

## اثر سدیم بوتیرات و ورزش هوازی با تردمیل، به تنهایی یا به صورت توأم، بر وزن بدن و پارامترهای گلیسمی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با رژیم پرچرب-استرپتوزوتوسین

زینب سرلک<sup>۱</sup>، اکرم عیدی<sup>۲</sup>، وجیهه قربانزاده\*<sup>۳</sup>، مهرانوش مقدسی<sup>۴</sup>، پژمان مرتضوی<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۲/۰۲ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۶/۰۱

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** دیابت نوع دو یک اختلال متابولیک رایج است که جمعیت زیادی در سراسر دنیا درگیر آن هستند. هدف از این مطالعه یافتن اثربخشی سدیم بوتیرات (NaB) و ورزش تردمیل بر روی وزن بدن و پارامترهای گلیسمی در مدل تجربی دیابت نوع ۲ بود. **مواد روش‌ها:** ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۵ گروه کنترل، دیابت، دیابت+سدیم بوتیرات، دیابت+ورزش و دیابت+سدیم بوتیرات+ورزش تقسیم شدند. دیابت نوع ۲ از طریق ۴ هفته رژیم پرچرب و سپس تزریق استرپتوزوتوسین به آن‌ها القا شد. حیوانات دیابتی با NaB (۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به صورت روزانه) و ورزش تردمیل (۵ روز در هفته) به مدت ۶ هفته مورد درمان قرار گرفتند. وزن بدن و پارامترهای گلیسمی مانند قند خون ناشتا، تحمل گلوکز، سطح انسولین، شاخص مقاومت به انسولین، و میزان حساسیت به انسولین در آن‌ها ارزیابی شد. **یافته‌ها:** نتایج این مطالعه نشان داد که سدیم بوتیرات توأم با ورزش تردمیل، باعث افزایش معنادار وزن بدن ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه دیابت می‌شود. همچنین سطح گلوکز خون به معناداری در گروه‌های سدیم بوتیرات ( $p < 0.05$ )، ورزش ( $p < 0.01$ ) و سدیم بوتیرات+ورزش ( $p < 0.001$ ) در مقایسه با گروه دیابت کاهش یافت. میزان قند خون در تست تحمل گلوکز به صورت معناداری در گروه‌های سدیم بوتیرات ( $p < 0.05$ )، ورزش ( $p < 0.01$ ) و سدیم بوتیرات+ورزش ( $p < 0.001$ ) در مقایسه با گروه دیابت کاهش یافت. در گروه سدیم بوتیرات+ورزش، افزایش معنادار انسولین ( $p < 0.05$ ) و نیز حساسیت به انسولین ( $p < 0.05$ ) مشاهده شد. همچنین اگرچه مقاومت به انسولین در گروه سدیم بوتیرات+ورزش در مقایسه با گروه دیابت کاهش داشت، اما این کاهش معنادار نبود ( $p > 0.05$ ). **نتیجه‌گیری:** سدیم بوتیرات توأم با ورزش می‌تواند باعث بهبود وزن بدن و بهبود پارامترهای گلیسمی در بیماران مبتلا دیابت نوع ۲ شود. **کلیدواژه‌ها:** گلوکز خون، وزن بدن، انسولین، سدیم بوتیرات، ورزش با تردمیل

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره ششم، ص ۳۵۲-۳۳۸، شهریور ۱۴۰۲

آدرس مکانب: مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران، تلفن: ۰۶۶۳۳۳۳۱۵۰

Email: vghorbanzadeh@gmail.com

### مقدمه

است (۳). دیابت نوع ۲ در نتیجه ترکیبی از عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی مانند رژیم غذایی پرچرب، چاقی و سبک زندگی کم‌تحرک ایجاد می‌شود (۴، ۵). امروزه درمان دیابت بیشتر بر اساس انسولین و یا داروهای ضد دیابتی خوراکی صورت می‌گیرد. اما این داروها اثرات جانبی نامطلوبی دارند و اکثراً گران‌قیمت بوده و در زنان باردار و برخی بیماری‌ها هم منع مصرف دارند (۶).

قرن ۲۱ شاهد بالاترین میزان ابتلا به دیابت در طول تاریخ بشر است (۱). دیابت ملیتوس نهمین عامل مرگ‌ومیر در دنیا است و سلامت عمومی را به‌طور جدی تهدید می‌کند (۲). رایج‌ترین نوع دیابت ملیتوس، دیابت نوع ۲ است که ۹۵ درصد مبتلایان بزرگ‌سال را شامل می‌شود. دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیک مزمن است که با هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین و نقص در تحمل گلوکز همراه

<sup>۱</sup> گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۴</sup> گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

<sup>۵</sup> گروه پاتولوژی، دانشکده علوم دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

بالای دیابت نوع ۲، هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل هر یک به تنهایی و به صورت توأم بر وزن بدن و پارامترهای گلیسمی در موش صحرایی نر مدل دیابت نوع ۲ است.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات مورد آزمایش و شرایط نگهداری:

حیوانات مورد استفاده در این تحقیق ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم بود که از دانشگاه علوم پزشکی لرستان تهیه شدند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی و دمای محیط  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. در تمام مراحل موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. جهت سازگاری حیوانات با محیط، یک هفته به آن‌ها مهلت داده شد.

