مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی بر مسیر سیگنالینگ PGC-1α/PEPCK در سلول‌های کبد موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با نیکوتین‌آمید- استرپتوزوتوسین

مهری قهرمانی درشگی[۱]، عبدالعلی بنائی‌فر*[۲]، سجاد ارشدی[۳]، شهرام سهیلی[۴]

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۶/۱۹ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۰۹/۰۶

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: اخیراً، بررسی‌های سلولی مولکولی تأثیر تمرینات ورزشی روی افراد دیابتی، جهت یافتن نقطه عطفی در کمک به درمان دیابت، توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده‌است، از این رو، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۰ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن‌های PGC -1α و PEPCK در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با نیکوتین‌آمید- استرپتوزوتوسین است.

مواد و روش کار: این طرح به صورت مطالعه مداخله‌ای تجربی روی ۱۸ سر موش صحرایی نر با میانگین وزن ۲۰±۲۲۰ گرم، در گروه‌های کنترل دیابتی و دیابتی هوازی به مدت ۱۰ هفته انجام شد. آزمودنی‌ها ابتدا با نیکوتین‌آمید- استرپتوزوتوسین دیابتی شدند سپس به صورت تصادفی در دو گروه کنترل دیابتی و دیابتی هوازی (تمرین: پنج روز در هفته، به مدت ۵۰-۱۵ دقیقه و سرعت ۲۶-۱۶ متر/دقیقه، با افزایش تدریجی سرعت)، جایگزین شدند. موش‌های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از آخرین دوره تمرینی، بیهوش و جراحی شدند. گلوکز ناشتا با روش آنزیماتیک رنگ‌سنجی گلوکز اکسیداز و انسولین سرم با روش الایزا و سپس مقاومت به انسولین اندازه‌گیری شد. بخشی از بافت کبد آزمودنی‌ها برای بررسی mRNA پروتئین‌های PGC -1α و PEPCK با روش RT-PCR استفاده شد. مقایسه، در سطح معنی‌داری P<۰/۵ با آزمون تی‌مستقل صورت گرفت.

یافته‌ها: پس از پایان پروتکل تحقیق، بیان پروتئین‌های PGC-1α (p=۰/۰۰۳) و PEPCK (p=۰/۰۲۳) در گروه دیابتی هوازی به‌طور معنی‌داری کمتر از کنترل بود. همچنین تمرین هوازی باعث کاهش مقاومت به انسولین شد.

بحث و نتیجه‌گیری: براساس نتایج تحقیق، می‌توان بیان کرد یک دوره تمرین هوازی در شرایط دیابتی از طریق کاهش PGC-1α و سرکوب PEPCK به عنوان یک درمان غیردارویی باعث بهبود نیم‌رخ گلیسمیک می‌شود.

کلیدواژه‌ها: تمرین هوازی، ژن PGC-1α، ژن PEPCK، دیابت

مجله پزشکی ارومیه، دوره سی‌ام، شماره دهم، ص ۸۰۲-۷۹۱، دی ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۰۹۱۲۲۲۵۱۷۷۹
Email: alibanaeifar@yahoo.com

مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از اختلالات متابولیکی مزمن است که در اثر هیپرگلیسمی ناشی از مقاومت به انسولین و کمبود ترشح انسولین در اثر اختلال عملکرد سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس به وجود می‌آید. شیوع جهانی دیابت نوع ۲ به طور مداوم، رو به افزایش است و تقریباً ۹۰ درصد از مجموع ۳۴۷ میلیون دیابتی در سطح جهان را شامل می شود (۱). دیابت نوع ۲ که ۹۰ تا ۹۵ درصد بیماران دیابتی را شامل می شود با سن، چاقی و عدم فعالیت بدنی افزایش می یابد (۲).

کبد به عنوان یک عنصر حیاتی، مسئول هموستاز گلوکز است و به طور معمول، غلظت قند خون را در محدوده باریک در حالت‌های تغذیه‌ای و ناشتا، ثابت نگه می‌دارد. تنظیم گلوکونئوژنز برای حفظ

[۱] دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (نویسنده مسئول)
[۳] استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۴] استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

هوموستاز گلوکز حیاتی است. گلوکونئوژنز کبدی در سطوح مختلف، از جمله بیان ژن‌های کلیدی گلوکونئوژنیک، فعالیت آنزیمی و تغییرات پی در پی سوبسترا تنظیم می‌شود. فسفوانول پیروات کربوکسیلاز (PEPCK)[1] یکی از آنزیم های کلیدی درگیر در گلوکونئوژنز هست. آنزیم پیروات کربوکسیلاز، درون میتوکندری پیروات را به اگزالواستات تبدیل می‌کند سپس عمل تبدیل اگزالواستات به فسفوانول‌پیروات توسط آنزیم PEPCK انجام می‌شود. بیان ژن PEPCK با انسولین و گلوکاگون کنترل می‌شود. گلوکاگن به گیرنده‌های موجود در سلول‌های کبدی متصل می‌شود و متعاقباً باعث فعال‌سازی پروتئین G[2] می‌شود، و در نهایت CREB[3] را فسفریله میکند. CREB فسفریله شده، پروتئین پیوندی به CREB را به پروموتور PGC-1α[4] متصل کرده و بیان آن را تنظیم می‌کند. PGC-1α می‌تواند باعث افزایش سرعت رونویسی چندین فاکتور رونویسی، از قبیل فاکتور ۴α هسته هپاتوسیت (HNF-4α)[5] و FOXO1[6] شود، به این ترتیب رونویسی آنزیم‌های گلوکونئوژنزی نظیر، فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (PEPCK) را کنترل می‌کند. با این حال پس از وعده غذایی، سلول‌های بتای پانکراس، انسولین تولید و ترشح می‌کنند که به گیرنده‌اش متصل می‌شود و باعث فسفریلاسیون AKT[7] می‌شود که به نوبه خود PGC-1α را فسفریله کرده و فعالیت آن را مهار می‌کند. این کار باعث تحریک سنتز گلیکوژن و مهار گلوکونئوژنز می‌شود (۳).

ژن PGC-1α در هسته سلول، روی کروموزوم ۵ در موش (کروموزوم ۴ در انسان) قرار دارد (۴)، و در بافت‌هایی که میتوکندری فراوان با متابولیسم اکسیداتیو فعال دارند مانند بافت چربی قهوه ای (BAT[8])، قلب و عضله اسکلتی، در سطوح بالا بیان می‌شود. بیان PGC-1α در مغز و کلیه نیز بالا است، در حالی که سطح بیان آن در کبد کم و در بافت چربی سفید (WAT[9]) بسیار کم است. اگر چه سه عضو از خانواده PGC-1 وجود دارد (PGC-1α، PGC-1β[10] و PRC[11]) (۵)، در حال حاضر تمایل زیادی به سمت پژوهش در مورد PGC-1α وجود دارد، زیرا شواهد روزافزون به شدت نشان می‌دهد که PGC-1α یک تنظیم کننده قدرتمند متابولیسم انرژی در شرایط سلامتی و بیماری است (۶، ۷).

