

## تأثیر تمرین هوازی فزاینده بر غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ و شاخص مقاومت به انسولین در زنان با وزن طبیعی و دارای اضافه وزن

علیرضا صفرزاده<sup>۱\*</sup>، فخری برادران جم<sup>۱</sup>، الهه طالبی گرکانی<sup>۱</sup>، رزیتا فتحی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** کالیکرین-۷ (KLK7) سرین پروتئازی با ویژگی شبه کیموتریپسینی است که می‌تواند موجب گسستن زنجیره A و B انسولین شود. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ و شاخص مقاومت انسولینی در زنان غیرفعال با وزن طبیعی و دارای اضافه وزن می‌باشد.

**روش‌ها:** بیست و هشت زن غیرفعال ۲۴ تا ۶۰ ساله به‌طور داوطلبانه در تحقیق حاضر شرکت کردند و براساس نمایه توده بدن به دو گروه با وزن طبیعی (n=۱۵) و دارای اضافه وزن تقسیم شدند (n=۱۳). تمامی آزمودنی‌ها در برنامه ۸ هفته‌ای تمرین هوازی فزاینده (شامل دویدن با شدت ۴۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره) شرکت کردند. شاخص‌های پیکرسنجی (وزن، BMI، درصد چربی بدن)، متابولیک و غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ در ابتدا و پایان برنامه تمرینی اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** این برنامه تمرینی موجب کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن ( $P < 0/05$ ) و افزایش معنی‌دار اکسیژن مصرفی بیشه ( $P < 0/05$ ) در هر دو گروه شد. مقادیر پایه (پیش‌آزمون) غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ در زنان دارای اضافه وزن در مقایسه با گروه با وزن طبیعی به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ( $P < 0/05$ ). افزایش معنی‌دار غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ پس از ۸ هفته تمرین هوازی تنها در گروه زنان با وزن طبیعی مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). ارتباط معنی‌داری بین تغییرات غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ و تغییرات غلظت انسولین یا شاخص مقاومت به انسولین مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی می‌تواند عامل موثری در افزایش سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ در زنان غیرفعال باشد. داده‌های این پژوهش تأیید کننده نقش کالیکرین-۷ پلاسمایی در تغییرات مقاومت انسولینی نمی‌باشد.

**واژگان کلیدی:** تمرین ورزشی هوازی، کالیکرین-۷ پلاسمایی، مقاومت به انسولین، زنان دارای اضافه وزن

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

\***نشانی:** بابلسر، بلوار شهید ذوالفقاری، میدان ابوعلی سینا، بلوار دانشگاه، پردیس دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم

ورزشی، تلفکس: ۰۱۱۲۵۳۴۲۲۰۲، پست الکترونیک: Safarzadeh77@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۱۱ تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۴/۰۴/۲۳

## مقدمه

سبک زندگی غیرفعال و مدرن یکی از دلایل اصلی افزایش وزن بدن و چاقی است. اضافه وزن و چاقی معضلی است که به سرعت رو به رشد بوده و تقریباً در اغلب کشورهای جهان همه گیر شده است [۱]. این پدیده به طور معنی داری موجب افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع دو، فشار خون بالا، بیماری های قلبی- عروقی و برخی سرطان ها می شود [۲]. دلایل وقوع عوارض متابولیکی ناشی از اضافه وزن و چاقی (مقاومت انسولین و دیابت) تا حدودی پیچیده بوده و هنوز به طور کامل مشخص نشده است. عقیده بر این است اختلال عروقی علاوه بر عوامل تغذیه ای و متابولیکی می تواند نقش موثری در این رخدادها داشته باشد. در این راستا پیشنهاد شده است سیستم کالیکرین- کینین می تواند در توسعه مقاومت انسولینی دخیل باشد [۳]. کالیکرین ها خانواده ای از پپتیدازها با نقش های چندگانه فیزیولوژیکی، شامل ۱۵ عضو سرین پروتئاز شبه تریپسین یا کیموتریپسینی<sup>۱</sup> هستند. اختلال در تنظیم کالیکرین ها با بیماری های گوناگونی نظیر فشار خون بالا، اختلالات کلیوی، پوستی، التهاب، تخریب سلول های عصبی و سرطان همراه می باشد [۴]. کالیکرین-۷ یکی از اعضای خانواده کالیکرین ها است که عملکردهای مختلفی برای آن متصور شده است. در تحقیقی که به تازگی در محیط خارج از بدن انجام شد، مشخص گردید انسولین سوبسترای برای کالیکرین-۷ است و با اتصال به آن منجر به گسست زنجیره A و B در انسولین می گردد [۵]. همچنین گزارش شده است کالیکرین-۷ ساختار سه بعدی انسولین را سوی محل اتصال به گیرنده آن تشخیص می دهد و از این رو ممکن است قادر به گسستن اتصال آن به گیرنده باشد [۵]. بنابراین انتظار می رود کالیکرین-۷ از این طریق منجر به افزایش مقاومت انسولینی و اختلال در متابولیسم گلوکز شود. با این وجود تاثیرات اضافه وزن و چاقی یا بیماری های متابولیکی مرتبط با آن بر بیان یا غلظت کالیکرین-۷ تا کنون مشخص نشده است [۵]. مطالعات پیشین به خوبی نشان داده اند شرکت منظم در فعالیت های ورزشی می تواند موجب بهبود متابولیسم گلوکز،