### گروه‌بندی حیوانات:

در این آزمایش با اختصاص دادن شماره به هر حیوان و استفاده از روش تصادفی ساده، حیوانات به پنج گروه هفت‌تایی تقسیم شدند. گروه ۱ به‌عنوان گروه کنترل محلول نرمال سالین دریافت کردند. گروه ۲ به‌عنوان گروه دیابت به دنبال ۴ هفته رژیم پرچرب، تک‌دوز استرپتوزوتوسین (۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند. گروه ۳ به‌عنوان گروه سدیم بوتیرات، بعد از تأیید ابتلا به دیابت به مدت شش هفته هر روز سدیم بوتیرات دریافت کردند. گروه ۴ به‌عنوان گروه ورزش، پس از تأیید ابتلا به دیابت به مدت ۶ هفته ورزش تردمیل انجام دادند. گروه ۵ به‌عنوان گروه سدیم بوتیرات- ورزش، پس از تأیید ابتلا به دیابت به مدت شش هفته دریافت توأم سدیم بوتیرات و ورزش را داشتند. سدیم بوتیرات (MERK) هر روز با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، طی ۶ هفته گاوژ شد (۳۰). ورزش تردمیل نیز به مدت ۶ هفته انجام شد.

### نحوه ایجاد مدل دیابت نوع ۲:

جهت ایجاد دیابت نوع دو از روش رژیم غذایی پرچرب و تزریق تک‌دوز (دوز پایین) داخل صفاقی ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی استرپتوزوتوسین (Sigma Aidrich) استفاده شد (۳۱). طبق این روش، حیوانات به مدت یک ماه رژیم غذایی پرچرب (شامل ۲۲ درصد چربی، ۴۸ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) دریافت کردند و به دنبال آن تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین صورت گرفت. ۷۲ ساعت بعد از این تزریق، سطح قند خون ناشتا اندازه‌گیری شد. حیوانات با قند خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند.

بوتیرات یک اسید چرب با زنجیره کوتاه است که به‌طور طبیعی در روده بزرگ از تخمیر باکتریایی فیبرهای غذایی تولید می‌شود. همچنین در غذاهایی مانند کره و پنیر نیز یافت می‌شود (۷). بوتیرات به‌عنوان یک مهارکننده هیستون داستیلاز (Histone Deacetylase) در سرطان‌های مختلف و موارد غیر سرطانی مانند اختلالات متابولیکی و پاتوفیزیولوژی قلبی در آزمایش‌های مختلفی شناسایی شده است (۸-۱۰) و نقش‌های فیزیولوژیکی مهمی در تکثیر سلولی و متابولیسم انرژی دارد. بنابراین در پاتوژنز دیابت نقش دارد (۱۱، ۱۲). علاوه بر این بوتیرات دارای چندین فعالیت فارماکولوژیکی شامل اثرات ضدالتهای، ضد سرطان، آنتی‌اکسیدانت و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است (۱۳-۱۵). این اسید چرب یک منبع انرژی ابتدایی محسوب می‌شود که در خون گردش می‌کند. بنابراین می‌تواند بر اندام‌های محیطی برای تعدیل حساسیت به انسولین و متابولیسم انرژی درگیر باشد. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از مکمل غذایی بوتیرات در برابر چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب، اثرات حفاظتی دارد و به‌عنوان یک گزینه برای پیشگیری از اختلالات متابولیک در نظر گرفته می‌شود (۹). باین‌حال اثر بوتیرات بر چاقی بحث‌برانگیز است و نتایج متضادی هم در این زمینه گزارش شده است (۱۶-۱۸). Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که سدیم بوتیرات در موش‌های آزمایشگاهی دیابتی، باعث بهبود اختلالات متابولیک می‌شود (۱۰).

اهمیت ورزش در کاهش عوارض دیابت سال‌هاست که شناخته شده است. ورزش باعث کاهش سطح گلوکز خون و افزایش حساسیت بدن به انسولین می‌شود. در بیماران مقاوم به انسولین بعد از ورزش حاد و مزمن، هموستاز گلوکز بهبود یافت که پاسخ آن‌ها به‌صورت افزایش تأثیر انسولین روی سیستم انتقال عضلات اسکلتی، کاهش تحریک تولید گلوکز کبدی وابسته به هورمون، بهبود جریان خون عضلات اسکلتی و استانداردسازی لیپید خون گزارش می‌شود (۱۹-۲۱). Zheng و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که ورزش منظم از طریق مسیر مستقل از انسولین، باعث افزایش متابولیسم گلوکز می‌شود (۲۲). علاوه بر این ورزش منظم در بیماران دیابتی می‌تواند از هیپرگلیسمی، کتوز و عوارض مرتبط با دیابت، ممانعت نماید (۲۳، ۲۴).

امروزه به‌خوبی مشخص شده است که افراد مبتلا به دیابت، مستعد ابتلا به عوارض قلبی- عروقی هستند که بر کیفیت زندگی آن‌ها اثر می‌گذارد. علاوه بر این، افراد دیابتی امید به زندگی کمی دارند (۲۵) و خطر ابتلای هم‌زمان بیماری‌های قلبی- عروقی و اختلالات شناختی در افراد دیابتی دو برابر است (۲۶، ۲۷). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که افراد دیابتی به‌طور قابل‌توجهی احتمال ابتلا به انواع خاصی از سرطان را دارند (۲۸، ۲۹). با توجه به شیوع

**پروتکل ورزشی:**

تمرین ورزشی تردمیل طبق مطالعات قبلی (۳۲)، پنج روز در هفته و به مدت ۶ هفته انجام شد. سرعت و مدت ورزش به تدریج اضافه شد. به این صورت که ورزش از سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در هفته اول آغاز شد. سپس در هفته دوم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه، در هفته سوم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه و در هفته پنجم با سرعت ۱۸ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه ادامه یافت. در هفته ششم جهت رسیدن به سازگاری‌های به‌دست‌آمده به حالت یکنواخت، متغیرهای تمرینی ثابت نگه‌داشته شد (۳۳).