به احتمال زیاد PGC-1α به شدت در اختلالاتی نظیر چاقی و دیابت دخالت دارد(۷). در واقع، PGC-1α با اتصال مستقیم با فاکتورهای رونویسی مانند Foxo1 بر تنظیم آنزیم گلوکونئوژنیک تأثیر می‌گذارد (۵). فعال سازی کامل رونویسی پروتئین PEPCK نیاز به فعال سازی HNF-α۴ توسط PGC-1α دارد (۳). چون ژن PEPCK از ژن‌های محرک فرآیند گلوکونئوژنز و به نوبه خود رهایی گلوکز از طریق گلوکونئوژنز کبدی هست، این فرآیند احتمالا بواسطه تغییر در سطوح انسولین نیز متاثر می‌شود. فعال سازی کامل رونویسی پروموتور PEPCK نیاز به فعال سازی همزمان HNF-4α توسط PGC-1α دارد (۸).

در سال‌های اخیر، در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی مختلف روی افراد دیابتی، تحقیقات زیادی صورت گرفته است. مطالعات نشان داده است که روش‌های مختلف تمرینی، تأثیر مثبتی بر حساسیت به انسولین، کنترل گلیسمی و سایر عوامل خطر مرتبط با دیابت نوع ۲ دارد (۹). به خوبی نشان داده شده است که تمرین ورزشی، حتی تمرین حاد، می‌تواند حساسیت به انسولین در عضله موش‌های چاق را بهبود بخشد (۱۰، ۱۱). ورزش هوازی باید یکی از ویژگی‌های کلیدی برنامه های تمرینی در دیابت نوع ۲ باشد. (۱۲). با این‌که اثربخشی و مقرون‌به‌صرفه بودن ورزش برای پیشگیری دیابت نوع ۲ به خوبی شناخته شده است، جزئیات اثرات ورزشی برای بیماران مبهم باقی مانده است (۱۳). در رابطه به مکانیزم‌های سلولی مولکولی برای افزایش برداشت گلوکز توسط انسولین با تمرین ورزشی می‌توان گفت ممکن است این کار تا حدودی به افزایش بیان و فعالیت پروتئین‌های کلیدی شناخته شده برای تنظیم متابولیسم گلوکز در عضلات و کبد مرتبط باشد (۱۴-۱۶). شواهد جمع آوری شده نشان داده است که PGC-1**α** در تنظیم دیابت نوع ۲ درگیر است. بنابراین درک بهتر از نقش PGC-1**α** ممکن است افق روشنی از استراتژی درمانی کارآمد را باز کند (۱۷). اهمیت فیزیولوژیک اختلال در تنظیم ژن‌های گلوکونئوژنز کبدی حاکی از آن است که بیان بیش از حد PEPCK در کبد باعث عدم تحمل گلوکز می‌شود، در مطالعه پاستیک[12]، افزایش بیان PEPCK در کبد منجر به هیپرگلیسمی ناشتا و مقاومت به انسولین محیطی شد. افزایش گلوکز

1. Phosphoenolpyruvate carboxykinase
2. Guanosine Nucleotide-binding Protein
3. cAMP response element binding protein
4. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
5. Hepatocyte nuclear factor 4α
6. forkhead box O1
7. Protein kinase B (PKB)
8. Brown adipose tissue
9. White adipose tissue
10. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-beta
11. PGC-1-related Coactivator
12. Postic

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

از طریق گلوکونئوژنز، یا از طریق بیان بیش از حد PEPCK، برای ایجاد مشکلات متابولیک مشاهده شده در دیابت نوع ۲ کافی است (۱۸).

مطابق با برون‌ده عملکردهای مختلف در تمرینات مختلف، مکانیسم‌های ملکولی و سازگاری‌ها هم متفاوت خواهد بود. هر یک از انواع تمرینات باعث فعال سازی یا مهار مسیرهای ویژه و زیرمجموعه‌های خاصی می‌شود. ورزش هوازی به صورت حاد، سیگنالینگ انسولین را بهبود بخشیده و با کاهش بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK باعث بهبود هیپرگلیسمی ناشتا شد (۱۶). در بررسی اثرات تمرین هوازی متوسط روی افراد مبتلا به دیابت نوع دو، روز بعد از تمرین، گروه با دیابت نوع ۲ دارای سطح انسولین ناشتای بالاتری نسبت به گروه کنترل بود (۱۹).

در مورد تأثیر فعالیت‌های بدنی مختلف بر افراد دیابتی مطالعات انجام شده در سطح سلولی و مولکولی کافی نیست. مطالعات معدودی در این زمینه در خارج از کشور اثر تمرین ورزشی را بر گلوکونئوژنز کبدی در افراد دیابتی و ژن های درگیر در آن به شکل مجزا مورد بررسی قرار داده‌اند و تاکنون مطالعه جامعی به ویژه در داخل کشور در این زمینه انجام نشده است. لذا شناسایی اثر تمرینات ورزشی بر گلوکونئوژنز کبدی در افراد دیابتی و ژن‌های درگیر در آن و نیز اطلاع از چگونگی تنظیم سلولی و مولکولی و راه‌های ارتباط آن‌ها برای فهم فرآیندهای متابولیکی متعدد در این خصوص، جهت پیدا کردن نقطه عطفی در کمک به شناسایی و ساخت دارو یا سایر موارد برای درمان یا کاهش دیابت و افزایش احتمالی طول عمر در بین همه افراد جامعه یک ضرورت انکارناپذیر به نظر می‌رسد. از این‌رو، با انجام تحقیق حاضر می‌توان انتظار داشت که ضمن پاسخ به برخی ابهامات موجود، گره کوچکی از ناشناخته‌های مسیرهای سیگنالینگ دیابت باز شده و پیشنهادات کاربردی متناسبی در راستای تأثیر ورزش بر کاهش عوارض دیابت ارائه داد. لذا در تحقیق حاضر تلاش خواهد شد تا تأثیر اعمال ۱۰ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK در کبد موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوسین مشخص شود.

