

Effects of Aerobic Exercise and GnRH Agonists on Apelin Serum Levels and Insulin Resistance Index in Girls with Central Precocious Puberty

Ali Heidarianpour^{1*}, Zahra Razavi², Masoomeh Seif³

1. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali University of Hamedan, Hamedan, Iran

2. Associate Professor, Professor of Pediatrics Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, Hamedan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3. PhD Student in Sports Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali University of Hamedan, Hamedan, Iran

Received: 7 Dec 2016, Accepted: 25 Dec 2016

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise and GnRH agonist on the levels of apelin and insulin resistance index in girls with central precocious puberty.

Materials and Methods: In this study, twenty-five girls (7.44±0.34 years) with precocious puberty were included. They were randomly divided into three groups (drug, n=10, exercise+drug, n=8, and exercise, n=7) and one control group (healthy, n=10). In the experimental group, aerobic exercise for 12 weeks, 3 days/week was done, duration intensity of exercise gradually increased 5 minutes and 5% respectively every 2 week. Also, the GnRH agonists were used as medicine. BMI, the apelin and insulin resistance index were assessed before and after exercise.

Results: Insulin resistance index and apelin serum levels in experimental group (exercise and exercise+ drug) were significantly decreased (p=0.05), while these factors were unchanged in control group (p=0.05). Additionally, BMI in exercise groups was significantly decreased (p=0.000), while it was increased in experimental group (drug group) (p=0.06).

Conclusion: Considering to current data, it could demonstrate that aerobic training and GnRH agonists at the same time can lead to a decrease in BMI and apelin and an improvement in insulin resistance index.

Keywords: Aerobic Training, Apelin, Insulin resistance index, Precocious puberty

*Corresponding Author:

Address: Department of exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran

Email: heidarian317@gmail.com

تأثیر تمرینات هوازی و استفاده از آگونیست GnRH بر سطوح اپلین و شاخص مقاومت به انسولین در دختران دارای بلوغ زودرس مرکزی

علی حیدریان پور^{۱*}، زهرا رضوی^۲، معصومه سیف^۳

۱. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی همدان، همدان، ایران
۲. دانشیار، فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی همدان، همدان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۹/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۵

چکیده

زمینه و هدف: هدف از پژوهش حاضر، مطالعه تأثیر تمرین هوازی و آگونیست GnRH بر سطوح اپلین و شاخص مقاومت به انسولین دختران دارای بلوغ زودرس مرکزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۲۵ دختر (۳۴/۰±۷/۴۴ سال) دارای بلوغ زودرس وارد پژوهش شدند. آن‌ها به طور تصادفی در سه گروه آزمایش (۱۰ نفر در گروه دارو، ۸ نفر در گروه دارو+ورزش، ۷ نفر در گروه ورزش) و یک گروه کنترل (۱۰ نفر سالم) قرار گرفتند. در گروه آزمایش، فعالیت هوازی به مدت ۱۲ هفته و سه روز در هفته صورت گرفت که هر دو هفته ۵ درصد به شدت فعالیت و ۵ دقیقه به مدت زمان فعالیت اضافه شد. هم‌چنین، از آگونیست GnRH به عنوان دارو استفاده شد. شاخص توده‌ی بدنی، میزان اپلین و شاخص مقاومت به انسولین قبل و بعد ورزش بررسی شد.

یافته‌ها: شاخص مقاومت به انسولین و سطوح اپلین در گروه‌های آزمایش (گروه تمرین و گروه تمرین همراه با مصرف دارو) کاهش معنی‌داری یافت ($p=0/05$)، در حالی که این شاخص‌ها در گروه کنترل تغییر معنی‌داری نداشت ($p<0/05$). میزان شاخص توده بدنی در گروه‌های یاد شده تحت تأثیر تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p=0/00$)، اما گروه مصرف دارو افزایشی را نشان داد ($p=0/06$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این پژوهش می‌توان بیان کرد که تمرینات ورزشی هوازی و استفاده از آگونیست GnRH می‌تواند منجر به کاهش شاخص توده‌ی بدنی و اپلین و بهبود شاخص مقاومت به انسولین در این افراد شود.

واژگان کلیدی: اپلین، بلوغ زودرس، تمرینات هوازی، شاخص مقاومت به انسولین.

*نویسنده مسئول: ایران، همدان، دانشگاه بو علی، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی

Email: heidarian317@gmail.com

مقدمه

بلوغ مرحله‌ای مهم در زندگی هر فرد است که طی آن فرد از مرحله کودکی وارد دنیای پر مخاطره نوجوانی می‌شود. بلوغ معمولاً در دخترها در محدوده سنی ۸ تا ۱۳ سالگی و در پسرها در محدوده سنی ۹ تا ۱۴ سالگی اتفاق می‌افتد. وقتی بلوغ شروع می‌شود، هیپوتالاموس، هیپوفیز و گنادوتروپین‌ها (غدد جنسی) فعال می‌شوند. هیپوتالاموس، هیپوفیز را تحریک می‌کند، هیپوفیز نیز تخمدان‌ها را تحریک کرده و منجر به ترشح استروژن می‌شود. استروژن هم به نوبه خود باعث کاهش ترشح اپی‌نفرین شده و بر رشد استخوان تأثیر می‌گذارد. اما به ظاهر شدن علائم بلوغ از جهت فیزیکی و هورمونی در دختران قبل از سن ۸ سالگی و در پسران قبل از سن ۹ سالگی بلوغ زودرس اطلاق می‌گردد. در ابتدا این کودکان بلندتر از همسالان خود هستند؛ ولی به دلیل بلوغ زودرس استخوان‌ها، در نهایت به افراد کوتاه قدتری تبدیل خواهند شد (۱). در پروسه‌ی بلوغ زودرس، استفاده از آنالوگ‌های GnRH با هدف سرکوب کامل تأثیر هورمون‌های اندوژن صورت می‌گیرد. تجویز آگونیست‌های GnRH در ابتدا منجر به افزایش ترشح هورمون‌های هیپوفیز می‌شود؛ اما ادامه‌ی مصرف، منجر به کاهش تعداد رسپتورها و کاهش ترشح LH و FSH از هیپوفیز می‌گردد. این مسئله باعث کنترل کامل محور هیپوفیز تخمدان با تزریق‌های گنادوتروپین می‌شود به بیان دیگر، بلوغ زودرس مرکزی (مغزی) وابسته به گونادوتروپین‌ها و بلوغ زودرس محیطی، غیر وابسته به گونادوتروپین‌ها است. که در دخترها از شیوع بیش‌تری برخوردار است (۲).