**وزن‌کشی حیوان:**

وزن حیوانات بعد از دریافت رژیم پرچرب و در پایان آزمایش‌ها اندازه‌گیری شد و درصد تغییر وزن محاسبه شد. همچنین طی شش هفته مداخله سدیم بوتیرات و ورزش نیز هر هفته تغییرات وزنی بررسی شد.

**اندازه‌گیری گلوکز ناشتای خون:**

بعد از ۶ هفته مداخله سدیم بوتیرات و ورزش، گلوکز ناشتای خون اندازه‌گیری شد. جهت اندازه‌گیری گلوکز ناشتای خون، با ایجاد یک جراحی کوچک توسط لانس در دم حیوانات، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده و سپس قند خون توسط دستگاه گلوکومتر (Avan, Iran) خوانده شد. قند خون ناشتای بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد. یک شب قبل از انجام آزمایش حیوانات ناشتا بودند.

**تست تحمل گلوکز:**

بعد از ۶ هفته مداخله سدیم بوتیرات و ورزش، تست تحمل گلوکز انجام شد. برای انجام این آزمون، به حیوانات یک شب گرسنگی داده شد و پس از خوردن یک گرم بر کیلوگرم گلوکز با استفاده از لوله معدی (گاواژ)، مقدار گلوکز خون در دقیقه‌های صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ توسط دستگاه گلوکومتر اندازه‌گیری شد. به این منظور یک قطره خون گرفته شده از دم حیوان روی نوار گلوکومتر قرار داده تا غلظت گلوکز مشخص شود.

**خون‌گیری و تهیه نمونه‌های خونی:**

در پایان آزمایش‌ها، حیوانات توسط تزریق داخل صفاقی کتامین/ایلزین (۸۸/۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و نمونه خون از قلب جمع‌آوری شد. پلاسمای خون توسط سانتریفیوژ

(به مدت ۱۰ دقیقه و ۳۵۰۰ rpm و دمای ۴°C) جدا شد و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد.

**اندازه‌گیری انسولین:**

انسولین پلاسما به روش الیزا و با استفاده از کیت اختصاصی انسولین موش صحرایی (ZellBio GmbH-Germany) اندازه‌گیری گردید. میزان مقاومت به انسولین (HOMA-IR) بر اساس ارزیابی مدل همئوستاز با استفاده از روش Matthews و همکاران (۳۴) با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Fasting insulin (mU/ml)} \times \text{fasting glucose (mg/dl)}}{450}$$

همچنین میزان حساسیت به انسولین (QUICKI) به روش زیر محاسبه شد (۳۵):

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{fasting insulin (mU/ml)} + \log \text{fasting glucose (mg/dl)}]$$

**محاسبات آماری:**

یافته‌های پژوهش حاضر با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و گروه‌های مورد بررسی با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون توکی مقایسه شدند. یافته‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد (Mean  $\pm$  SEM) ارائه و  $p < 0/05$  به‌عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها**

لازم به ذکر است که در ابتدای کار، گروه‌ها به‌صورت ۸ تایی در نظر گرفته شد و همه حیوانات نیز به‌صورت موفقیت‌آمیز به دیابت مبتلا شدند. اما چون تا پایان دوره مداخلات، ۳ مورد تلفات در گروه‌های مختلف مداخلات و ۱ مورد ضایعه مغزی در گروه دیابت رخ داد، در نوشتن مقاله، گروه‌ها به‌صورت ۷ تایی در نظر گرفته شدند.

**اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل هر یک به‌تنهایی یا توأم بر وزن بدن:**

دریافت رژیم پرچرب به مدت ۴ هفته موجب افزایش معنادار ( $p < 0.001$ ) وزن همه گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل شد. به دنبال تزریق استرپتوزوتوسین، وزن حیوانات دیابتی در همه گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل شروع به کاهش کرد که این تغییرات وزنی طی ۶ هفته مداخله، به‌صورت هفتگی مورد ارزیابی قرار گرفت. در پایان مداخلات، این کاهش وزن معنادار فقط در گروه‌های دیابت ( $p < 0.001$ ) و سدیم بوتیرات ( $p < 0.05$ ) مشاهده شد. همچنین در پایان مداخلات مشخص شد وزن حیوانات گروه سدیم بوتیرات-ورزش به‌طور معناداری ( $p < 0.05$ ) نسبت به

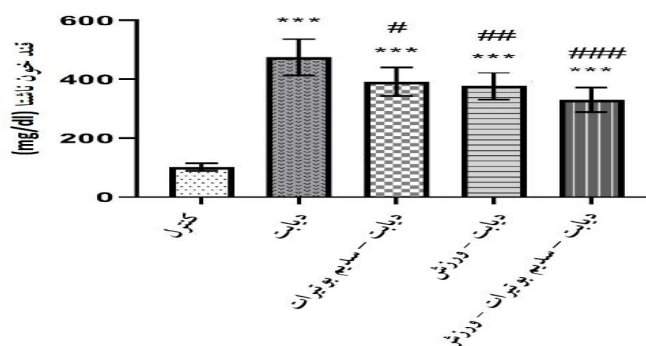
گروه دیابت افزایش یافت. به‌طور کلی طی آزمایش، بیشترین درصد کاهش وزن در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب در گروه‌های دیابت، سدیم بوتیرات، ورزش و سدیم بوتیرات- ورزش مشاهده شد که **جدول (۱): درصد تغییر وزن بدن بعد از اعمال رژیم پرچرب** در مقایسه با بعد از مداخله سدیم بوتیرات و ورزش.

