Striese C, Cucuruz S, Pfluger PT, Krishna R, Gordon SM, Silva RA, Luquet S, Castel J, Martinez S, D'alessio D, Davidson WS, Hofmann SM. 2013. High-density lipoprotein maintains skeletal muscle function by modulating cellular respiration in mice. *Circulation*. 128: 2364-2371.
28. Borer KT. 2013. Advanced exercise endocrinology. *Human Kinetics*.
29. Kissebah AH, Krakower GR. 1994. Regional adiposity and morbidity. *Physiological Reviews*. 74: 761-811.
30. Askari R, Hedayati M. 2014. The effect of 12 week interval endurance exercise training on plasma apelin and anthropometric indices among overweight females
31. *Sport Psychology*. 26: 97-112. (In Persian).
32. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. 2011. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*. 40: 1-9.
33. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. 2010. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 298: E59-E67.
34. Zhu S, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y, Liang D, Zhang R, Zhang S, Wang H. 2011. Apelin stimulates glucose uptake through the pi3k/akt pathway and improves insulin resistance in 3t3-l1 adipocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 353: 305-313.
35. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C. 1998. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human apj receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 251: 471-476.

36. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Valet P, Masri B. 2015. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *European Journal of Pharmacology*. 763, Part B: 149-159.
37. Than A, He HL, Chua SH, Xu D, Sun L, Leow MK-S, Chen P. 2015. Apelin enhances brown adipogenesis and browning of white adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 290: 14679-14691.
38. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. 2000. Association between c-reactive protein and features of the metabolic syndrome: A population-based study. *Diabetes Care*. 23: 1835-1839.
39. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, De Baaij JH. 2016. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes*. 65: 3-13.