اپلین یک آدیپوکین جدید است که توسط آدیپوسیت‌های بالغ ترشح می‌شود یک پپتید ۳۶ اسید آمینه‌ای چند عملکردی است که از یک پیش‌ساز ۷۷ آمینواسید (پری پرو آپلین) مشتق می‌گردد و دارای چهار ایزوفرم فعال می‌باشد که عبارت از آپلین ۱۲، ۱۳، ۱۷ و ۳۶. گزارش‌ها نشان می‌دهد،

گسترده‌ترین منبع ترشح این هورمون، بافت چربی سفید است و به همین دلیل، اپلین نوعی آدیپوکاین موثر در بدن شناخته می‌شود (۳، ۸). این هورمون به جز بافت چربی سفید، از سایر اندام‌ها از جمله کلیه و قلب و به مقدار کمتر از بافت چربی قهوه‌ای نیز آزاد می‌شود (۳، ۸).

با توجه به این‌که تاکنون تحقیقی در این رابطه انجام نشده است؛ می‌توان در ارتباط با تأثیر بافت چربی و آدیپوکین‌ها بر بلوغ زودرس، به هورمون انسولین نیز اشاره کرد. به طور کلی می‌توان گفت انسولین یک هورمون آنابولیک است و بیش‌تر مسیرهای سنتز را فعال می‌کند تا مسیرهای تجزیه. بدین منظور انسولین به صورت یک مهارکننده لیپولیز عمل می‌نماید و ترجیحاً ذخیره‌سازی را سرعت می‌بخشد تا شکسته شدن آن را. این فرآیند از طریق فعال‌سازی Akt (پروتئین کیناز B) انجام می‌شود که باعث فعال شدن فسفودی استراز نوع ۳ (PDE-3)، آنزیمی که cAMP را به AMP تبدیل می‌نماید) می‌گردد. بنابراین با توجه به این افزایش ذخیره‌سازی در بافت و هم‌چنین ترشح آدیپوکین‌ها از بافت چربی (محل اصلی ترشح)، می‌توان ارتباط بلوغ زودرس با آدیپوکین‌ها را توضیح داد (۶، ۹).

عوامل مختلفی بر ترشح اپلین اثر گذار می‌باشد که از جمله می‌توان به فعالیت ورزشی اشاره کرد. فعالیت ورزشی به شکل‌های مختلف منجر به کاهش وزن، کاهش درصد چربی بدن، افزایش حساسیت به انسولین و کنترل قند خون می‌شود. هورمون‌های آدیپوکاین به فعالیت ورزشی واکنش نشان داده و تا حدودی با یکدیگر در ارتباط هستند. نتایج بیش‌تر تحقیق‌ها نشان داده است که فعالیت هوازی به علت درگیر شدن بیش‌تر بافت چربی تاثیرهای مفیدتری در این زمینه دارد. بنابراین می‌توان گفت در صورتی که فعالیت ورزشی مناسب (با توجه به سطح آمادگی بدنی) انتخاب شود، میزان ترشح هورمون اپلین تنظیم می‌گردد و فواید مطلوب‌تری از تغییرات سطوح آن مشاهده می‌شود (۱۰، ۱۱). مطالعه

اندکی در رابطه با تمرین، اپلین و مقاومت به انسولینی مخصوصا در افراد مبتلا به بلوغ زودرس وجود دارد (۲۰).

همچنین اثر ورزش به عنوان روشی کارآمد برای درمان بیماری بلوغ زودرس، بر سطوح اپلین خون در حاله‌ای از ابهام قرار دارد و هیچ مطالعه‌ای صورت نگرفته است. تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط، با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش ادیوسایتوکاین‌های ضد التهابی، میزان رهایش میانجی‌های التهابی که در ابتلا به بیماری‌های مزمن نقش مهمی دارند، از بافت چربی را مهار می‌کند و ممکن است این موضوع درباره اپلین نیز مورد تایید باشد. لذا، با توجه به عوارض و مشکلات ناشی از این بیماری و روند رو به افزایش آن در ایران و محدود بودن مطالعات در این زمینه، محققین بر آن شدند که تاثیر تمرین هوازی و استفاده از آگونیست GnRH بر سطوح اپلین و شاخص مقاومت به انسولین در دختران دارای بلوغ زودرس مرکزی را مورد بررسی قرار دهند تا در صورت مثبت بودن نتایج، این روش درمانی تکمیلی جهت افزایش رشد پیکری و کاهش BMI در این دسته از افراد پیشنهاد گردد.

مواد و روش‌ها

بعد از انتخاب آزمودنی‌ها با توجه به شرایط ورود به پژوهش و هم‌چنین تمایل بیماران جهت همکاری در پژوهش، از بین کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی که همگی در سنین ۶ تا ۸ ساله بودند ۲۵ نفر، پس از تکمیل پرسش‌نامه و رضایت والدین وارد تحقیق شدند و محقق به طور تصادفی آن‌ها را به سه گروه تقسیم کردند. گروه ۱ تحت درمان با تمرینات ورزشی هوازی (۷ نفر)، گروه ۲ تحت درمان با تمرینات ورزشی هوازی و استفاده از آگونیست GnRH به میزان ۱ میلی‌لیتر هر ۴ هفته یک بار به صورت تزریق عضلانی (۸ نفر) و گروه ۳ بیمارانی که تنها با استفاده از آگونیست GnRH تحت درمان قرار گرفتند (۱۰ نفر). از آنجا

سورجر و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که بهبود متابولیسم گلوکز تاثیر مهمی در کاهش سطوح اپلین دارد؛ یعنی هموستاز اپلین در حالت چاقی مختل می‌شود و افزایش انسولین پلاسما می‌تواند موجب افزایش غلظت اپلین خون شود (۱۲).

مقاومت به انسولین به کاهش در عملکرد مطلوب سلول عضلانی برای جذب گلوکز در پاسخ به انسولین ترشحی از سلول‌های بتای پانکراس تعریف می‌شود. این عارضه به عنوان یکی از نشانه‌های اصلی پاتوبیولوژیک بلوغ زودرس شناخته می‌شود (۱۳). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات منظم و طولانی مدت، اعم از استقامتی یا مقاومتی، سبب بهبود کنترل قند خون و افزایش حساسیت انسولینی می‌شوند (۱۴، ۱۵). این تمرینات بر رهایش ادیوکاین‌ها در پلاسما، به ویژه در افراد مبتلا به چاقی تاثیرگذار بوده‌اند (۱۴-۱۶). اخیرا شواهدی گزارش شده است که نشان می‌دهد اپلین با مقاومت به انسولین در ارتباط است (۷، ۱۷). اپلین، ادیوکاینی جدید است که مهم‌ترین نقش فیزیولوژیکی آن، تعامل مستقیم با هورمون انسولین است (۷، ۱۸).