حساسیت انسولینی، آمادگی قلبی- تنفسی و ترکیب بدنی گردد [۶، ۷]. با توجه به نقش احتمالی کالیکرین-۷ در عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز به نظر می رسد تغییرات سطوح کالیکرین-۷ یکی از سازوکارهای احتمالی در تغییر حساسیت انسولینی در پاسخ به فعالیت های ورزشی باشد. از این رو هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ و شاخص مقاومت انسولینی در زنان غیرفعال می باشد.

## روش ها

در این پژوهش پس از اعلام فراخوان و بررسی وضعیت سلامتی داوطلبان بر اساس پرسشنامه پیشینه تندرستی (شامل اطلاعات فردی، سابق پزشکی و ورزشی) ۲۸ زن با دامنه سنی ۲۴ تا ۶۰ سال از بین کارمندان دانشگاه مازندران به عنوان آزمودنی انتخاب شدند. پیش از شروع پروتکل تمرین و نمونه گیری اولیه، هدف و مراحل انجام پژوهش برای تمامی داوطلبان شرکت در پژوهش توضیح داده شد و از افراد واجد شرایط رضایت نامه کتبی اخذ گردید. براساس اطلاعات حاصل از فرم پرسشنامه پیشینه تندرستی، افرادی واجد شرایط شرکت در پژوهش بودند که در ۶ ماه گذشته در برنامه های فعالیت بدنی منظم شرکت نداشته و کم تر از ۳۰ دقیقه در هفته فعالیت ورزشی داشتند. تمامی این آزمودنی ها رژیم غذایی خاص و یا برنامه کاهش وزن را دنبال نکرده، باردار نبوده، دارو یا مکمل استفاده نمی کردند و فاقد علائم و شاخص های بیماری متابولیک و قلبی- عروقی بودند. عدم استعمال مواد مخدر و دارو در دوره تمرین از دیگر ملاک های انتخاب آزمودنی ها بود.

پس از بررسی های اولیه و اندازه گیری شاخص های پیکرسنجی شامل قد، وزن، نمایه توده بدنی (BMI)<sup>۲</sup> و تعیین درصد چربی بدن با استفاده از ضخامت چین های پوستی (سه نقطه ای جکسون و پولاک)<sup>۳</sup> آزمودنی ها برنامه تمرین هوازی را ۳ روز در هفته و به مدت ۸ هفته انجام دادند. شروع برنامه تمرین هوازی در هفته اول شامل

<sup>۲</sup> Body Mass Index

<sup>۳</sup> Jackson Pollock

<sup>۱</sup> Trypsin- or chymotrypsin like serine proteases

برای اندازه‌گیری مقاومت به انسولین از شاخص ارزیابی مدل هموستازی (HOMA-IR) براساس فرمول زیر استفاده شد:

$\times$  انسولین پلاسما (میلی واحد بر لیتر) = HOMA-IR

$22/50 \pm$  گلوکز پلاسما (میلی مول بر لیتر)

در پژوهش حاضر به منظور بررسی و مقایسه متغیرها بر اساس نمایه توده بدنی، آزمودنی‌ها به دو گروه با وزن طبیعی (با BMI کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع) و دارای اضافه وزن (با BMI در دامنه ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع) تقسیم شدند و پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، به منظور بررسی اثر تمرین و مقایسه مقادیر قبل و پس از تمرین از آزمون تی زوجی و مقایسه بین دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد. همچنین به منظور تعیین ارتباط بین تغییرات غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ و تغییرات سایر متغیرهای اندازه‌گیری شده در این تحقیق از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. تمامی داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