مواد و روش کار

نوع مطالعه در تحقیق حاضر، مداخله‌ای تجربی است برای انجام مطالعه، تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن ۲۰±۲۲۰ گرم، از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله خریداری شد. تمامی موش‌های صحرایی مورد مطالعه از ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابهی برخوردار بودند به عبارتی، نمونه‌ها علاوه بر یکسان بودن از نظر سنی، در شروع پروتکل از نظر وزنی نیز همگن‌سازی شدند، جهت جلوگیری از استرس، تغییر شرایط فیزیولوژیکی و جهت سازگاری با محیط، القای دیابت و آشنایی با تمرین ورزشی در گروه تمرین، کلیه موش‌های صحرایی مورد مطالعه به مدت دو هفته در شرایط کنترل شده نور (چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) با دمای (۳±۲۲ سانتی گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ در حیوان‌خانه دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران نگهداری شدند. بدین منظور قفس‌هایی از جنس پلکسی‌گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی متر تهیه شد، تعداد سه سر موش صحرایی در هر قفس به گونه‌ای نگهداری شد که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند، همه نمونه‌ها از غذای یکسان به شکل پلت، خریداری شده از شرکت خوراک دام پارس استفاده کردند. همه اصول اخلاقی مطالعه، مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران (شماره مجوز: IR.SSRI.REC.۱۳۹۷.۳۵۱) رعایت شد. شمای کلی طرح تحقیق در جدول ۱ نشان داده شده است.

آزمودنی‌ها ابتدا دیابتی (نوع ۲) شدند، دیابت نوع ۲ به شیوه تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین (STZ) در گروه‌ها القاء شد. بطوری‌که پس از یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده گردید. ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول خنک تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با ۴/۵= PHنیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد (۲۰). ۷۲ ساعت پس از القای دیابت، برای اطمینان از دیابتی شدن موش‌های صحرایی، قطره‌ای از خون وریدی دمی از موش‌های صحرایی گرفته شد و میزان گلوکز خون ناشتا توسط دستگاه گلوکومتر (Indianapolis IN Boehringer Mannheim) اندازه‌گیری و قند خون بالای ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد(۲۱، ۲۲).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

جدول (۱): شمای کلی طرح تحقیق

مراحل	سازگاری با محیط	ناشتایی	تزریق NA110mg/kg	تزریق STZ60mg/kg	انجام تست تائید دیابت	آشنا سازی با نوارگردان	اعمال پروتکل تمرینی	تشریح و استخراج بافت
مدت	۱ هفته	۱ شب		۱۵ دقیقه پس از تزریق NA	۷۲ ساعت	۵ روز	۱۰ هفته	۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین
کنترل دیابتی	×	×	×	×	×	–	–	×
دیابتی هوازی	×	×	×	×	×	×	×	×

در ادامه آزمودنی‌ها به شیوه تصادفی در قالب دو گروه کنترل دیابتی (CD) (n)=۹) به عنوان مرجع گروه تمرین ورزشی در روش RT-PCR، که در هیچ برنامه ورزشی شرکت نکردند) و دیابتی هوازی (AD) (n)=۹) به عنوان گروه با تمرین ورزشی) قرار گرفتند. در مرحله آشناسازی با پروتکل ورزشی، در روز اولِ آشنایی با تمرین، موش‌های صحرایی با سرعت بسیار پایین و یکنواخت (سرعت زیر ۱۰ متر بر دقیقه) شروع به تمرین کردند تا به نوع تمرین عادت کنند. یک هفته بعد از آشنایی، تمرین اصلی آغاز شد. گروه دیابتی هوازی از هفته دوازدهم در یک دوره تمرین هوازی، برای پنج روز در هفته (یکشنبه، دوشنبه، سه‌شنبه، پنج‌شنبه و جمعه) و به مدت ۱۰ هفته شرکت کردند. برنامه تمرینی برای مدت ۱۰ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۶ الی ۲۶ متر بر دقیقه) و زمان (۱۵ الی ۵۰ دقیقه) در قالب دویدن روی نوارگردان طبق الگوی جدول ۲ انجام گرفت (۲۳). جهت گرم کردن قبل از تمرینات و سرد کردن بعد از تمرینات، از راه رفتن روی نوارگردان برای موش‌های صحرایی (به مدت ۳ دقیقه و با سرعت ۱۰-۱۲ متر بر دقیقه)، استفاده شد.

جدول (۲): پروتکل تمرینات هوازی برحسب سرعت و زمان در ۱۰ هفته در آزمودنی‌ها.

جلسات تمرین (هفته)	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نهم	دهم
سرعت (m/min)	۱۶	۱۸	۲۰	۲۰	۲۲	۲۲	۲۴	۲۴	۲۶	۲۶
زمان دویدن (min)	۱۵	۲۰	۳۰	۳۰	۴۰	۴۰	۴۵	۴۵	۵۰	۵۰
شیب	صفر									

لازم به ذکر است در طی جلسات آشنایی و تمرینات در گروه‌های تجربی با افت آزمودنی ها مواجه شدیم (تعداد ۲ سر در گروه دیابتی هوازی و ۱ سر در گروه کنترل دیابتی) و تصمیم گرفتیم گروه‌های ۷ تایی را به عنوان حجم نمونه نهایی را برای انجام پروتکل در نظر بگیریم، لذا تعداد ۱۴ موش در پایان دوره پژوهش مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس، همه آزمودنی‌ها در هر دو گروه، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین (پس از یک شب ناشتایی حدود ۱۰ تا ۱۲ ساعت)، بیهوش، کشته و جراحی شدند. ابتدا آزمودنی‌ها به‌واسطه تزریق درون صفاقی کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش و به دنبال آن نمونه‌گیری خون از قلب و استخراج بافت انجام گرفت، بطوری‌که قفسه سینه حیوان شکافته شده و نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت کبد موش‌های صحرایی برداشته شده و برای بررسی mRNA پروتئین‌های PGC-1α و PEPCK از روش RT-PCR، پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™[1] با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردید و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد.

غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران

[1]. RNA Stabilization reagent 50 mL

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

اندازه‌گیری شد. میزان انسولین سرم از روش الایزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت آلمان اندازه گیری شد (۲۴). برای ارزیابی مقاومت به انسولین، غلظت گلوکز و انسولین ناشتای پلاسمایی بر اساس فرمول مربوطه مورد استفاده قرار گرفت (۲۵).

۲۲/۵/انسولین ناشتا (mU/l)× گلوکز ناشتا (mmol/l)= HOMA-IR

RNA توسط کیت (Rneasy protect mini kit) از شرکت سازنده آلمانی QIAGEN از سلول‌های کبدی مطابق با دستورالعمل شرکت، استخراج شد. پس از استخراج RNA، برای اطمینان از کافی بودن غلظت RNA در تهیه cDNA، OD آن توسط دستگاه نانودراپ چک شد. تعیین mRNA PGC-1α و mRNA PEPCK توسط RT-Real time PCR به وسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت ژاپنی تاکارا (SYBR-green Real Time RT-PCR, TAKARA) مطابق با دستور العمل شرکت انجام گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار صورت گرفت. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان ژن‌های مورد مطالعه استفاده گردید. جدول شماره ۳ الگوی توالی پرایمرها را نمایش می‌دهد. جهت کمی‌سازی بیان mRNA ژن‌ها و آنالیز داده‌ها از ΔΔCT استفاده شد.