چندین مکانیسم موثر در کاهش مقاومت انسولینی ناشی از تمرینات ورزشی اعم از استقامت و مقاومتی پیشنهاد شده است (۱۹). این مکانیسم‌ها عبارتند از: افزایش پیام‌رسانی انسولین پس گیرنده‌ای، افزایش پروتئین ناقل و mRNA گلوکز، افزایش فعالیت گلیکوکوژن سنتاز و هگزوکیناز، کاهش رهایش و افزایش برداشت اسیدهای چرب آزاد، افزایش رهایش گلوکز عضلانی و تغییر ساختار بافت عضله (۱۹). بنابراین، ممکن است فعالیت ورزشی با ویژگی ضد التهابی خود موجب کاهش سطوح اپلین پلاسما، مقاومت به انسولین و هم‌چنین بلوغ زودرس شود. به نظر می‌رسد، اپلین یک سایتوکاین مهم در ارزیابی مقاومت به انسولین است. این در حالی است که مرور پیشینه پژوهشی نشان می‌دهد، اطلاعات

۶/۵ میکرو واحد در میلی لیتر نیم ساعت و یک ساعت پس از تزریق، تأیید کننده بلوغ زودرس مرکزی بود.

نحوه اندازه گیری نمونه خون آزمودنی ها: نمونه های

خونی سه بار برای آنالیز کل هورمون های مورد نظر، به مقدار ۶ سی سی از ورید زند اسفلی گرفته شد و جهت جدا کردن سرم در لوله های منعقد کننده آنتاکا ساخت کشور ایتالیا برای اندازه گیری تغییرات فاکتورهای خونی قرار گرفتند. میزان سطوح اپلین نیز در آزمایشگاه به روش الیزا با کیت انسانی تهیه شده از شرکت استیوفارم ساخت آمریکا و کاتالوگ CK-11154 با حساسیت ۰/۲۱ نانومول بر لیتر ابتدا قبل از انجام تمرینات ورزشی و مجدداً بعد از ۱۲ هفته تمرینات ورزشی و یک دوره بی تمرینی اندازه گیری شدند. میزان BMI، گونادوتروپین ها (FSH, LH) و استرادیول) و شاخص مقاومت به انسولین نیز قبل و بعد از مداخله ورزشی و یک دوره بی تمرینی اندازه گیری شد.

نحوه اندازه گیری BMI آزمودنی ها: قد به سانتی متر و

وزن با ترازوی دیجیتال و BMI آن ها بر اساس نرم کودکان نیز اندازه گیری شد، غالباً این کودکان دارای اضافه وزن بودند یعنی دارای BMI مساوی یا بالاتر از صدک ۸۵ بود. BMI بر اساس مرجع CDC (مراکز کنترل بیماری) که مختص کودکان می باشد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. فرمول BMI همان تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد بر مبنای سانتی متر است؛ اما، تفسیر آن متفاوت از تفسیر شاخص ترکیب بدنی بزرگسالان است به این صورت که کودکانی که در صدک قبل از ۵ قرار می گیرند دارای کمبود وزن، کودکان از صدک ۵ تا ۸۵ متعادل، کودکان از صدک ۸۵ تا ۹۵ دارای اضافه وزن و کودکان از صدک ۹۵ به بالا چاق تشخیص داده می شوند.

برنامه تمرینی گروه آزمایش (گروه ورزش و گروه ورزش + مصرف دارو)

که به علت مسائل اخلاقی نمی توان هیچ کودک مبتلا به بلوغ زودرس را بدون درمان رها کرد، گروه کنترل این تحقیق را کودکان همگن بدون بلوغ زودرس (سالم) (۱۰ نفر) قرار داده شد.

معیارهای خروج از تحقیق: سابقه ارثی بلوغ زودرس و وجود ضایعه یا تومور در مغز بود.

نحوه اندازه گیری بلوغ زودرس آزمودنی ها: این

مطالعه آینده نگر در کلینیک غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان بعثت همدان، انجام شد. کودکان که به دلیل بلوغ زودرس مراجعه نموده اند، مورد مطالعه بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژی قرار گرفته شد و پس از تأیید بلوغ زودرس با انجام آزمایشات و بر اساس طبقه بندی پنج گانه تانر، وارد پژوهش شدند. معیارهای ورود به مطالعه (تأیید بلوغ زودرس) از نظر بالینی شامل: شروع بلوغ قبل از ۸ سالگی بر اساس تقسیم بندی و طبقه بندی تانر که معاینه تحت نظر فوق تخصص غدد کودکان انجام گرفت.

از نظر رادیولوژی، سن استخوانی تسریع یافته یا سن استخوانی بیش تر از ۱ سال بالای سن تقویمی بر اساس روش و متد گرولیخ و پایل و هم چنین یافته های سونوگرافی که در مورد دختران، افزایش قطر طولی رحم بیش تر از ۴۳ میلی متر و حجم بیش تر از ۳ سی سی و قطر تخمدان بیش تر از ۲۵ میلی متر که بررسی توسط یک رادیولوژیست انجام گردید و معیارهای آزمایشگاهی، افزایش میزان گونادوتروپین ها، به عبارتی LH بیش تر از ۴/۵ میکرو واحد در میلی لیتر و FSH بیش تر از ۷ میکرو واحد در میلی لیتر و افزایش نسبت LH به FSH بیش تر از ۱ و استرادیول بالای ۲۳ پیکوگرم در میلی لیتر باشد و در صورتی که آزمایش هورمونی تأیید کننده نباشد ولی سایر معیارها وجود داشت، تست تحریکی با آگونیست GnRH (۱۰۰ میکروگرم زیر جلدی یا عضلانی) انجام گرفت که افزایش (LH) بیش تر از

حرکات کششی آرام با شدت ۳۰ درصد ضربان قلب کودکان اعمال گردید. در حین فعالیت بدنی مرتب با استفاده از دستگاه ضربان سنج پلار (POLAR) ضربان قلب آزمودنیها اندازه گیری و ثبت شد، تا با جدول ارائه شده مطابقت داشته باشد. پس از ۱۲ هفته تمرین آزمودنیها به مدت چهار هفته از هر گونه فعالیت بدنی شدید پرهیز کردند تا ماندگاری اثرات تمرین به وسیله نمونه گیری خونی مشخص شود. برای اندازه گیری شاخص مقاومت به انسولین نیز از روش HOMA-IR استفاده گردید. در این روش مقدار گلوکز و انسولین حالت ناشتا اندازه گیری و در فرمول زیر قرار گرفت.