نتایج تحلیل آماری در دو گروه زنان با وزن طبیعی و دارای اضافه وزن در جدول ۱ آورده شده است. پس از ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی تغییرات معنی‌داری در وزن بدن، BMI، فشار خون سیستولی و دیاستولی گروه‌ها مشاهده نشد. با این وجود هر دو گروه کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن ( $P < 0/05$ ) و افزایش معنی‌دار اکسیژن مصرفی بیشینه ( $P < 0/05$ ) را در مقایسه با مقادیر پایه داشتند. تفاوت معنی‌داری در غلظت پلاسمایی گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت انسولینی بین گروه‌ها در مقادیر پیش آزمون وجود نداشت (جدول ۲). پس از ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی تغییرات معنی‌داری در غلظت پلاسمایی گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت انسولینی در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

دویدن در سالن با شدت ۴۵-۴۰ درصد ضربان قلب ذخیره به مدت ۲۵ دقیقه بود. در هفته‌های بعد به تدریج شدت و مدت تمرین افزایش می‌یافت (هر هفته ۵ دقیقه به زمان تمرین و ۵ درصد به شدت تمرین افزوده شد) تا در هفته هشتم به ۴۵ دقیقه با ۸۰-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره رسید. ضربان قلب آزمودنی‌ها با استفاده از ضربان سنج پولار کنترل می‌شد. برای مشخص کردن ضربان قلب هدف تمرین از فرمول کاروون استفاده شد:

- ضربان قلب بیشینه) درصد فعالیت = ضربان قلب فعالیت  
ضربان قلب استراحت + (ضربان قلب استراحت

هر جلسه تمرین با ۱۵ دقیقه گرم کردن در شروع و ۱۰ دقیقه سرد کردن با اجرای دوی نرم، حرکات کششی و نرمشی در انتهای هر جلسه تمرین همراه بود. طی این مدت از آزمودنی‌ها خواسته شد رژیم غذایی عادی خود را ادامه دهند. ارزیابی‌های پیکرسنجی و نمونه‌گیری خون پیش و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در مرحله لوتال انجام شد. پس از ۸ تا ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه ۵ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی هر آزمودنی گرفته شد و نمونه‌ها در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد خون (EDTA) جمع‌آوری و سریعاً (با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه) سانتریفوژ گردیدند. پلاسمای به دست آمده تا زمان انجام آزمایش‌ها در فریزر -۷۰ درجه نگهداری شد. به منظور برآورد حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2max}$ ) از آزمون راکپورت استفاده شد.

غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ و انسولین به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های مخصوص به ترتیب از شرکت‌های CUSABIO, China و Mercodia AB, Sweden اندازه‌گیری شد. حساسیت روش مذکور به ترتیب برای کالیکرین-۷، ۰/۱۵۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر و برای انسولین ۱ میلی واحد در لیتر بود. ضریب تغییرات برای کالیکرین-۷، ۸/۴ درصد و برای انسولین ۶/۱ درصد بود. غلظت پلاسمایی گلوکز با استفاده از روش رنگ‌سنجی-آنزیمی<sup>۱</sup> (گلوکز اکسیداز) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. حساسیت روش مذکور ۱ میلی‌گرم در دسی لیتر بود و ضریب تغییرات ۱/۲ درصد تعیین شد.

<sup>1</sup> Enzymatic Colorimetric

جدول ۱- شاخص‌های پیکرسنجی و فیزیولوژیک آزمودنی‌های در گروه‌های با وزن طبیعی (n= ۱۵) و دارای اضافه وزن (n= ۱۳) پیش و پس از ۸ تمرین هوازی