گروه	وزن بدن بعد از رژیم پرچرب	وزن بدن بعد از مداخلات	تغییر وزن بدن (%)
کنترل	۲۵۱/۸±۷۱/۳۸	۳۰۳/۱۷±۲۸/۶۰	۲۰/۴±۲۳/۹۲
دیابت	۱۱±۳۱۱/۵۸	۲۲۲/۱۱±۲۸/۴۰	-۸/۲±۵۷/۲۴ ***
دیابت + سدیم بوتیرات	۳۱۹/۴±۵۷/۳۰	۲۵۰/۱۰±۱۴/۳۱	-۲۱/۳±۶۲/۳۸ ***
دیابت + ورزش	۳۲۸/۱۱±۴۲/۹۵	۲۶۶/۸±۲۸/۹۸	-۱۸/۴±۰۹/۴۲ ***
دیابت + سدیم بوتیرات + ورزش	۳۱۳/۷±۱۴/۷۸	۲۷۳/۱۰±۵۷/۴۶ #	-۱۴/۳±۲۷/۶۱ ***

بعد از ۶ هفته مداخله سدیم بوتیرات و ورزش، قند خون ناشتا اندازه‌گیری شد. در تمامی گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معناداری ( $p < 0.001$ ) در سطوح گلوکز ناشتای حیوانات مشاهده شد. همچنین در مقایسه با گروه دیابت، کاهش معنادار سطح گلوکز ناشتا در گروه‌های سدیم بوتیرات ( $p < 0.05$ )، ورزش ( $p < 0.01$ ) و سدیم بوتیرات- ورزش ( $p < 0.001$ ) مشاهده شد (نمودار ۱).

در جدول ۱، مقادیر در هر گروه به‌صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد (Mean  $\pm$  SEM) بیان شده است و تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ می‌باشد.  $p < 0.05$  و  $p < 0.001$  تفاوت نسبت به گروه کنترل و  $p < 0.05$  تفاوت نسبت به گروه دیابت می‌باشد.

**اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل هر یک به‌تنهایی یا توأم بر گلوکز ناشتای خون:**



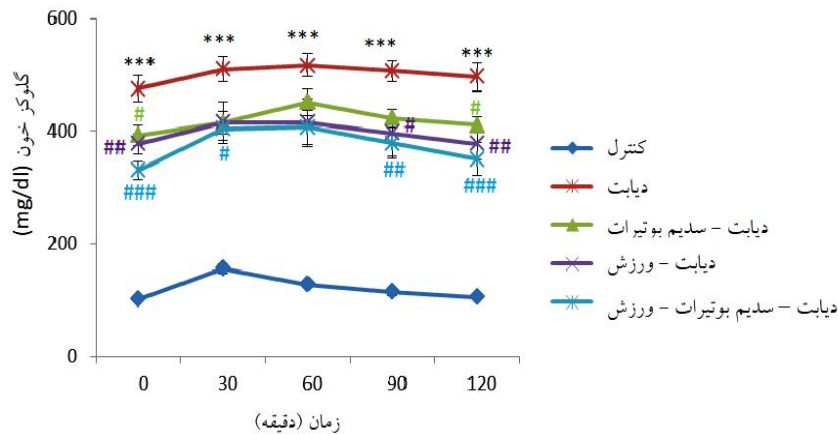
**نمودار (۱):** اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل، به‌تنهایی یا به‌صورت توأم بر میزان قند خون ناشتا در رت‌های دیابتی نوع ۲. مقادیر به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SED) در هر گروه بیان شده است و تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ می‌باشد.  $p < 0.001$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل است.  $p < 0.001$ ،  $p < 0.01$  و  $p < 0.05$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دیابت است.

**اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل هر یک به‌تنهایی یا توأم بر روی تست تحمل گلوکز:**

تست تحمل گلوکز (OGTT) در پایان مطالعه انجام شد. همان‌طور که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود، سطح گلوکز خون در تمام گروه‌های دیابتی در دقیقه‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ افزایش معنی‌داری ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل داشت. بعد از ۶ هفته مداخله سدیم بوتیرات و ورزش، تفاوت معنی‌داری در دقیقه صفر بین گروه‌های سدیم بوتیرات ( $p < 0.05$ )، ورزش ( $p < 0.01$ ) و

سدیم بوتیرات- ورزش ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل دیابتی وجود داشت. در دقیقه ۳۰ بین گروه دریافت‌کننده سدیم بوتیرات- ورزش، اختلاف معناداری ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه دیابت مشاهده شد. در دقیقه ۹۰ تفاوت معناداری بین گروه‌های دریافت‌کننده ورزش ( $p < 0.05$ ) و سدیم بوتیرات- ورزش ( $p < 0.01$ ) نسبت به گروه دیابت وجود داشت. همچنین در دقیقه ۱۲۰ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سدیم بوتیرات ( $p < 0.05$ )، ورزش ( $p < 0.01$ ) و

سدیم بوتیرات- ورزش ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه دیابت مشاهده شد.