جدول (۳): الگوی پرایمرهای PGC-1α و PEPCK و ژن کنترل (RNA Polymrasell) در مطالعه

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
PGC-1α	For: GCACAACTCAGCAAGTCCTC Rev: CGTTTTGGAATTGACTGACTGAC	159 bp	60	NM_001191052.1
PEPCK	For: TGCCCCAGGAAGTGAGGAAG Rev: CAGTGAGAGCCAGCCAACAG	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

پس از توصیف، تنظیم و طبقه‌بندی داده‌های خام، در قسمت تجزیه و تحلیل استنباطی، جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده گردید و مقایسه میانگین‌های شاخص‌های مورد نظر، با استفاده از آزمون تی مستقل صورت گرفت. داده‌های حاصل از تحقیق در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

مقادیر مربوط به گلوکز ناشتا، انسولین سرمی و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) آزمودنی‌ها پس از ۱۰ جلسه تمرین هوازی در دو گروه کنترل دیابتی و دیابتی هوازی در جدول ۴ ارائه شده است.

جدول (۱): تغییرات شاخص‌های خون در آزمودنی‌ها، متعاقب ۱۰ هفته تمرین هوازی به همراه انحراف معیار ± میانگین

شاخص‌ها	گروه کنترل دیابتی (n=۷)	گروه دیابتی هوازی (n=۷)	Sig (p value)
انسولین (µIU/ml)	۴/۳۱ ± ۰/۴۴	۵/۵۴ ± ۰/۴۵	۰/۰۰۱>
گلوکز (mg/dL)	۳۲۶ ± ۱۴	۲۳۵ ± ۱۸	۰/۰۰۱>
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۳/۴۸ ± ۰/۴۴	۳/۲۲ ± ۰/۳۹	۰/۲۶۶

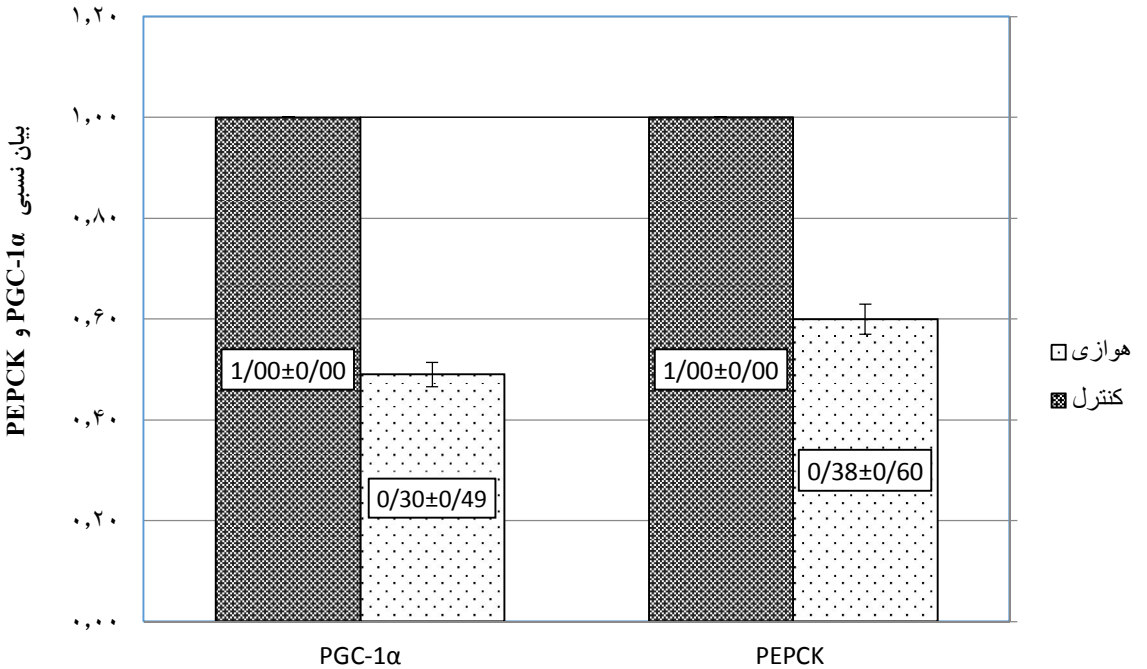
سطح معنی‌داری، ۰/۰۵ می‌باشد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

میزان گلوکز خون در گروه دیابتی هوازی ۲۳۵ (mg/dL) و در کنترل دیابتی ۳۲۶ (mg/dL) گزارش شد که در گروه دیابتی هوازی، حدود ۲۷،۹ درصد کمتر از گروه کنترل بود و نتایج آزمون تی مستقل نشان داد تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود دارد (P<۰/۰۰۰۱) (جدول ۴). همچنین میزان انسولین خون در گروه دیابتی هوازی ۵/۵۴ (μIU/ml) و در گروه کنترل دیابتی ۴/۳۱ (μIU/ml) گزارش شد، که بر پایه آزمون تی مستقل، ۱۰ جلسه تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار سطح انسولین سرمی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شد (P<۰/۰۰۰۱). در گروه دیابتی هوازی حدود ۲۸،۵ درصد بیشتر از گروه کنترل بود (جدول ۴). میزان مقاومت به انسولین در گروه دیابتی هوازی ۳/۲۲ و در کنترل دیابتی ۳/۴۸ گزارش شد که در گروه دیابتی هوازی، حدود ۷،۴ درصد کمتر از گروه کنترل بود ولی بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، این کاهش در گروه دیابتی هوازی نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود (P = ۰/۲۶۶) (جدول ۴).

مقادیر مربوط به بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK آزمودنی‌ها پس از ۱۰ جلسه تمرین هوازی در دو گروه کنترل دیابتی و دیابتی هوازی در نمودار ۱ ارائه شده است. سطح معنی‌داری، ۰/۰۵ می‌باشد.

بر پایه آزمون تی مستقل، تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار سطح نسبی بیان ژن PGC-1α در موش‌های صحرایی گروه دیابتی هوازی نسبت به گروه کنترل شد (P = ۰/۰۰۳) (نمودار ۱)، همچنین متعاقب ۱۰ هفته تمرین هوازی سطح نسبی بیان ژن PEPCK در آزمودنی‌های گروه دیابتی هوازی نسبت به گروه کنترل به میزان معنی‌داری کاهش یافت (P = ۰/۰۲۳) (نمودار ۱).



نمودار (۱): سطوح نسبی بیان PGC-1α و PEPCK در گروه دیابتی هوازی نسبت به گروه کنترل دیابتی متعاقب ۱۰ هفته تمرین هوازی

(تغییرات به صورت نسبی، نسبت به گروه کنترل دیابتی و بدون واحد می‌باشد.)