تغییرات	پس آزمون	پیش آزمون	
			وزن بدن (کیلوگرم)
-۰/۱۳ ± ۱/۱۳	۵۷/۳ ± ۴/۲	۵۷/۴ ± ۴/۱	با وزن طبیعی
۰/۱۵ ± ۲/۰۷	۷۰/۲ ± ۸/۱ *	۷۰/۱ ± ۷/۸ *	دارای اضافه وزن
			نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)
-۰/۰۵ ± ۰/۴۲	۲۲/۰ ± ۱/۹	۲۲/۱ ± ۱/۹	با وزن طبیعی
۰/۰۶ ± ۰/۸۱	۲۷/۴ ± ۱/۴ *	۲۷/۴ ± ۱/۲ *	دارای اضافه وزن
			چربی بدن (درصد)
-۳/۱۴ ± ۴/۰۱ §	۲۴/۱ ± ۳/۳	۲۷/۳ ± ۴/۵	با وزن طبیعی
-۳/۱۹ ± ۴/۲۳ §	۲۶/۲ ± ۲/۸	۲۹/۴ ± ۳/۳	دارای اضافه وزن
			اکسیژن مصرفی بیشینه (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)
۵/۰۷ ± ۳/۹۱ §	۴۳/۷ ± ۵/۲	۳۸/۷ ± ۴/۰	با وزن طبیعی
۳/۰ ± ۴/۳۲ §	۳۶/۷ ± ۵/۸ *	۳۳/۷ ± ۳/۶ *	دارای اضافه وزن
			فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)
-۰/۳۰ ± ۰/۹۲	۱۰/۹ ± ۰/۶۸	۱۱/۲ ± ۰/۷۰	با وزن طبیعی
-۰/۰۴ ± ۱/۰۵ ¥	۱۱/۶ ± ۰/۷۱ *	۱۱/۶ ± ۱/۲۳	دارای اضافه وزن
			فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)
-۰/۲۳ ± ۱/۰۱	۷/۱ ± ۰/۸۰	۷/۳ ± ۰/۷۵	با وزن طبیعی
۰/۱۵ ± ۰/۶۹	۷/۲ ± ۰/۶۰	۷/۱ ± ۰/۹۵	دارای اضافه وزن

\* تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه با وزن طبیعی. § تفاوت معنی دار در مقایسه با مقادیر پیش آزمون.

¥ تفاوت معنی دار در تغییرات بین گروه‌ها. مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل و مقایسه درون گروهی با استفاده از آزمون تی زوجی انجام شد.

جدول ۲- شاخص‌های متابولیک آزمودنی‌ها در گروه‌های با وزن طبیعی (n= ۱۵) و دارای اضافه وزن (n= ۱۳) پیش و پس از ۸ تمرین هوازی

تغییرات	پس آزمون	پیش آزمون	
			گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)
-۱/۰۷ ± ۵/۳۵	۹۳/۳ ± ۶/۹	۹۴/۳ ± ۹/۲	با وزن طبیعی
۰/۴۶ ± ۷/۳۷	۹۶/۸ ± ۷/۶	۹۶/۳ ± ۹/۴	دارای اضافه وزن
			انسولین (میلی واحد بر لیتر)
-۰/۷۹ ± ۲/۴۵	۹/۰ ± ۴/۰	۹/۸ ± ۳/۷	با وزن طبیعی
۰/۳۸ ± ۱/۲۹	۱۲/۹ ± ۶/۶	۱۲/۶ ± ۶/۴	دارای اضافه وزن
			شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)
-۰/۲۲ ± ۰/۵۹	۲/۱ ± ۱/۰	۲/۳ ± ۱/۰	با وزن طبیعی
۰/۱۱ ± ۰/۴۵	۳/۱ ± ۱/۵ *	۳/۰ ± ۱/۵	دارای اضافه وزن
			کالیکرین-۷ (نانوگرم بر میلی لیتر)
۱/۱۶ ± ۱/۳۴ §	۳/۹ ± ۲/۱	۲/۷ ± ۱/۵	با وزن طبیعی
۱/۳۳ ± ۲/۷۵	۶/۸ ± ۳/۷ *	۵/۵ ± ۳/۱۱ *	دارای اضافه وزن

\* تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه با وزن طبیعی. § تفاوت معنی دار در مقایسه با مقادیر پیش آزمون.

مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل و مقایسه درون گروهی با استفاده از آزمون تی زوجی انجام شد.

گروه دارای اضافه وزن غلظت کالیکرین-۷ پلاسمایی بیشتری در مقایسه با گروه با وزن طبیعی در مقادیر پیش آزمون داشت ( $P=0/009$ ). میانگین غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ پس از هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی در هر دو گروه در مقایسه با مقادیر پیش آزمون بالاتر بود، لیکن این افزایش تنها در گروه زنان با وزن طبیعی از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/005$ ). بررسی‌های حاصل از تعدیل نتایج با استفاده از آزمون آنالیز کوواریانس نشان داد که یائسگی تغییری در نتایج تفاوت بین گروهی نداشته است. آزمون همبستگی پیرسون نشانگر آن است که در مقادیر پیش آزمون ارتباط مثبت و معنی‌داری بین سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷، وزن بدن و BMI وجود دارد.