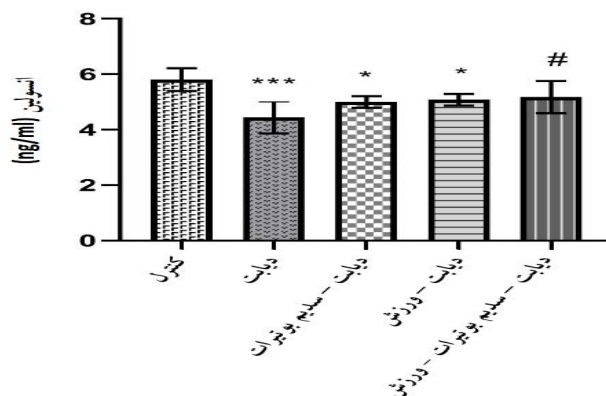


**نمودار (۲):** اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل، به‌تنهایی یا به‌صورت توأم بر تست تحمل گلوکز در رت های دیابتی نوع ۲. مقادیر به‌صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد (Mean  $\pm$  SEM) در هر گروه بیان شده است و تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ می‌باشد.  $p < 0.001$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل است.  $###p < 0.001$ ،  $##p < 0.01$  و  $#p < 0.05$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دیابت است.

( $p < 0.001$ )، سدیم بوتیرات ( $p < 0.05$ ) و ورزش ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل بود. اما میزان انسولین در گروه سدیم بوتیرات- ورزش افزایش معناداری ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه دیابت نشان داد.

**اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل هر یک به‌تنهایی یا توأم بر روی انسولین:**

در پایان تحقیق، میزان انسولین سرم در حیوانات بررسی شد که نشان‌دهنده کاهش معنادار میزان انسولین در گروه‌های دیابت

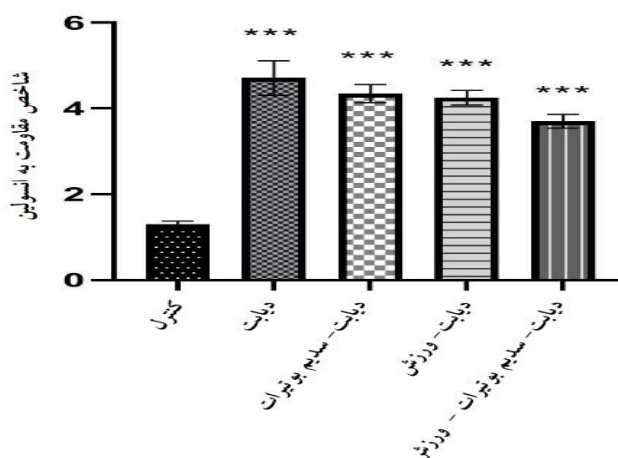


**نمودار (۳):** اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل، به‌تنهایی یا به‌صورت توأم بر میزان انسولین بعد از ۶ هفته مداخله. مقادیر به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SED) در هر گروه بیان شده است و تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ می‌باشد.  $p < 0.05$  و  $***p < 0.001$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و  $p < 0.05$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دیابت است.

مقاومت به انسولین در کلیه گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری ( $p < 0.001$ ) داشت و مداخله سدیم بوتیرات و ورزش، اگرچه این شاخص را بهبود بخشید اما نتوانست موجب تفاوت معنادار آن با گروه دیابت شود (نمودار ۴).

**اثر سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل هر یک به‌تنهایی یا توأم بر QUICKI و HOMA-IR:**

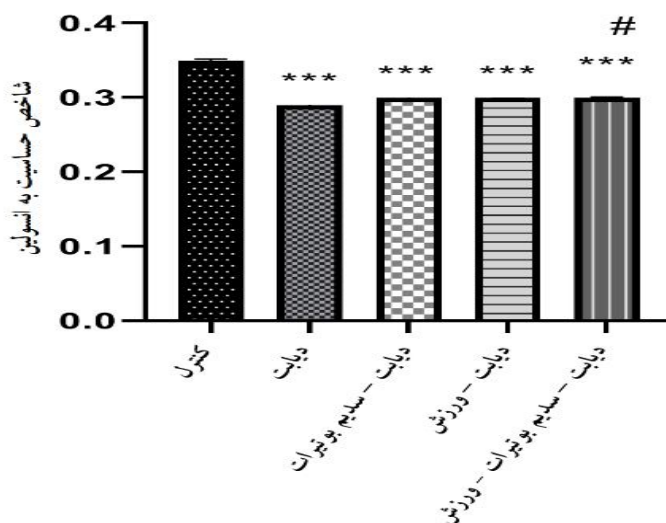
شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و حساسیت به انسولین (QUICKI) در پایان تحقیق مورد ارزیابی قرار گرفت.



**نمودار (۴):** اثر سدیم بوتیرات و ورزش ترمیم بر میزان مقاومت بر انسولین. اثر بوتیرات و ورزش ترمیم به تنهایی یا به صورت توأم بر روی میزان HOMA-IR بعد از ۶ هفته مداخله در رت های دیابت نوع ۲، مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SED) در هر گروه بیان شده است و تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ عدد می‌باشد.  $p < 0.001$  \*\*\* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل.