انسولین پلاسما (میکروواحد / دسی لیتر) = مقاومت به انسولین $\times \frac{22}{5}$ = [گلوکز پلاسما (میلی مول / لیتر)]
 تمامی اندازه گیریها طی سه مرحله قبل از دوره ی تمرینی، پس از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی و در نهایت پس از چهار هفته دوره ی بی تمرینی انجام شد.

در این پژوهش با توجه به اصول اساسی تمرین هوازی و با بهره گیری از ادبیات پیشینه موجود در این زمینه برنامه تمرینی ویژه ای را آماده نموده که پس از بازبینی متخصصان و با تایید آنها مورد استفاده قرار گرفت. در طول ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته به شرح زیر انجام شد: برنامه تمرینات هوازی شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی و سرد کردن بود. در هنگام گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمش به مدت ۱۵ دقیقه استفاده شد. برای مرحله اصلی بر اساس جدول ارائه شده فعالیت بدنی افزایشی را انجام دادند؛ یعنی در هر دو هفته ۵ درصد به شدت فعالیت (سن - ۲۲۰) و ۵ دقیقه به زمان فعالیت اضافه شد.

در این مرحله با توجه به سن و توانایی های فیزیولوژیکی و دیگر شرایط آزمودنیها سعی شد که از فعالیت هایی هم چون حرکات ریتمیک، استپ هوایی، استفاده از توپ، بازی وسطی و اشعار موزون استفاده شود تا برای کودکان تنوع داشته باشد و حس رقابت را در آنها برانگیخته شود. در پایان نیز ۱۰ دقیقه سرد کردن شامل راه رفتن و

جدول ۱. پروتکل تمرین به مدت ۱۲ هفته

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نهم	دهم	یازدهم	دوازدهم
درصد شدت	تا ۴۰	تا ۴۰	تا ۵۰	تا ۵۰	تا ۵۵	تا ۵۵	تا ۶۰	تا ۶۰	تا ۶۵	تا ۶۵	تا ۷۰	تا ۷۰
(حداکثر ضربان قلب)	۵۰	۵۰	۵۵	۵۵	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۵	۷۵
مدت (دقیقه)	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۰	۴۵	۴۵	۵۰	۵۰

شد؛ هر چند که، این افزایش نسبت به پس آزمون معنادار نبود ($p=0/091$) (نمودار ۱).

با توجه به یافته‌های پژوهش، میزان شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) بین گروه‌های مورد مطالعه در مراحل مختلف اندازه‌گیری تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($F=17/3$, $p=0/0001$). نتایج تغییرات بین گروهی آزمون تعقیبی نشان داد که HOMA در پیش آزمون گروه کنترل نسبت به سایر گروه‌های دیگر در سطح پایین‌تری قرار دارد ($p\leq 0/05$). به علاوه، در گروه کنترل میزان HOMA در تمام مراحل پژوهش تغییری نکرد. اما، در گروه دارو، مصرف دارو موجب کاهش معنادار HOMA نسبت به حالت پایه گردید ($p=0/0001$)؛ هم‌چنین، پس از دوره پی‌گیری میزان HOMA نسبت به پیش آزمون و پس آزمون تفاوت معناداری داشت ($p=0/0001$).

در گروه تمرینی، تمرینات ورزشی موجب کاهش معنادار HOMA نسبت به پیش آزمون شد ($p=0/02$) و پس از یک دوره بی‌تمرینی این شاخص نسبت به قبل از تمرین تغییری پیدا نکرد ($p=0/07$). از طرفی مصرف همزمان دارو با تمرینات ورزشی موجب کاهش معنادار HOMA نسبت به قبل از شروع تمرین گردید ($p=0/004$)؛ اما، پس از یک دوره بی‌تمرینی این شاخص افزایش پیدا کرد. هر چند، این تغییر معنی‌دار نبود ($p=0/95$).

لازم به ذکر است که تفاوت معناداری در بین گروه‌ها در شاخص HOMA وجود داشت ($F=16/5$, $p=0/0001$). میزان HOMA در پیش آزمون گروه‌های دارو، تمرینی و مصرف دارو همراه با تمرین نسبت به گروه کنترل بیش‌تر بود ($p\leq 0/05$)؛ هم‌چنین، در قبل از مداخله میزان HOMA در گروه دارو بیش‌تر از سایر گروه‌های دیگر بود و در مرحله پی‌گیری میزان HOMA در گروه دارو بیش‌تر از گروه‌های دیگر بود. از طرفی میزان HOMA در گروه دارو همراه با تمرینات ورزشی و گروه تمرینی بیش‌تر از گروه کنترل و کم‌تر از گروه مصرف دارو بود ($p\leq 0/05$). کل تمرینات ورزشی منظم موجب کاهش معنی‌داری در پس

با توجه به نتایج حاصل از آزمون انوا یک سویه تفاوتی بین پیش آزمون گروه‌های آزمایش و گواه در همه متغیرها مشاهده نشد؛ اما، در پس آزمون و دوره پیگیری بین برخی از متغیرها تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($p\leq 0/05$). هم‌چنین، نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی بین گروه‌های آزمایش و گروه گواه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($p\leq 0/05$).