علاوه بر این ارتباط مثبت سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ با فشار خون سیستولی در مقادیر پیش آزمون مشاهده شد، لیکن از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $r=0/360, P=0/060$ ). در جدول ۳ ارتباط تغییرات سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ با تغییرات سایر پارامترها بر اثر ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی آورده شده است. تغییرات غلظت پلاسمایی گلوکز ارتباط مثبت و معنی‌داری با تغییرات غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ بر اثر ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی داشت ( $P=0/031$ ). ارتباط مثبت بین تغییرات غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ با تغییرات درصد چربی بدن و تغییرات شاخص مقاومت انسولینی نیز مشاهده شد، لیکن از نظر آماری معنی‌دار نبود (به ترتیب؛  $P=0/054$  و  $P=0/065$ ).

جدول ۳- همبستگی بین تغییرات غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ با تغییرات شاخص‌های پیکرسنجی و متابولیک

مقدار $r$	مقدار $P$	
۰/۰۵۲	۰/۷۹۳	وزن بدن (کیلوگرم)
۰/۰۵۰	۰/۸۰۰	نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۳۶۷	۰/۰۵۴	چربی بدن (درصد)
۰/۱۳۵	۰/۴۹۵	اکسیژن مصرفی بیشینه (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)
۰/۳۲۹	۰/۰۸۸	فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)
۰/۱۳۵	۰/۴۹۳	فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۰/۴۰۹	۰/۰۳۱	گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۲۴۷	۰/۲۰۵	انسولین (میلی واحد بر لیتر)
۰/۳۵۴	۰/۰۶۵	شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)

## بحث

مهم‌ترین یافته این پژوهش افزایش معنی‌دار غلظت پلاسمایی کالیکرین-۷ بر اثر یک دوره فعالیت ورزشی هوازی در زنان غیرفعال با وزن طبیعی می‌باشد. این تغییر در گروه زنان دارای اضافه وزن نیز مشاهده شد، لیکن از نظر آماری معنی‌دار نبود. بر اساس بررسی‌های انجام شده در تحقیق حاضر برای اولین بار تاثیر فعالیت ورزشی بر سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ و همچنین ارتباط تغییرات سطوح آن با تغییرات سطوح شاخص‌های متابولیکی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج پژوهش‌های پیشین بیانگر آن است که سطوح در گردش کالیکرین-۷ می‌تواند شاخص بالقوه‌ای در تشخیص برخی از

سرطان‌ها مانند سرطان تخمدان و پستان باشد [۸-۱۰]. شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد بیان کالیکرین-۷ در سرطان روده بزرگ تنظیم افزایشی داشته و افزایش بیان آن با متاستاز کبدی ارتباط نزدیکی دارد [۱۱]. این درحالی است که به تازگی گزارش شده است بیماران مبتلا به سرطان تخمدان با سطوح بالای کالیکرین-۷ به‌طور معنی‌داری (حدود ۲ برابر) احتمال مرگ پایین‌تری داشتند [۱۲]. اگرچه ارتباط احتمال ابتلا به بسیاری از سرطان‌ها (مانند سرطان تخمدان، پستان و روده بزرگ) با چاقی و اضافه وزن به خوبی مشخص گردیده، بر اساس بررسی‌های انجام شده گزارشی در مورد تاثیر اضافه وزن یا چاقی بر سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ مشاهده نشده