بحث و نتیجه‌گیری

ورزش معمولا یکی از اولین استراتژی‌های کنترلی است که برای بیماران تازه تشخیص داده شده با دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود (۱۳). هر چند مطالعات بیشتری برای ارزیابی اثر نسبی ورزش و جزئیات آن در این خصوص ضروری است (۱۲). اولین یافته مطالعه حاضر بیانگر این بود که ۱۰ هفته تمرین هوازی در موش‌های صحرایی نر دیابتی باعث کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا و افزایش معنی‌دار میزان انسولین سرم موش‌های صحرایی دیابتی شد، میزان کاهش گلوکز و افزایش انسولین پلاسما در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۲۷/۹ درصد و ۲۸/۵ درصد بود. همچنین ۱۰ هفته تمرین هوازی در موش‌های صحرایی نر دیابتی باعث کاهش ۷،۴ درصدی میزان مقاومت به انسولین در گروه دیابتی هوازی نسبت به گروه

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

کنترل شد که این کاهش معنی‌دار نبود. تحقیقات متعددی هم کاهش گلوکز خون و مقاومت به انسولین و همچنین افزایش انسولین خون در بیماران مبتلا به دیابت را با مداخله تمرین ورزشی تایید نموده است (۱۲، ۲۰، ۲۳، ۲۶-۲۹). سوری و همکارانش در سال ۲۰۱۷ در بررسی‌هایی که روی موش‌های صحرایی دیابتی انجام دادند نشان دادند تمرین استقامتی شدید به مدت ۱۰ هفته روی تریدمیل، باعث بهبود معنی‌داری در گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین شد و همچنین نشان دادند تمرینات استقامتی پر شدت در کاهش مقدار گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین، در مقایسه با تمرین مقاومتی، موثرتر هستند (۲۳). رشیدی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ در مطالعه‌ای روی موش‌های صحرایی دیابتی که با نیکوتین آمید و stz دیابتی شده بودند تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی به صورت دویدن روی تریدمیل را روی موش‌های صحرایی دیابتی بررسی کردند و گزارش کردند برنامه تمرینی به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا در گروه دیابتی هوازی نسبت به گروه دیابتی کنترل منجر شد و سطوح انسولین سرم در گروه دیابتی هوازی بالاتر از گروه دیابتی کنترل بود اما این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (۲۰). آلاجا[2] و همکارانش در تحقیقی که در سال ۲۰۱۷ با عنوان اثرات فرکانس‌های ورزشی هوازی مختلف بر روی موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ ناشی از استرپتوزوتوسین-نیکوتین آمید انجام دادند. موش‌های صحرایی دیابتی به طور تصادفی به گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی با ورزش کوتاه مدت (۱۰×۳ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته) و دیابتی با ورزش مداوم (۳۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته) تقسیم شدند. پس از ۶ هفته تمرین شنا (درمجموع ۱۵۰ دقیقه در هفته) کاهش معنی‌داری در میزان قند خون و افزایش در میزان انسولین خون در هر دو گروه مشاهده کردند (۳۰). همسو با مطالعه حاضر، اغلب بررسی‌های ذکر شده افزایش معنی‌داری را در سطوح انسولین پلاسما و کاهش معنی‌داری را در سطوح گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین گزارش کرده‌اند. ولی در برخی تحقیقات افزایش سطح انسولین سرمی معنی‌دار نبود یا کاهش مقاومت به انسولین مثل مطالعه حاضر معنی‌دار نبود و این اختلاف ممکن است با نمونه‌های متفاوت اندازه‌گیری و همچنین نحوه دیابتی کردن آزمودنی‌ها (تزریق STZ به تنهایی یا با مصرف غذای پر چرب در برابر نیکوتین‌آمید به همراه تزریق STZ)، شرایط تمرینی، شدت و مدت‌زمان تمرین توجیه شود.

جذب کم گلوکز در کبد و تولید بیش از اندازه گلوکز کبدی، مسئول بخشی از هیپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ هستند، خصوصاً تحقیقات نشان داده است که PGC-1α نقش مهمی در شبکه نظارتی متابولیسم گلوکز در کبد ایفا می‌کند (۳). PGC-1a، به عنوان یک فعال‌کننده رونویسی، در تعدادی از فرآیندهای بیولوژیکی نقش دارد و همچنین با هماهنگ کردن بیان PEPCK، فروکتوز-۱،۶ بیسفسفاتاز و G6Pase باعث تحریک گلوکونئوژنز کبدی می‌شود (۳۱). یافته اصلی و برجسته مطالعه حاضر کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK در کبد موش‌های صحرایی دیابتی نسبت به گروه کنترل، بعد از ۱۰ هفته تمرین هوازی بود، که حاکی از حساس بودن این شاخص‌ها نسبت به تمرین هوازی در موش‌های صحرایی دیابتی است. جدای از سایر عوامل موثر، کاهش گلوکز موش‌های صحرایی دیابتی در پاسخ به تمرینات هوازی در مطالعه حاضر را شاید بتوان به نوعی با کاهش بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK در بافت کبد نسبت داد، چراکه مشاهده شد با کاهش بیان نسبی PGC-1α و PEPCK در پاسخ به تمرینات هوازی نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند میزان انسولین سرمی افزایش یافت. در همین راستا برخی مطالعات دیگر نیز بیان داشته‌اند سطوح بالاتر آمادگی جسمانی به‌واسطه تمرینات ورزشی و مستقل از عملکرد انسولین، تأثیر عمده‌ای در بهبود و کنترل گلیسیمیک دارند (۳۲، ۳۳).

مطالعات وو[3] در سال ۲۰۱۶ در یک مقاله مروری نشان داد که PGC-1α یک سنسور پائین دست از سیگنال‌های متابولیک، هورمونی و التهابی است که مسئول تعادل گلوکونئوژنز کبدی نیز، است (۳). در شرایط دیابت، افزایش بیان PGC-1αدر کبد حیوانات بعد از تغذیه مهم است و به‌طور نامناسب باعث ایجاد آنزیم‌های گلوکونئوژنیک و افزایش سطح قند خون می‌شود، یافته‌ای که نشان‌دهنده دخالت احتمالی این عامل در افزایش تولید گلوکز کبدی در حالت دیابتی است (۸). یافته‌های هرزاگ[4] در سال ۲۰۰۶ نشان داد که ERRα[5] مانع بیان ژن PEPCK، حداقل تا حدی با محدود کردن تعامل PGC-1α با پروموتر PEPCK است. علاوه بر این، اثر سرکوبگر ERRα برای ژن‌های گلوکونئوژنیک مشخص است، در حالی که ژن‌های دخیل در عملکرد تنفسی میتوکندری توسط ERRαکبدی فعال می‌شوند. مزایای بالقوه نقش ERRα در کاهش تولید گلوکز کبدی در حالی است که افزایش ظرفیت اکسیداتیو مورد بحث قرار می‌گیرد (۳۴). اهمیت فیزیولوژیک اختلال در تنظیم ژن‌های گلوکونئوژنز کبدی حاکی از آن است که بیان بیش از حد PEPCK در کبد باعث عدم تحمل گلوکز می‌شود، پاستیک و همکارانش در تحقیقی که در سال ۲۰۰۴ روی موش‌های تغییر یافته