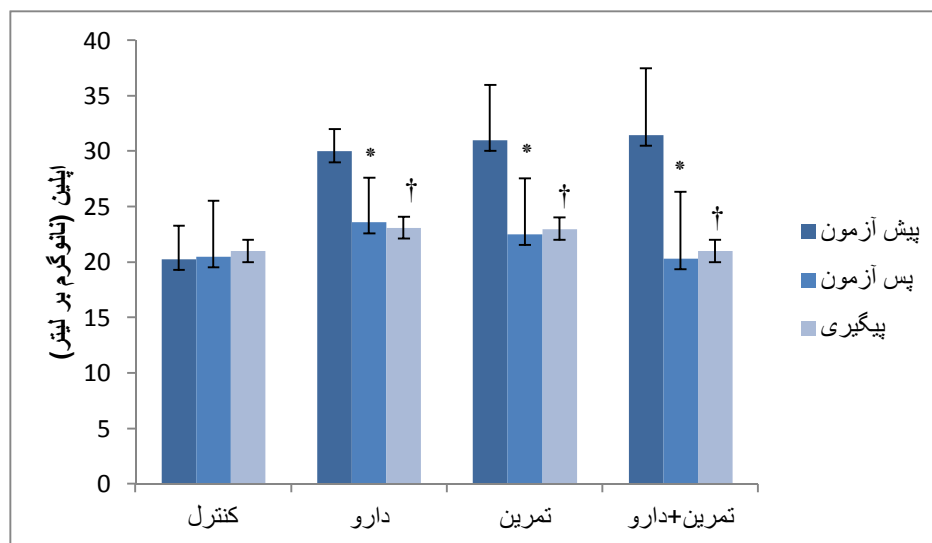
داده‌های حاصل از نتایج تست آماری نشان داد که میزان اپلین در بین گروه‌های مورد مطالعه به طور معناداری متفاوت بود ($F=6/7$, $p=0/01$). نتایج آنالیز بین گروهی نشان داد که میزان اپلین در پیش آزمون در بین گروه‌ها متفاوت بود ($F=11/3$, $p=0/0001$). نتایج آماری پژوهش حاضر نشان داد که میزان اختلاف اپلین در پیش آزمون در گروه تمرین همراه با مصرف دارو بیش‌تر از سایر گروه‌های دیگر بود.

هم‌چنین میزان اپلین در بین مراحل تحقیق تفاوت معناداری داشت ($F=224/0$, $p=0/0001$). نتایج تغییرات درون گروهی نشان داد که در گروه کنترل میزان اپلین در پیش آزمون، پس آزمون و پس از دوره پی‌گیری تغییر نکرد ($p>0/05$)؛ اما، در گروه مصرف دارو کاهش یافت، هم‌چنین در گروه تمرینی و گروه تمرینی همراه با مصرف دارو، سطح اپلین تحت تاثیر تمرینات ورزشی قرار گرفت و کاهش معنی‌داری مشاهده شد ($F=251/4$, $p=0/0001$). اما، پس از یک دوره پی‌گیری افزایش در سطح اپلین مشاهده شد؛ هر چند که، این افزایش نسبت به پس آزمون معنادار نبود ($p=0/088$).

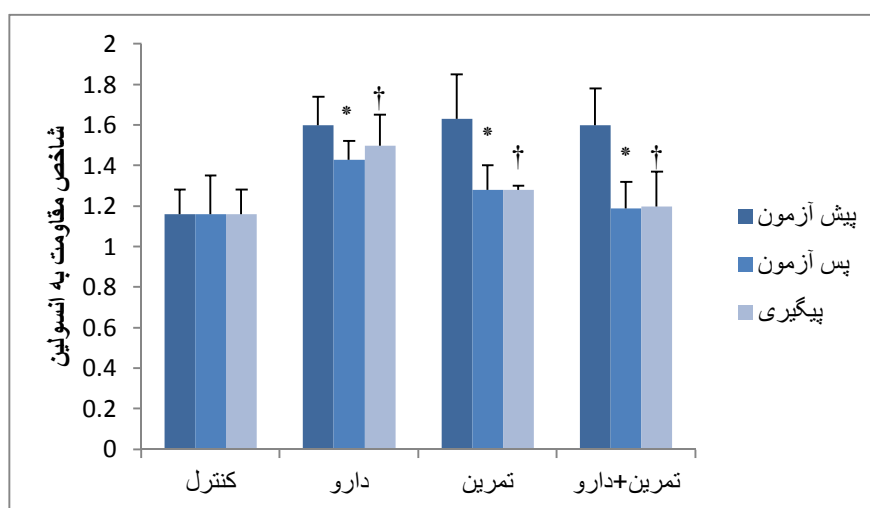
نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که میزان اپلین در هر دو گروه، گروه تمرینی ($p=0/02$) و گروه تمرین همراه با مصرف دارو ($F=293/7$, $p=0/0001$) تحت تاثیر تمرینات ورزشی کاهش معناداری نسبت گروه دارو داشت؛ به علاوه، پس از یک دوره بی‌تمرینی سطح اپلین بیش‌تر از سطح قبل از تمرین بود؛ اما، از نظر آماری این تفاوت معنادار نبود ($p=0/1$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، میزان اپلین در گروه مصرف دارو نیز کاهش معناداری یافت ($p=0/0001$)؛ اما، پس از یک دوره پی‌گیری کاهش در سطح اپلین مشاهده

تمرینی همراه با مصرف دارو) به میزان ۱۱/۰۱ درصد شد در حالی که، BMI در گروه دارو ۲/۸۱ افزایش یافت؛ اما، این افزایش معنی دار نبود. به علاوه، در گروه گواه تغییری مشاهده نشد.

آزمون دو گروه تمرینی و گروه تمرینی همراه با مصرف دارو شد. اما این تغییر در بین دو گروه معنادار نبود (نمودار ۲). تجزیه و تحلیل پس آزمون داده‌ها نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنی دار BMI در مقایسه با پیش آزمون بیماران گروه آزمایش (گروه تمرینی و گروه



نمودار ۱. میانگین اپلین (نانوگرم بر لیتر) در چهار گروه آزمایش و کنترل
* تفاوت معنی داری بین پیش آزمون و پس آزمون ($p \leq 0.05$)
† تفاوت معنی داری بین پیش آزمون و دوره پی گیری ($p \leq 0.05$)



نمودار ۲. میانگین مقاومت به انسولین (میلی واحد بین المللی) در چهار گروه آزمایش و کنترل.
* تفاوت معنی داری بین پیش آزمون و پس آزمون ($p \leq 0.05$).
† تفاوت معنی داری بین پیش آزمون و دوره پی گیری ($p \leq 0.05$).