چنین نتیجه‌ای رخ نداد [۱۷]. از سوی دیگر به تازگی گزارش شده است که واسپین (مهارگر پروتئاز سرین مشتق از بافت چربی احشایی) با تشکیل کمپلکس با کالیکرین-۷ می‌تواند موجب تاخیر در تخریب انسولین به وسیله کالیکرین-۷ شود که در نتیجه منجر به تثبیت غلظت انسولین و بهبود دریافت گلوکز وابسته به انسولین می‌شود [۵]. با وجود شواهد فوق مبنی بر تاثیر کالیکرین بر متابولیسم گلوکز در تحقیقی که به تازگی انجام شده است مشخص گردید که اختلال ژنتیکی در کالیکرین انسان و موش تاثیری بر توسعه مقاومت انسولینی و دیابت ندارد [۱۹]. در تحقیق حاضر نیز افزایش سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ بر اثر ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی مشاهده شده است. ارتباط معنی‌داری نیز بین تغییرات سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ با تغییرات سطوح پلاسمایی انسولین و شاخص مقاومت انسولینی در تحقیق حاضر مشاهده نشد. فعالیت بدنی و ورزش به‌عنوان یکی از راه‌کارهای اثرگذار بر بهبود متابولیسم گلوکز همواره مورد توجه محققان بوده است. انقباضات عضلانی از طریق افزایش جابه‌جایی GLUT4 به غشای پلاسمایی و فعال‌سازی پروتئین کیناز B منجر به بهبود حساسیت انسولین می‌شود. افزایش بیان گیرنده‌های انسولینی در عضلات اسکلتی نیز از دیگر سازوکارهایی است که برای بهبود حساسیت انسولینی ناشی از فعالیت ورزشی پیشنهاد شده است [۲۰]. در تحقیق حاضر با وجود کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن بر اثر هشت هفته تمرین هوازی تغییر معنی‌داری در سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد. اگرچه اغلب مطالعات انجام شده نتیجه‌ای متفاوت را گزارش داده‌اند لیکن هم‌راستا با تحقیق حاضر تحقیقاتی دیگری نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تمرینات استقامتی نتوانسته است تاثیر معنی‌داری بر سطوح گلوکز و انسولین داشته باشد [۲۱].

با توجه به تناقضات مشاهده شده در خصوص تنظیم سطوح کالیکرین-۷ و ارتباط آن با متابولیسم گلوکز و حساسیت انسولینی به‌نظر می‌رسد برای روشن شدن نقش کالیکرین-۷ پلاسمایی بر حساسیت انسولینی و به‌ویژه تغییرات آن در اثر تمرینات ورزشی مطالعات بیشتر ضرورت داشته باشد.

بالا بودن دامنه سنی آزمودنی‌ها یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر به‌شمار می‌آید. در این راستا وجود آزمودنی‌های یائسه در هر یک از گروه‌ها می‌تواند تا حدودی نتایج تحقیق را

است. نتایج پژوهش حاضر بیانگر بالاتر بودن سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ در زنان دارای اضافه وزن در مقایسه با زنان با وزن طبیعی می‌باشد. همچنین ارتباط مثبت و معنی‌دار سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ با وزن بدن و BMI در مقادیر پایه تحقیق حاضر مشاهده گردید.

از سوی دیگر کالیکرین‌ها واسطه‌های مهمی برای بسیاری از بیماری‌ها شامل اختلالات نروژنیک، مانند آلزایمر، پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس (MS) می‌باشند [۱۳]. کالیکرین-۷ آنزیمی است که ویژگی تخریبی برای آمیلوئید بتا دارد و قادر است سمیت ناشی از آمیلوئید بتا در نرون‌های هیپوکمپ کشت شده را از بین ببرد [۱۴]. تجمع تدریجی و تشکیل پپتید آمیلوئید بتا در پلاک‌های نرونی معیار پاتولوژیک اصلی برای بیماری آلزایمر است. تخریب پروتئولیتیک آمیلوئید بتا سازوکار پاک‌سازی مهمی در شرایط نرمال می‌باشد و مشاهده شده که در بیماران مبتلا به آلزایمر این روند با اختلال همراه است [۱۴]. از این رو به‌نظر می‌رسد بالاتر بودن (افزایش) سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ می‌تواند سازوکاری جبرانی برای مقابله با شرایط پاتولوژیک ناشی از تجمع برخی پپتیدها نظیر آمیلوئید بتا باشد، هرچند نقش دقیق کالیکرین-۷ هنوز به درستی مشخص نشده و مطالعات بیشتر در این زمینه ضرورت دارد [۱۱].