کاهش معنی‌داری ( $p < 0.001$ ) دارد. همچنین افزایش معنادار QUICKI ( $p < 0.05$ ) در گروه سدیم بوتیرات-ورزش نسبت به گروه دیابت نشان داده شد (نمودار ۵).

در بررسی میزان حساسیت به انسولین مشخص شد میزان حساسیت به انسولین در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل



**نمودار (۵):** اثر سدیم بوتیرات و ورزش ترمیم بر میزان حساسیت به انسولین بعد از ۶ هفته مداخله در رت های دیابت نوع ۲. مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SED) در هر گروه بیان شده است و تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ عدد می‌باشد.  $p < 0.001$  \*\*\* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و  $p < 0.05$  # تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل دیابتی.

نشان داده شده است که افزایش اسیدهای چرب از طریق چند مکانیسم می‌تواند باعث افزایش وزن بدن شود. این مکانیسم‌ها شامل کاهش تمایل گیرنده‌های بتا آدرنرژیک بافت چربی قهوه‌ای (۳۷)، کاهش فعالیت آنزیم لیپاز حساس به هورمون (۳۸)، کاهش فعالیت

## بحث و نتیجه‌گیری

استفاده از رژیم غذایی پرچرب منجر به بروز بیماری‌های مختلف مانند مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌شود (۳۶). در مطالعاتی که بر روی اثرات رژیم پرچرب بر وزن بدن صورت گرفته

نتایج این تحقیق نشان داد پس از ۶ هفته مداخله ورزش تردمیل، وزن گروه ورزش نسبت به گروه کنترل و گروه دیابت، تغییر خاصی نداشت. این مشاهدات توسط مطالعات قبلی که گزارش می‌دهند که ورزش اثر قابل‌توجهی بر وزن بدن در موش‌های صحرایی دیابتی ندارد، هم‌خوانی دارد (۴۸، ۴۹).

همچنین اثرات توأم سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل در پایان هفته ششم مداخلات، توانست افزایش وزن معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نشان دهد که در خصوص اثرات توأم این دو فاکتور بر دیابت مطالعات کمی وجود دارد و این مطالعه از این نظر جدید می‌باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که رژیم پرچرب و دوز کم استرپتوزوتوسین باعث افزایش سطح قند خون ناشتا در حیوانات شد و مداخله سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل، به‌صورت تنهایی یا توأم، باعث کاهش معنادار آن شد. به‌گونه‌ای که بعد از شش هفته مداخله، کمترین میزان گلوکز ناشتای خون به ترتیب مربوط به گروه‌های سدیم بوتیرات-ورزش، ورزش و سدیم بوتیرات بود و بیشترین مقدار مربوط به گروه دیابت بود. نتایج حاصل از تست تحمل گلوکز نیز این یافته‌ها را تأیید می‌کند که بیشترین بهبود در این تست در گروه سدیم بوتیرات-ورزش مشاهده شد. همچنین اگرچه دیابت باعث کاهش معنادار میزان انسولین در حیوانات دیابتی شد، اما دریافت توأم سدیم بوتیرات و ورزش توانست سطح انسولین را به‌صورت معناداری افزایش دهد که این مسئله نشان‌دهنده بهبود حساسیت به انسولین است. علاوه بر این مقاومت به انسولین نیز در گروه‌های دریافت‌کننده مداخلات، کاهش پیدا کرد. اما این کاهش به‌صورت معنادار نبود.

در مطالعات قبلی گزارش شده است که تجویز سدیم بوتیرات در موش‌های دیابتی، باعث کاهش سطح گلوکز پلاسما می‌شود و سدیم بوتیرات اگرچه نمی‌تواند دیابت را مهار کند، اما پیشرفت آن را به‌طور قابل‌توجهی به تعویق می‌اندازد (۴۶). طبق مطالعات قبلی سدیم بوتیرات می‌تواند باعث بهبود عوارض دیابتی (۱۰، ۵۰) و بهبود پاسخ به گلوکز در تست تحمل گلوکز می‌شود (۴۲). در تحقیقی دیگر نشان داده شده است که سدیم بوتیرات به‌عنوان یک مهارکننده هیستون داستیلازاها (histone deacetylases / HDACs)، باعث کاهش میزان هیپرگلیسمی و هیپرانسولینی در موش‌های تغذیه شده با رژیم پرچرب می‌شود و عدم تحمل گلوکز را در این موش‌ها، تصحیح می‌کند (۱۰). شواهد نشان می‌دهد که اثر مفید بوتیرات بر هموستاز گلوکز ممکن است ناشی از بهبود رشد، تکثیر و عملکرد سلولهای  $\beta$  پانکراس از طریق مهار هیستون داستیلازاها باشد (۵۱-۵۴). مطالعات اخیر نشان داده است که بوتیرات (high-HMGB1 mobility group box 1 protein) را در پانکراس مهار می‌کند که

سمپاتیک در بافت چربی، قلب و عضله اسکلتی (۳۹)، کاهش فعالیت آنزیم کارنیتین پالمیتیل ترانسفراز ۱ (CPT-1) و متعاقباً کاهش بتا اکسیداسیون در بافت چربی (۴۰)، افزایش بیان فاکتورهای رونویسی همانند PPAR $\gamma$  و ژن‌های درگیر در آدیپوژنز است (۴۱). در مرحله اول در این تحقیق، گروه کنترل غذای استاندارد دریافت کردند، اما سایر گروه‌ها به مدت چهار هفته رژیم پرچرب دریافت کردند که منجر به افزایش وزن معنی‌دار آن‌ها در مقایسه با گروه کنترل شد. بنابراین، در مطالعه حاضر احتمالاً با توجه به مکانیسم‌های ذکر شده طی مصرف رژیم پرچرب، افزایش وزن بدن صورت گرفته است. بعد از چهار ماه رژیم پرچرب، داروی STZ برای القای دیابت به کار رفت. در پایان مرحله اول، برای تأیید القای دیابت، قند خون ناشتا اندازه‌گیری شد. سپس ۶ هفته مداخله سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل صورت گرفت.