بحث

با توجه به یافته‌های موجود می‌توان گزارش کرد که در هنگام بلوغ زودرس، به دلیل بافت چربی بیش‌تر که در این بچه‌ها وجود دارد و دریافت گلوکز بیشتر در اثر تغذیه نادرست و بی‌حرکی، میزان انسولین خون افزایش می‌یابد. با افزایش انسولین و افزایش برداشت گلوکزی، هورمون GH تحریک و افزایش می‌یابد با افزایش این هورمون مقاومت به انسولین نیز افزایش می‌یابد تا اعمال ضدانسولینی را در برداشت گلوکز انجام دهد. با افزایش مقاومت به انسولین هورمون اپلین از سلول‌های بافت چربی برای کاهش مقاومت سلولی ترشح می‌شود. ترشح هورمون اپلین بر سلول‌های بتای پانکراس اثر گذاشته تا از ترشح انسولین جلوگیری شود. افزایش انسولین خون در اثر وجود گلوکز و افزایش عملکرد اپلین موجب ترشح IGF-1 آزاد خون می‌شود که با افزایش این هورمون روی هیپوتالاموس تاثیر گذاشته و موجب ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز قدامی خواهد شد و در نهایت منجر به افزایش رشد پیکری در این افراد خواهد شد. در نتیجه، این افراد مبتلا به بلوغ زودرس نسبت به همسالان خود رشد پیکری بیش‌تری خواهند داشت؛ اما، در نهایت از آن‌ها قد کوتاه‌تر می‌شوند، به این دلیل که مدت زمان رشد آن‌ها کاهش یافته است.

اندازه‌گیری BMI به عنوان شاخص کارایی جسمی آزمودنی‌ها و اندازه‌گیری شاخص مقاومت به انسولین به عنوان شاخص فیزیولوژی جهت پشتیبانی فعالیت بدنی در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت که می‌تواند نمایان‌گر چگونگی تأثیر برنامه تمرینات منتخب هوازی قبل و بعد از ۱۲ هفته در گروه‌های آزمون و مقایسه آن با گروه گواه باشد. همان‌طور که مشاهده شد، تغییرات در گروه هوازی حاکی از تأثیر بیش‌تر این تمرینات در مدت ۱۲ هفته بر سیستم‌های بدن از جمله سیستم عصبی و رشد پیکری بیماران بلوغ زودرس بوده است.

مهم‌ترین یافته‌های پژوهش حاضر این بود که ۱۲ هفته تمرینات هوازی موجب کاهش معنی‌داری در شاخص مقاومت به انسولین بیماران مبتلا به بلوغ زودرس در گروه آزمایش (تمرینی و گروه تمرینی همراه با مصرف دارو) شد. مقایسه فاکتورهای مورد مطالعه در گروه کنترل قبل و بعد از ۱۲ هفته اندازه‌گیری مبین آن است که شاخص مقاومت به انسولین تفاوت معناداری با گروه مصرف دارو داشته است. هم‌چنین در پژوهش حاضر، مشخص شد با انجام ۱۲ هفته فعالیت ورزشی هوازی، ۱۹ درصد کاهش اپلین در گروه تمرینی و ۲۱ درصد کاهش در گروه تمرینی همراه با مصرف دارو رخ می‌دهد. هم‌چنین در گروه دارو نیز اپلین به میزان ۱۱ درصد کاهش یافت که با اکثر مطالعات انجام شده همسو می‌باشد. طبق یافته‌های این پژوهش، می‌توان گفت که با انجام تمرینات ورزشی هوازی میزان سلول‌های چربی افراد بلوغ زودرس کاهش می‌یابد؛ در نتیجه، شاخص مقاومت به انسولین کاهش و منجر به کاهش ترشح اپلین از بافت چربی خواهد شد. با کاهش این هورمون میزان ترشح گنادوتروپین‌ها نیز کاهش می‌یابد و دوره بلوغ به تاخیر می‌افتد.

در پژوهش حاضر، مصرف آگونیست GnRH و اثر آن بر بلوغ زودرس بیماران مورد مطالعه نیز، ارزیابی شد. با توجه به پیشینه پژوهشی، نتایج نشان داد که آگونیست GnRH استفاده شده بر جلوگیری از بلوغ زودرس آزمودنی‌ها تاثیر گذار بوده است. استفاده از آگونیست‌های GnRH با هدف سرکوب کامل تأثیر هورمون‌های اندوژن صورت می‌گیرد. تجویز آگونیست‌های GnRH در ابتدا منجر به افزایش ترشح هورمون‌های هیپوفیز می‌شود؛ اما، ادامه‌ی مصرف، منجر به کاهش تعداد رستپورها و کاهش ترشح LH و FSH از هیپوفیز می‌گردد. در واقع گیرنده‌های هیپوفیزی را غیرفعال می‌کنند و این مسئله باعث کنترل کامل محور هیپوفیز تخمدان با تزریق‌های گنادوتروپین می‌شود.

در میان ادیوکاین‌های متنوع، اپلین ادیوکاینی جدید است که تاثیر تمرینات ورزشی بر آن، کم‌تر بررسی

شده است. در پژوهشی که هم‌سو با پژوهش حاضر است، تاثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی دویدن شامل ۳ جلسه در هفته به صورت فزاینده بر سطوح اپلین مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد که تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط، با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش ادیوسایتوکاین‌های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی‌های التهابی که در ابتلا به بیماری‌های مزمن نقش دارند، از بافت چربی را مهار می‌کند. بنابراین، ممکن است فعالیت ورزشی با ویژگی ضدالتهابی خود موجب کاهش سطوح اپلین پلاسما شود (۱۵).

در برخی تحقیقات به تغییرات اپلین و کاهش وزن و هم‌چنین به تغییرات اپلین و سندرم متابولیکی اشاره شده است، البته این تغییرات در افرادی با چاقی مفرط یا متوسط به دنبال کاهش وزن، مشهودتر است. سطوح بالای اپلین با عوامل سندرم متابولیکی مثل مقادیر بالای تری‌گلیسرید و گلوکز مرتبط است، تمرینات هوازی با تاثیر بر کاهش چربی خون منجر به بهبود مقاومت انسولینی و نیز میزان اپلین سرمی می‌شوند (۵). فعالیت‌های بدنی با تاثیر بر ساختار و عملکرد بافت چربی می‌توانند بر ترشحات آدیپوکاینی اثرگذار باشند. تمرینات ورزشی با کاهش بیان پلاسمایی و افزایش بیان گیرنده‌ی بافتی اپلین همراه بوده و کاهش وزن ناشی از محدودیت غذایی در افرادی با سندرم متابولیکی سبب کاهش سطح پلاسمایی اپلین می‌شود (۵). ممکن است کاهش ترشح اپلین بعد از تمرینات ورزشی بیماران در پژوهش حاضر نیز به دلیل کاهش درصد چربی بدن افراد مبتلا باشد؛ چرا که، در بیماران بلوغ زودرس کاهش در روند طبیعی بلوغ ممکن است تا اندازه‌ای مرتبط با اضافه وزن و چاقی باشد. این نتایج با پیشینه موجود مبنی بر آن که فعالیت ورزشی منظم به ویژه زمانی که با کاهش وزن همراه باشد و به علاوه، جلوگیری از بلوغ زودرس با کاهش ترشح اپلین و شاخص مقاومت به انسولین همراه است، تأیید می‌شود.