تاثیر کالیکرین‌ها بر متابولیسم گلوکز در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. پیشنهاد شده است سیستم کالیکرین-کینین می‌تواند متابولیسم گلوکز را از طریق فعال‌سازی اندوتلیوم، اتساع عروقی، افزایش جریان خون و تحویل مواد غذایی و هورمون‌ها به بافت‌ها و همچنین به وسیله تسهیل انتقال گلوکز از مویرگ‌ها افزایش دهد [۱۵]. برادی‌کینین نیز می‌تواند با تاثیر بر جابه‌جایی GLUT4 دریافت گلوکز در سلول‌های عضلانی و آدیپوسیت‌ها را از طریق مسیرهای وابسته و غیروابسته به انسولین افزایش دهد [۱۶]. سیستم کالیکرین-کینینوزن به‌وسیله انقباض عضلانی فعال می‌شوند. شواهد زیادی وجود دارد که فعال شدن این سیستم می‌تواند موجب افزایش حساسیت انسولینی شود [۱۷].

Gao و همکاران مشاهده کردند در حضور سرم انسانی انقباض عضلانی موجب افزایش انتقال گلوکز تحریک شده با انسولین می‌شود [۱۸]. نتایج مشابهی در حضور پلاسمایی انسانی مشاهده شد. لیکن در حضور پلاسمای فاقد کالیکرین

غیر یائسه گزارشی مشاهده نشد که می‌تواند به نوبه خود زمینه‌ای را برای تحقیقات آتی فراهم آورد. در مجموع نتایج این مطالعه بیانگر آن است که تمرین هوازی می‌تواند عامل موثری در افزایش سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ در زنان غیرفعال با وزن طبیعی باشد. همچنین داده‌های این پژوهش تأیید کننده نقش کالیکرین-۷ پلاسمایی در توسعه مقاومت انسولینی نمی‌باشد.

### سپاسگزاری

مقاله پیش رو حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه مازندران انجام شده است. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از همکاری آزمودنی‌های محترم جهت شرکت در تحقیق حاضر صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

تحت تاثیر قرار دهد، هرچند تفاوتی در نتیجه تعدیل شده با توجه به وضعیت یائسگی در بررسی تغییرات بین گروهی مشاهده نشد.

لیکن به نظر می‌رسد عدم مشاهده تغییرات (افزایش) معنی‌دار کالیکرین-۷ در گروه دارای اضافه وزن تا حدودی ناشی از تاثیر وضعیت یائسگی باشد. چرا که تعداد آزمودنی‌های یائسه در گروه دارای اضافه وزن (۵ نفر) در مقایسه با گروه با وزن طبیعی (۲ نفر) بیشتر بود و ممکن است پاسخ متفاوت آزمودنی‌های یائسه به تمرین هوازی در مقایسه با آزمودنی‌های غیر یائسه بر نتایج دو گروه اثرگذار باشد. براساس بررسی انجام شده در مورد تاثیر یائسگی بر سطوح پلاسمایی کالیکرین-۷ یا تفاوت سطوح آن در زنان یائسه و

- James PT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11(1):3-8.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444(7121):875-80.
- Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD. Insulin resistance in the vasculature. *J Clin Invest* 2013; 123(3):1003-4.
- Sotiropoulou G, Pampalakis G, Diamandis EP. Functional roles of human kallikrein-related peptidases. *J Biol Chem* 2009; 284(48): 32989-94.
- Heiker JT, Klötting N, Kovacs P, Kuettner EB, Sträter N, Schultz S, et al. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(14): 2569-83.
- Malkova D, Gill J MR, Manthou E. Effect of exercise programmes with aerobic exercise sessions of similar intensity but different frequency and duration on health related measures in overweight women. *J Phys Act Health* 2014; DOI: <http://dx.doi.org/10.1123/jpah.2013-0047>.
- Ryan AS, Ge S, Blumenthal JB, Serra MC, Prior SJ, Goldberg AP. Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(4): 607-14.
- Kyriakopoulou LG, Yousef GM, Scorilas A, Katsaros D, Massobrio M, Fracchioli S, et al. Prognostic value of quantitatively assessed KLK7 expression in ovarian cancer. *Clin Biochem* 2003; 36(2):135-43.
- Dong Y, Kaushal A, Brattsand M, Nicklin J, Clements JA. Differential splicing of KLK5 and KLK7 in epithelial ovarian cancer produces novel variants with potential as cancer biomarkers. *Clin Cancer Res* 2003; 9(5):1710-20.
- Talieri M, Diamandis EP, Gourgiotis D, Mathioudaki K, Scorilas A. Expression analysis of the human kallikrein 7 (KLK7) in breast tumors: a new potential biomarker for prognosis of breast carcinoma. *Thromb Haemost* 2004; 91(1):180-6.
- Inoue Y, Yokobori T, Yokoe T, Toiyama Y, Miki C, Mimori K, et al. Clinical significance of human kallikrein7 gene expression in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(11):3037-42.
- Dorn J, Gkazepis A, Kotsch M, Kremer M, Propping C, Mayer K, et al. Clinical value of protein expression of kallikrein-related peptidase 7 (KLK7) in ovarian cancer. *Biol Chem* 2014; 395(1): 95-107.
- Naffah-Mazzacoratti Mda G, Gouveia TL, Simões PS, Perosa SR. What have we learned about the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in neurological disorders? *World J Biol Chem* 2014; 5(2):130-40.
- Shropshire TD, Reifert J, Rajagopalan S, Baker D, Feinstein SC, Daugherty PS. Amyloid peptide cleavage by kallikrein 7 attenuates fibril growth and rescues neurons from A $\beta$ -mediated toxicity in vitro. *Biol Chem* 2014; 395(1):109-18.
- Frossard M, Joukhadar C, Steffen G, Schmid R, Eichler HG, Müller M. Paracrine effects of angiotensin-converting-enzyme- and angiotensin-II-receptor- inhibition on transcapillary glucose transport in humans. *Life Sci* 2000; 66(10): 147-54.
- Beard KM, Lu H, Ho K, Fantus IG. Bradykinin augments insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes via endothelial nitric oxide syn-