در طی آزمایش‌ها مشخص شد که گاوآژ سدیم بوتیرات در گروه مربوطه در پایان هفته ششم، اگرچه وزن بدن را کاهش داد اما تفاوت معناداری نسبت به گروه دیابت ایجاد نکرد و دلیل آن کاهش وزن هم‌زمان در گروه دیابت بود. ولی این کاهش وزن در گروه سدیم بوتیرات دارای تفاوت معنادار با گروه کنترل بود. در مطالعات قبلی در بررسی اثر تجویز داخل صفاقی سدیم بوتیرات به مدت شش هفته بر موش‌های دیابتی مشخص شد که سدیم بوتیرات باعث کاهش میانگین وزن می‌شود (۴۲). در تحقیقی دیگر نشان داده شده است که اگرچه رژیم پرچرب باعث افزایش میانگین وزن موش‌ها می‌شود، اما اضافه کردن سدیم بوتیرات به آب نوشیدنی، می‌تواند باعث کاهش وزن در آن‌ها شود (۱۰). چندین مکانیسم برای رخ دادن کاهش وزن توسط سدیم بوتیرات وجود دارد. گزارش شده است که بوتیرات بسیار شبیه متفورمین عمل می‌کند (۴۳) و می‌تواند باعث فعالیت AMPK شود (۹). فعال شدن AMPK منجر به لیپولیز می‌شود (۴۴). همچنین بوتیرات ممکن است به‌طور مستقل از AMPK و از طریق HDAC باعث القای لیپولیز شود (۴۵). بنابراین، در آزمایش ما نیز مداخله بوتیرات می‌تواند باعث لیپولیز و کاهش وزن حیوانات شود. البته به‌طور متضاد در مطالعه دیگری گزارش شده است که تجویز سدیم بوتیرات در موش‌های مدل دیابت نوع یک، در وزن و دریافت غذا تفاوت مهمی با گروه کنترل نشان نمی‌دهند (۴۶). در تحقیق دیگری نشان داده شد که مداخله دو ماهه بوتیرات در موش‌هایی که رژیم پرچرب دریافت کرده بودند، دارای اثرات وابسته به سن موش‌ها است. به این صورت که اگرچه موش‌های جوان‌تر، کاهش وزن قابل‌توجهی نشان ندادند، اما موش‌های با سن بیشتر، کاهش وزن قابل‌توجهی در مقایسه با گروه کنترل دریافت‌کننده رژیم پرچرب نشان دادند (۴۷).

کنترل گلوکز و حساسیت به انسولین با سازگاری‌های فیزیولوژیکی که طی هفته‌ها، ماه‌ها و سال‌ها رخ می‌دهد، بیشتر خواهد شد (۶۵). از جمله مکانیسم‌هایی که می‌توانند باعث کاهش گلوکز خون و افزایش حساسیت به انسولین بعد از تمرین‌های هوازی شوند، افزایش پیام‌رسانی پس‌گیرنده‌ای انسولین، افزایش بیان GLUT4، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتتاز و هگزوکیناز، کاهش رهایی و افزایش پاک‌سازی اسیدهای چرب آزاد، افزایش رهایی گلوکز از خون به عضله و تغییر در ترکیب عضله به‌منظور افزایش برداشت گلوکز می‌باشد (۶۷). تمرین ورزشی منظم از طریق افزایش دفاع اکسیداتی به کاهش استرس اکسیداتیو منجر به کاهش عوارض دیابت می‌شود (۶۸). اثرات مفید تمرینات ورزشی بر کاهش عوارض دیابت می‌تواند در بخشی به دلیل تنظیم افزایشی پروتئین‌های محافظتی حساس به استرس از قبیل فاکتور هسته‌ای کاپا B، افزایش پروتئین شوک حرارتی (۶۹) و افزایش سطوح سیتوکین‌های التهابی در مقایسه با سیتوکین‌های پیش‌التهابی (۷۰) باشد. به‌طورکلی ما ورزش را به‌عنوان یک روش کارآمد و به‌صرفه از لحاظ اقتصادی، برای مدیریت و پیشگیری در بیماری دیابت توصیه می‌کنیم.