به دنبال این مطالعات، ضروری به نظر می‌رسید که مطالعه‌ای در ارتباط با اثر تمرینات ورزشی مستمر بر توده

چربی بدن و اپلین مترشحه از بافت چربی، به عنوان یک ادیوسایتوکاین کم‌تر شناخته شده صورت پذیرد. از آنجا که حدود ۹۰ درصد اپلین پلاسمایی افراد چاق یا نسبتاً چاق، ناشی از بیان اپلین در بافت چربی آن‌هاست (۲، ۷، ۱۸، ۲۲، ۲۳)، اندازه‌گیری ادیوسایتوکاین 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 به عنوان یکی از مشکلات شایع ناشی از چاقی و اضافه وزن، علت دیگر استفاده از آزمودنی‌های مبتلا به اضافه وزن در این مطالعه بود تا تغییرات اپلین ناشی از تمرینات ورزشی در ارتباط با مقاومت انسولینی و اضافه وزن آشکار شود. نتایج بیش‌تر پژوهش‌ها نشان داده است که فعالیت هوازی به علت درگیر شدن بیش‌تر بافت چربی تاثیرهای مفیدتری در این زمینه دارد. بنابراین می‌توان گفت در صورتی که فعالیت ورزشی مناسب (با توجه به سطح آمادگی بدنی) انتخاب شود، میزان ترشح هورمون اپلین تنظیم می‌گردد و فواید مطلوب‌تری از تغییرات سطوح آن مشاهده می‌شود (۲۴).

با مقایسه نتایج مطالعه‌های محمودی و محبی به نظر می‌رسد، پاسخ هورمون اپلین به فعالیت ورزشی، به شرایط آزمودنی‌ها نیز ارتباط دارد (۲۵). زیرا، اگرچه در هر دو تحقیق فعالیت، هشت هفته‌ای و هوازی بود؛ اما، در یک تحقیق آزمودنی‌ها، بیماران مبتلا به پرفشاری خون و در تحقیق دیگر، دیابتی بودند. در تحقیق محمودی و همکاران، افزایش و در تحقیق محبی و همکاران، کاهش سطوح اپلین مشاهده شد. برای توضیح این تناقض در پاسخ هورمون اپلین به فعالیت ورزشی، می‌توان به عملکردهای مختلف اپلین اشاره کرد. اپلین یک محرک قوی در گشادکنندگی عروق است و نیاز است که در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی افزایش پیدا کند (به خصوص برای پرفشاری خون) (۲۵، ۲۶). در تحقیق محبی و همکاران، آزمودنی‌ها بیماران دیابتی نوع دو بودند که به انسولین پایین حساسیت دارند و بنابراین به بررسی

اضافه وزن هستند به دلیل وجود سلول‌های چربی بیشتر، ترشح اپلین در این افراد بیش تر است و در نتیجه این افراد به بیماری بلوغ زودرس مبتلا می‌شوند. به علاوه، انسولین تولید اپلین آدیپوسیت را چه در محیط طبیعی و چه در محیط آزمایشگاهی تحریک می‌کند. در مطالعه‌ای گزارش شد، ظهور اپلین از آدیپوسیت‌ها در شرایط گرسنگی (ناشتایی) کاهش یافته و پس از تغذیه به حالت قبل برمی‌گردد (۷). جالب آن که مطالعات اخیر توسط درای و همکاران (۲۲) نشان داد، اپلین موجود در خون با افزایش روند برداشت گلوکز توسط بافت چربی و عضله، میزان گلوکز پلاسما را کاهش می‌دهد. گزارش‌های پژوهشی نشان می‌دهد، اپلین در تنظیم سطوح انسولین و گلوکز خون نقش دارد (۴، ۷ و ۳۰).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش و استفاده از آگونیسست GnRH برای افراد مبتلا به بلوغ زودرس مؤثر می‌باشد و می‌توان به این بیماران استفاده از آگونیسست GnRH را همراه با انجام ورزش‌های هوازی توصیه کرد. همان‌طور که مشاهده شد، تغییرات در گروه تمرینی حاکی از تأثیر بیش‌تر این تمرینات در مدت ۱۲ هفته بر سطوح اپلین و شاخص مقاومت به انسولین در افراد بلوغ زودرس بوده است. این مطالعه نشان داد برنامه‌ی تمرین هوازی ممکن است بخشی از برنامه‌ی بازتوانی این افراد باشد و باعث بهبود در شاخص مقاومت انسولینی و BMI شود که بهبود در کیفیت زندگی را به همراه دارد. بنابراین، برنامه‌ی تمرینی مطالعه شده در این پژوهش می‌تواند به عنوان بخشی از برنامه‌ی توان بخشی یا فعالیت‌های ورزشی مؤثر در افراد بلوغ زودرس مورد استفاده قرار گیرد. در نهایت می‌توان گفت که هم تمرینات ورزشی و هم مصرف دارو برای بهبود بلوغ زودرس مفید خواهد بود؛ اما، از آنجا که تمرینات ورزشی از چاقی این افراد جلوگیری خواهد کرد و یک روش درمانی غیردارویی می‌باشد، پس برای جلوگیری از عوارض این بیماری شاید بتوان از تجویز

همزمان مقاومت به انسولین نیاز است تا بتوان تغییرات سطوح اپلین با بیماری دیابت نوع دو را تحلیل کرد که با پژوهش حاضر هم‌سو بود.

مطالعه سورجر و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که بهبود متابولیسم گلوکز تأثیر مهمی در کاهش سطوح اپلین دارد؛ یعنی هم‌تواز اپلین در حالت چاقی مختل می‌شود و افزایش انسولین پلاسما می‌تواند موجب افزایش غلظت اپلین خون شود (۱۲). یکی دیگر از اجزای مهم آمادگی جسمانی وابسته به تندرستی، ترکیب بدن است که با اندازه‌گیری درصد چربی بدن، BMI، وزن و نسبت دور کمر به لگن بررسی می‌شود و در بسیاری از پژوهش‌ها، بین ویژگی‌های آنتروپومتریک و ترکیب بدن با اجراهای ورزشی ارتباط و همبستگی بالایی مشاهده شده است (۲۷).