- thase-mediated inhibition of Jun NH2-terminal kinase. *Diabetes* 2006; 55(10): 2678-87.
17. Dumke CL, Kim J, Arias EB, Cartee GD. Role of kallikrein-kininogen system in insulin-stimulated glucose transport after muscle contractions. *J Appl Physiol* 2002; 92(2): 657-64.
  18. Gao J, Gulve EA, Holloszy JO. Contraction-induced increase in muscle insulin sensitivity: requirement for a serum factor. *Am J Physiol* 1994; 266: 186-92.
  19. Potier L, Waeckel L, Fumeron F, Bodin S, Fysekidis M, Chollet C, et al. Tissue kallikrein deficiency, insulin resistance, and diabetes in mouse and man. *J Endocrinol* 2014; 221(2): 305-16.
  20. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol* 2013; 3(1): 1-58.
  21. Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F, et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014; 30(4): 257-68.



## EFFECT OF PROGRESSIVE AEROBIC EXERCISE TRAINING ON PLASMA KALLIKREIN-7 CONCENTRATION AND INSULIN RESISTANCE INDEX IN WOMEN WITH NORMAL WEIGHT AND OVERWEIGHT

Alireza Safarzade<sup>1\*</sup>, Fakhri Baradaran-Jam<sup>1</sup>, Elahe Talebi-Garakani<sup>1</sup>, Rozita Fathi<sup>1</sup>

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

### ABSTRACT

**Background:** kallikrein 7 (KLK7), a serine protease with a chymotrypsin-like specificity, is able to cleave human insulin in the A- and B-chain. The aim of this study was to investigate the effects of aerobic exercise training on plasma KLK7 concentration and insulin resistance index (HOMA-IR) in normal and overweight sedentary women.

**Methods:** Twenty-eight sedentary women, aged 24-60 years, voluntary participated in this study and according to body mass index status divided into normal (n=15) and overweight (n=13) groups. All subjects completed an 8-week progressive aerobic exercise training program (running with 40- 80% Heart rate reserve). Metabolic and Anthropometric (body weight, BMI, body fat percentage) parameters in addition to plasma KLK7 concentrations were measured at baseline and end of training program.

**Results:** Body fat percentage significantly decreased ( $P<0.05$ ) and maximum oxygen consumption increased ( $P<0.05$ ) by this training program in both training groups. At baseline, plasma KLK7 concentration in overweight women was significantly higher compared with normal weight group ( $P<0.05$ ). Plasma KLK7 concentrations significantly increased after 8-week aerobic exercise training only in normal weight group ( $P<0.05$ ). Changes in plasma KLK7 concentrations were not correlated with changes in insulin concentration and insulin resistance index ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Aerobic exercise training could be an effective factor to increase plasma KLK7 concentration in sedentary women. These data do not support a role of plasma KLK7 in insulin resistance alterations.

**Key words:** Aerobic exercise training, Plasma Kallikrein-7, Insulin resistance, Overweight women

---

\* E-mail: Safarzadeh77@gmail.com , TeleFax: 0112-5342202