[2]. Alaca

[3]. Wu

[4]. Herzog

[5]. estrogen-related receptor α

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

ژنتیکی انجام دادند نشان دادند که افزایش بیان PEPCK در کبد منجر به هیپرگلیسمی ناشتا و مقاومت به انسولین محیطی شد. افزایش شار از طریق گلوکونئوژنز، یا از طریق بیان بیش از حد PEPCK، برای خلاصه کردن نقایص متابولیک مشاهده شده در دیابت نوع ۲ کافی است (۱۸). راپل[6] و همکارانش در بررسی‌هایی که در سال ۲۰۰۹ روی موش‌های صحرایی چاق صورت دادند، بیان PGC-1αو ارتباط PGC-1α/Foxo1 در کبد موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی پس از ورزش حاد را بررسی کردند. موش‌های صحرایی ویستار در دو دوره ۳ ساعته با یک دوره استراحت ۴۵ دقیقه‌ای شنا کردند. هشت ساعت پس از پروتکل تمرین حاد، موش‌ها به تست تحمل انسولین و تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی و مولکولی برده شدند. نتایج نشان داد که ورزش حاد، سیگنالینگ انسولین را بهبود بخشیده و باعث افزایش فسفوریلاسیون Akt تحریک شده با انسولین و کاهش بیان PGC-1α و تعامل PGC-1α/Foxo1 در کبد موش‌های صحرایی چاق ناشی از رژیم غذایی می‌شود. این پدیده‌ها با کاهش بیان ژن‌های گلوکونئوژنز، مانند PEPCK و G6Pase همراه بود. ورزش حاد باعث کاهش بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK در کبد موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی شد استراتژی‌های خاص کبدی نشان می‌دهد زمانی که PGC-1α فعال می‌شود، تولید گلوکز کبدی را به عنوان یک عامل بالقوه برای توسعه دیابت مرتبط با چاقی سوق می‌دهد. بنابراین، این نتایج بینش جدیدی را در مورد مکانیزمی که ورزش می تواند هیپرگلیسمی ناشتا را بهبود بخشد ارائه می‌دهد (۹). در این مطالعه که اثر یک دوره تمرین هوازی را روی ژن‌های گلوکونئوژنز در موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار داد، هم‌راستا با مطالعه راپل که اثر یک جلسه ورزش هوازی حاد را روی ژن‌های گلوکونئوژنز موش‌های صحرایی چاق ارزیابی کرده بود، نشان می‌دهد ورزش از طریق کاهش بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK باعث کاهش هیپرگلیسیمی ناشتا و بهبود انسولین خون شد و نشان‌دهنده یک مسیر سیگنالینگ مهم است که می‌تواند سنتز گلوکز را در کبد کنترل کند. به نظر می‌رسد که ورزش با فسفوریلاسیون Akt، باعث کاهش PGC-1αو متعاقباً کاهش PEPCK می‌شود و نقش مهمی در سرکوب گلوکونئوژنز کبدی ایفا می‌کند. یادگاری و همکارانش در سال ۲۰۱۸ در تحقیقی روی موش‌های صحرایی دیابتی، تأثیر ۱۲ هفته تمرین HIIT را بر میزان بیان ژن **HNF-4α** کبدی بررسی کردند و نشان دادند ۱۲ هفته تمرین HIIT موجب کاهش معنی‌دار میزان قند خون ناشتا و افزایش قابل ملاحظه انسولین و همچنین کاهش بیان ژن **HNF-4α** در موش‌های صحرایی گروه HIIT نسبت به گروه کنترل شد (۳۵)، همانطور که در تحقیقات قبلی ذکر شد دیدیم **PGC-1α** می‌تواند از طریق **HNF-4α** و FOKO1 رونویسی آنزیم‌های گلوکونئوژنزی نظیر PEPCK و G6Pase را کنترل کند، پس کاهش **HNF-4α** می‌تواند باعث کاهش PEPCK شده و از این طریق با کاهش گلوکونئوژنز کبدی موجب بهبود کنترل قند خون در موش‌های صحرایی دیابتی شود هر چند تحقیق حاضر تأثیر تمرینات هوازی را روی گلوکونئوژنز موش‌های صحرایی دیابتی بررسی کرده و یادگاری تأثیر تمرین HIIT را روی گلوکونئوژنز موش‌های صحرایی دیابتی مطالعه کرده است و لیکن نتایج به‌دست آمده می‌تواند در راستای هم و مکمل هم باشد.

تمرین ورزشی علاوه بر اینکه می‌تواند از طریق کاهش گلوکونئوژنز به‌واسطه کاهش بیان PGC-1αو متعاقباً کاهش PEPCK باعث بهبود گلیسمی شود، همین‌طور می‌تواند باعث افزایش اثر انسولین از طریق اثرات کوتاه مدت و عمدتاً از طریق انتقال گلوکز مستقل از انسولین، شود (۳۶، ۳۷). همچنین تحقیقات قبلی نشانگر این مسئله است که در تمرینات هوازی با شدت متوسط، برداشت گلوکز محیطی بیش از گلوکز تولیدی کبد است و این مسئله منجر به کاهش گلوکز خون می‌شود (۳۸-۴۰)، در این مطالعه هم بر اساس نتایج حاصل از بیان ژنی در پایان دوره تمرین در گروه دیابتی هوازی نسبت به گروه دیابتی کنترل، نشان داده شد که کاهش گلوکونئوژنز در کنار نتایج سایر تحقیقاتی که ذکر شد می‌تواند یکی از دلایل کاهش گلوکز خون در گروه تمرین هوازی باشد. در جمع‌بندی مطالب در خصوص اثرات مفید تمرین ورزشی هوازی بر دیابت می‌توان گفت ورزش می‌تواند بر متابولیسم گلوکز در افراد دیابتی به‌وسیله دو مکانیزم مجزا اثر داشته باشد: یکی افزایش ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری در بافت‌های محیطی و کبد و دومی سرکوب تولید گلوکز کبدی است. سرکوب تولید گلوکز کبدی به طور موثر دیابت را بهبود می‌بخشد و می‌تواند برای درمان آن مورد سوء استفاده قرار گیرد، به نوعی می‌توان گفت هدف قرار دادن اجزای موجود در مسیر گلوکونئوژنیک می‌تواند هیپرگلیسمی را بهبود بخشد (۴۱). اگرچه مزایای متابولیسم ورزشی قابل‌توجه است، ولی اثرات آن کوتاه مدت است و در عرض ۴۸ تا ۹۶ ساعت شروع به از بین رفتن می‌کند. بنابراین، برنامه ورزشی مناسب برای حفظ محیط متابولیک برنامه‌ای است که می‌تواند از طریق تمرین منظم حاصل شود (۱۳، ۴۲). عضله اسکلتی یک غرقاب برای گلوکز است، بنابراین بزرگسالانی که شیوه زندگی فعال دارند، می‌توانند خطر ابتلا به اختلال تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ را کاهش دهند. شواهد کافی وجود دارد که ورزش هوازی یک