در برخی مطالعات، مقدار ترشح انسولین، تنظیم‌کننده اصلی بیان اپلین و رهایش آن در پلاسما معرفی شده (۷، ۱۸)؛ به گونه‌ای که در شرایط مقاومت انسولینی و دیابت، میزان بیان اپلین توسط بافت چربی و مقدار پلاسمایی آن افزایش می‌یابد. از سوی دیگر، کاهش بیان آن از سطح طبیعی در آدیپوسایت موجب کاهش حساسیت انسولینی می‌شود (۷، ۱۸ و ۲۲). بچه‌های که دارای اضافه وزن هستن به دلیل افزایش انسولینی خون و افزایش مقاومت انسولینی میزان ترشح اپلین از بافت چربی آن‌ها افزایش می‌یابد و در نهایت با ترشح اپلین میزان ترشح گنادوتروپین‌ها نیز افزایش می‌یابد و منجر به بلوغ زودرس در این افراد خواهد شد. به نظر می‌رسد فعالیت بدنی با تحریک سیگنالینگ انسولین بر عملکرد گلوکز و فعال کردن ناقل‌های گلوکزی تأثیر داشته و در برداشت گلوکز خون و کاهش مقادیر آن در بلند مدت اثرگذار باشد، در نهایت منجر به کاهش ترشح اپلین خواهد شد.

در برخی مطالعات بالینی گزارش شده، سطوح اپلین در حالت چاقی و اضافه وزن (۷، ۲۸) و مقاومت به انسولین (۲۹) افزایش می‌یابد و با کاهش وزن بدن، سطوح خونی اپلین کاهش می‌یابد (۲۱). چرا که ثابت شده است افرادی که داری

pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul, Pept.* 2001; 99 (2-3): 87-92.

5. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 251(2): 6-471

6. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem.* 2000; 74(1):34-41.

7. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005; 146(4): 71-1764.

8. Klein MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol. Ther.* Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 s6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB J.* 2005; 18(15): 11-1909.

9. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem.* 2000; 74(1):34-41.

10. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined and resistance exercise improve glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 56(2): 23-115.

11. Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra AM. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 92(4-5): 42-437.

12. Soriguer F, Garrio L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2009; 19(11): 1574-1580.

تمرینات ورزشی به عنوان روش درمانی بدون عوارض جانبی و کاهش هزینه‌های دارویی برای بیماران بلوغ زودرس سود برد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه معصومه سیف تحت عنوان تاثیر همزمان فعالیت ورزشی هوازی و آگونیست‌های GNRH به دنبال آن یک دوره بی تمرینی بر سطوح سرمی اپلین، پروفایل چربی و شاخص مقاومت به انسولین در دختران دارای بلوغ زودرس مرکزی (idiopathic) با راهنمایی دکتر علی حیدریان پور می‌باشد. نویسندگان این مقاله مراتب تشکر خود را از تمامی عزیزانی که در جمع‌آوری اطلاعات و انجام هر چه بهتر این مطالعه ما را یاری فرمودند، اعلام می‌دارند. (موضوع پژوهش فوق در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی همدان در مورخ ۹۴/۸/۲۳ مطرح و با شناسه اختصاصی IR.UMSH.REC.1394.367 به تصویب رسید).

منابع

1. Manna I. Growth Development and Maturity in Children and Adolescent: Relation to Sports and Physical Activity. *American Journal of Sports Science and Medicine.* 2014; 2(5A): 48-50.
2. Lee S, Yang E, Seo J, Kim C. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy on Body Mass Index and Height in Girls with Central Precocious Puberty. *Chonnam Medical Journal.* 2012; 48: 27-31.
3. Sandal S, Tekin S, Seker FB, Beytur A, Vardi N, Colak C, Tapan T, Yildiz S, Yilmaz B. The effects of intracerebroventricular infusion of apelin-13 on reproductive function in male rats. *Neuroscience Letters.* 2015; 602: 133-138.
4. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood

- of apelin and APJ. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 158(6): 905-910.
22. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, Cani PD, Attane C, Guigne C, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*, 2008; 8(5): 45-437.
23. Sorhede Winzell M, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept*. 2005; 131(1-3): 7-12.
24. Aminilari Z, Daryanoosh F, Kooshki M, Mohamadi M. The effect of 12 weeks aerobic exercise on the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2. *Arak Med Univ J*. 2014; 17(85): 1-10.
25. Mahoodi AA, Dabidi V, Gharakhanlou R, Hedayati M. Effects of exercise and ferula gummosa on apelin of cardiac and kidney tissues in L-name induced hypertension in rats. *Iran J Health and Phys Activity*. 2013; 4(2): 42-50.
26. Mohebi H, Ramaninia F, Hedayati MH, Saeedi ZT. The effect of 8 weeks of moderate intensity aerobic exercise on plasma Apehin levels and resistance insulin in women with type 2 diabetes. *Sport Sciences Research Institute of Iran*. 2013; 20: 28-115.
27. Cho JK, Han TK, Kang HS. Combined effects of body mass index and cardio/respiratory fitness on serum vaspin concentrations in Korean young men. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 108(2): 347-353.
28. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig KH. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*. 2005; 130: 7-13.
29. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relation of circulation visfatin, apelin and resistin levels
13. Yue P, Jin H, Aillaud M, Azuma J, Asagami T, Ramendra K, Gerald M. Thomas Quertermous and Philip s. Tsao Apelin are necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010; 298: 59-67.
14. Poirier P, Giles T, Bray G, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer X, Eckel. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006; 113: 898-918.
15. Zhang J, Ren C.X, Lou L.X, Chen L, Zhang L.K, Wang X, Tang T. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*. 2006; 79(12): 1153-1159.
16. Zhuang X.F, Zhao M, Weng C, Sun N. Adipocytokines: A bridge connecting obesity and insulin resistance. *Medical Hypotheses*. 2009; 73: 981-985.
17. Glassford AJ, Yue P, Sheikh AY, Chun HJ, Zarafshar S, Chan DA, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293: 6-1590.
18. Valet P. Inserm Unit 858 Institut de medicine moleculaire de Rangueil. 2008.
19. Ahmadizad S, Haghighi A, Hamedinia M. Effect of resistance versus endurance training on serum adponectin and insulin resistance index. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 157(5): 625-631.
20. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, Liapis CD, Angelopoulou N. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*. 2012; 18(5): 5-90.
21. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kovacikova M, Kovaccova Z, Hejnova J, Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression

intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 18-509.

in normal, impaired glucose tolerance and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114: 8-544.

30. Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low