[6]. Ropelle

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

روش ورزشی مناسب برای کنترل و جلوگیری از دیابت نوع ۲ است (۱۳). در خصوص تعمیم‌پذیری نتایج مطالعه، استفاده از تمرینات هوازی در بررسی اثربخشی و بهبود گلوکونئوژنز در موش‌های صحرایی دیابتی پیشنهاد می‌شود.

در تحقیق حاضر به علت محدودیت مالی و زمانی، فقط از یک نوع تمرین (تمرین هوازی پنج روز در هفته، به مدت ۵۰-۱۵ دقیقه و سرعت ۲۶-۱۶ متر/دقیقه) استفاده شده است که می‌تواند از محدودیت‌های این مطالعه باشد. همچنین دیگر محدودیت مطالعه حاضر، کمبود یا عدم وجود تحقیقات کافی در بخش بیان ژن در این زمینه است که، مقایسه نتایج را برای محقق دشوار ساخت، با این حال به نظر می‌رسد با این تحقیق بتوان قسمتی از فضای خالی اطلاعاتی را در این خصوص تا حدی پر نمود. در کل می‌توان گفت تمرین هوازی با تنظیم منفی مقادیر بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK توانسته است باعث بهبود مقادیر گلوکز و انسولین خون شود. لذا می‌توانند در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های دیابتی دخیل باشند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۱۰ هفته تمرین هوازی، می‌تواند موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های PGC-1α و PEPCK در کبد موش‌های صحرایی دیابتی شود، بنابراین به نظر می‌رسد تمرین هوازی می‌تواند از طریق مسیر سیگنالینگ PGC-1α/PEPCK باعث بهبود بیماران دیابتی شود. با توجه به نتایج این تحقیق که نشانگر کاهش گلوکز ناشتا و افزایش انسولین سرمی بود می‌توان بیان کرد که تمرین هوازی ممکن است به عنوان یک درمان غیر دارویی برای بهبود دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد. نتایج به دست آمده آگاهی ما را در مورد سازو کارهای ناشی از گلوکز حاصل از گلوکونئوژنز کبدی در دیابت و تمرین هوازی افزایش می‌دهد و این مطلب را بیان می‌سازد که PGC-1α و مسیر مرتبط با آن PGC-1α/PEPCK یک هدف درمانی احتمالی برای کاهش گلوکز خون در دیابت نوع ۲ می‌باشد. با این حال با توجه به تحقیقات و بررسی‌های اندک در حوزه PGC-1α، دیابت و تمرین ورزشی و به دلیل محدود بودن مطالعه حاضر در این حوزه، برای روشن شدن سایر ساز و کارهای درگیر، لزوم مطالعات آزمایشگاهی و میدانی بیشتر را گوشزد می‌کند. علاوه بر این، تحقیقات پایه، احتمالاً می‌تواند پازل‌های چیده نشده مولکولی را که به دیابت در بافت‌های هدف انسولین کمک می‌کند، شناسایی کند و به عمیق‌تر شدن درک ما از ارتباط مکانیکی بین ورزش و مدیریت دیابت بیانجامد. مطالعاتی که در آینده برای شناسایی مکانیزم‌های درگیر در انواع ورزش‌هایی که باعث بهبود حساسیت به انسولین می‌شود، صورت خواهد گرفت، ممکن است راهکارهای جدیدی برای بهبود وضعیت گلوکز در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را نشان دهد، لذا تحقیقات بیشتری برای تعیین نقش دقیق مسیر PGC-1α در دیابت نوع ۲ مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر، مستخرج از رساله‌ی دکترای فیزیولوژی ورزشی به کد شناسایی ۱۴۱۲۱۴۰۷۹۷۱۰۰۹ مصوب گروه فیزیولوژی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب می‌باشد، لذا بدین وسیله از مسئولین و اساتید محترم دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد تهران جنوب خصوصاً گروه فیزیولوژی و همچنین تمامی افرادی که زمینه انجام تحقیق حاضر را فراهم نمودند، تقدیر و تشکر می‌کنم.

References:

1. Yang F, Stewart M, Ye J, DeMets D. Type 2 diabetes mellitus development programs in the new regulatory environment with cardiovascular safety requirements J Diabet Metab Synd Ob 2015;8:315.
2. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes care 2010;33(12):e147-e67.
3. Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, Duan H. PGC-1α, glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol 2016;229(3):R99-R115.
4. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. Cell 1998;92(6):829-39.
5. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α (PGC-1α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. Endocr Rev 2003;24(1):78-90.
6. Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. J Clin Inves 2006;116(3):615-22.
7. Liang H, Ward WF. PGC-1α: a key regulator of energy metabolism. Adv Physiol Educ 2006;30(4):145-51.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

8. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. Nature 2001;413(6852):131.
9. Ropelle ER, Pauli JR, Cintra DE, Frederico MJ, De Pinho RA, Velloso LA, et al. Acute exercise modulates the Foxo1/PGC-1α pathway in the liver of diet-induced obesity rats. J Physiol 2009;587(9):2069-76.
10. Betts JJ, Sherman WM, Reed MJ, Gao JP. Duration of improved muscle glucose uptake after acute exercise in obese Zucker rats. Obes Res 1993;1(4):295-302.
11. Bruce CR, Lee JS, Hawley JA. Postexercise muscle glycogen resynthesis in obese insulin-resistant Zucker rats. J Appl Physiol 2001;91(4):1512-9.
12. Sabag A, Way KL, Keating SE, Sultana RN, O'Connor HT, Baker MK, et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2017;43(3):195–210.
13. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. Clev Clin J Med 2017;84(7 Suppl 1):S15.
14. Aoi W, Ichiishi E, Sakamoto N, Tsujimoto A, Tokuda H, Yoshikawa T. Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. Life Sci 2004;75(26):3117-28.
15. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, Galuska D, Krook A, et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. PNAS USA 2000;97(1):38-43.
16. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, De Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. J Physiol 2006;577(3):997-1007.
17. Corona JC, Duchen MR. PPARγ and PGC-1α as therapeutic targets in Parkinson's. Neurochem Res 2015;40(2):308-16.
18. Postic C, Dentin R, Girard J. Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. Diabetes Metab 2004;30(5):398-408.
19. Baynard T, Franklin RM, Goulopoulou S, Carhart Jr R, Kanaley JA. Effect of a single vs multiple bouts of exercise on glucose control in women with type 2 diabetes. Metabolism 2005;54(8):989-94.
20. Rashidi M, Soori R, Choobineh S, Ravasi AA, Baesi K. The effect of an aerobic exercise on mtnr1b gene expression, insulin and glucose levels in pancreas of induced diabetic rat with streptozotocin-nicotinamide. Knowledge Health 2016; 11(3): 40-8.
21. De Bem GF, Da Costa CA, Cordeiro VdSC, Santos IB, de Carvalho LCRM, de Andrade Soares R, et al. Euterpe oleracea Mart. (açaí) seed extract associated with exercise training reduces hepatic steatosis in type 2 diabetic male rats. J Nutr Biochem 2018;52:70-81.
22. Gundala NK, Naidu VG, Das UN. Amelioration of streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats by arachidonic acid. Biochem Biophys Res Commun 2018;496(1):105-13.
23. Soori R, Sohrabi F, Choobineh S, Ravasi A, Baesi K, Abbasian S. The Effect of 12-Week Aerobic Training on Protein Tyrosine Phosphatase 1B Gene Expression and Insulin Resistance in Diabetic Rats. J Arak Uni Med Sci 2017; 11(116): 57-67.
24. Nazem F, Farhangi N, Neshat-Gharamaleki M. Beneficial effects of endurance exercise with Rosmarinus officinalis labiatae leaves extract on blood antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. Can J Diabetes 2015;39(3):229-34.
25. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

concentrations in man. Diabetologia 1985;28(7):412-9.

26. Cocks M, Shaw CS, Shepherd SO, Fisher JP, Ranasinghe A, Barker TA, et al. Sprint interval and moderate-intensity continuous training have equal benefits on aerobic capacity, insulin sensitivity, muscle capillarisation and endothelial eNOS/NAD (P) Hoxidase protein ratio in obese men. J Physiol 2016;594(8):2307-21.
27. Matin Homaee H, Piri M. The effect of eight weeks of aerobic training on the expression of mir-126 and capillary density in the cardiac tissue of diabetic male rats. Iran J Diabetes Metab 2016;15(6):339-50.
28. Nojima H, Yoneda M, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Sekikawa K, et al. Association between aerobic capacity and the improvement in glycemic control after the exercise training in type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr 2017;9(1):63.
29. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, Durheim MT, Huffman KM, Houmard JA, et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic β-cell function. Diabetes care 2009;32(10):1807-11.
30. Alaca N, Uslu S, Gulec Suyen G, Ince U, Serteser M, Kurtel H. Effects of different aerobic exercise frequencies on streptozotocin–nicotinamide-induced type 2 diabetic rats: Continuous versus short bouts and weekend warrior exercises. J Diabetes 2018;10(1):73-84.
31. Kalhan SC, Ghosh A. Dietary iron, circadian clock, and hepatic gluconeogenesis. J Diabetes 2015;64(4):1091-3.
32. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. Diabetes care 2004;27(1):83-8.
33. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2000;132(8):605-11.
34. Herzog B, Cardenas J, Hall RK, Villena JA, Budge PJ, Giguère V, et al. Estrogen-related receptor α is a repressor of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription. J Biol Chem 2006;281(1):99-106.
35. Yadegari E, Banaeifar AA, Azarbayjani MA, Arshadi S. The Effects of High Intensity Interval Training on HNF-4 α Gene Expression in Liver Tissue of Type 2 Diabetic Male Wistar Rats IJDO 2018;10(4).
36. Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL, Stout MB, Failla ML, Belury MA, et al. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(3):771-8.
37. Kirwan JP, Solomon TP, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297(1):E151-E6.
38. Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. J Clin Endocrinal Metab 2004;89(2):688-94.
39. Arora E, Shenoy S, Sandhu J. Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. Indian J Med Res 2009;129(5):515.
40. Stewart K. Exercise training: can it improve cardiovascular health in patients with type 2 diabetes? Br J Sports Med 2004;38(3):250-2.
41. Sharabi K, Lin H, Tavares CD, Dominy JE, Camporez JP, Perry RJ, et al. Selective chemical inhibition of PGC-1α gluconeogenic activity ameliorates type 2 diabetes. Cell 2017;169(1):148-60. e15.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

42. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Metab 2016;40(4):253-71.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]

Original Article

EFFECT OF AEROBIC TRAINING ON EXPRESSION OF PGC-1A & PEPCK GENES IN HEPATOCYTE OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC MALE RATS

*Ghahramani Dereshki M[1], Banaeifar A[2] *, Arshadi S[3], Soheily Sh[4]*

Received: 09 Sep, 2019; Accepted: 27 Nov, 2019

Abstract

Background & Aims: Recently, molecular cell studies about the effect of physical exercises on diabetics have attracted the attention of many researchers. The purpose of this study is to investigate the effect of 10 weeks aerobic training on the expression of PGC-1a and PEPCK genes in hepatocyte of nicotinamide-Streptozotocin-induced diabetic male rats.

Materials & Methods: In this experimental study, 18 diabetic male Wistar rats (mean weight, 220±20 g) were divided into two groups of control diabetic and aerobic diabetic (training: 5 times in week/10 weeks/for 15-50 minutes at a speed of 16-26 m/min, with a gradual increase in speed). Subjects were diabetic with nicotinamide-streptozotocin. 48 hours after the last training session, liver tissue samples were taken after an overnight fast. Glucose oxidase was used to measure fasting glucose and ELISA was used to measure serum insulin. Also, OMA-IR was measured. PGC-1a and PEPCK gene expression in hepatocyte was measured through Real-Time PCR. The obtained data were compared using an independent t-test. The significance level was considered to be $p<0.05$.

Results: Independent t-test showed that the 10 weeks aerobic training significantly decreased the expression of PGC-1a ($p=0.003$) and PEPCK ($p=0.023$) liver tissue in the exercise group compared to the control group. Also, aerobic training reduced HOMA-IR in the exercise group compared to the control group.

Conclusion: The results of this study indicate that aerobic training in diabetic conditions can reduce PGC-1a and suppress PEPCK as a non-drug treatment, and improve glycemic profile.

Keywords: Interval exercise, PGC-1a, PEPCK, diabetes, Aerobic exercise

Address: Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.
Tel: +989122251779
Email: alibanaeifar@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2020: 30(10): 803 ISSN: 1027-3727

[1] *Ph.D. student, Department of Exercise Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[2] *Assistant Prof, Department of Exercise Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (Corresponding Author)*
[3] *Associate Prof, Department of Exercise Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[4] *Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-10-04]