این مطالعه نشان داد که شش هفته مصرف سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل، هر یک به‌تنهایی می‌تواند منجر به بهبود شاخص‌های گلیسمی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ گردد. اما ورزش تردمیل توأم با مصرف سدیم بوتیرات اثر بیشتری بر آن داشت. اگرچه در گذشته تحقیقاتی در زمینه اثرات ورزش و یا سدیم بوتیرات، بر بیماری دیابت صورت گرفته است. اما تاکنون تحقیقی در زمینه اثر این دو به‌صورت توأم بر شاخص‌های گلیسمی در موش صحرایی مدل دیابت دو انجام نشده است. انجام تحقیقات بیشتر در خصوص مکانیسم‌ها یا برهمکنش‌های احتمالی این مداخلات، می‌تواند امیدهای جدیدی را در زمینه پیشگیری و یا درمان بیماری دیابت در پی داشته باشد.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان‌دهنده اثرات مفید سدیم بوتیرات و ورزش تردمیل بر وزن بدن و پارامترهای گلیسمی در دیابت نوع ۲ است که می‌تواند باعث بهبود وزن و همچنین موجب کاهش معنی‌دار میزان گلوکز ناشتا و انسولین خون شده و تست تحمل گلوکز را اصلاح نماید، تغییراتی که به نوبه خود می‌تواند حساسیت به انسولین را در پی داشته باشد. این موضوع اهمیت فعالیت‌های بدنی و اثرات مفید سدیم بوتیرات را در درمان بیماری‌های سندرم متابولیک بیش از پیش آشکار می‌کند. البته تحقیقات بیشتر برای بررسی مکانیسم‌های اثر آن‌ها لازم می‌باشد.

از طریق تنظیم کاهشی NF- $\kappa$ B، مسیر التهابی را برای محافظت از عملکرد سلول  $\beta$  میانجیگری می‌کند (۴۶). Mollica و همکاران نشان دادند که بوتیرات فسفوریلاسیون AMPK، ACC و Akt را در کبد افزایش می‌دهد و باعث تنظیم افزایشی بیان ناقل گلوکز ۲ (Glut2) می‌شود که همگی نشان‌دهنده افزایش حساسیت به انسولین در کبد است (۵۵). همچنین شواهد اخیر نشان می‌دهد که گلوکونوژن روده‌ای اثرات مهمی بر هموستاز گلوکز دارد و بوتیرات اثر مستقیمی در القای گلوکونوژن روده‌ای دارد. بوتیرات به‌طور مستقیم باعث تنظیم افزایشی آنزیم‌های کلیدی G6PC و PCK1، مستقل از GPRها و از طریق مکانیسم وابسته به cAMP، می‌شود و ترشح گلوکز روده‌ای که توسط حسگر گلوکز ورید پورتال تشخیص داده می‌شود را افزایش می‌دهد، که باعث فعال کردن هسته‌های هیپوتالاموسی برای کاهش دریافت غذا و تولید گلوکز کبدی برای تنظیم حساسیت انسولین و هموستاز گلوکز می‌شود (۵۶).

در خصوص مداخله ورزشی، اگرچه برخی مطالعات اثر مستقل ورزش تردمیل در بهبود گلوکز ناشتای خون در موش‌های دیابتی نوع دو را رد کرده‌اند (۵۷)، اما اکثر مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی باعث کاهش گلوکز ناشتا و انسولین خون در بیماران دیابتی می‌شود (۶۰-۵۸). نتایج آزمایش‌های ما اگرچه کاهش گلوکز ناشتا را به‌طور معناداری نشان داد، اما در خصوص میزان انسولین، بهبود بدون تفاوت معناداری را نشان داد. رحمتی و همکارانش در تحقیقی نشان دادند که پس از انجام شش هفته ورزش تردمیل در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو، قند خون ناشتا در گروه دیابتی-ورزش نسبت به گروه کنترل-دیابت به‌طور مشخصی کمتر است (۶۱). در یک مطالعه اثر تمرین فزاینده با شدت بالا بر شاخص‌های گلیسمیک بیماران دیابت نوع ۲ بررسی شد و مشخص شد که این نوع تمرین منجر به افزایش ذخایر گلیکوژن عضلانی، کاهش گلوکز ناشتا و کاهش دوز داروهای توصیه شده در ۷۲ درصد از افرادی که تمرینات را انجام داده بودند می‌گردد (۶۲). محققان در یک مقاله مروری با انجام متآنالیز نشان دادند که مداخلاتی مانند ورزش منظم باعث بهبود حساسیت به انسولین در دیابت نوع دو می‌شود و کنترل گلیسمیک در این بیماران را بهبود می‌بخشد (۶۳). در مطالعه‌ای که عبدالملکی و حیدری پور در رابطه با اثر ورزش تردمیل بر شاخص‌های گلیسمی در موش‌های دیابتی انجام دادند، نشان دادند که تمرینات ورزشی باعث کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون و افزایش معنی‌دار سطح انسولین خون در موش‌های دیابتی می‌شود. همچنین تست تحمل گلوکز در این موش‌ها به دنبال ورزش به‌طور معناداری بهبود می‌بخشد (۶۴). یک دوره ورزش منظم مزایای متابولیکی قابل‌توجهی در گروه‌های دیابتی ایجاد می‌کند. حفظ



**ملاحظات اخلاقی:**

کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات این مقاله را تأیید کرده است (کد اخلاق: IR.IAU.SRB.REC.1400.339).

**حامی مالی:**

این مطالعه حاصل رساله دکتری تخصصی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات بوده که با حمایت مالی آن دانشگاه انجام شد.

**مشارکت نویسندگان:**

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش بخش‌های مختلف پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

**تعارض منافع:**

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

**تشکر و قدردانی**

ما صمیمانه از همه اعضای تیم که روی این مطالعه کار کرده‌اند، تشکر و قدردانی می‌کنیم.

**References**

- Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-7. <https://doi.org/10.1038/414782a>
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Wang X, Xian T, Jia X, Zhang L, Liu L, Man F, et al. A cross-sectional study on the associations of insulin resistance with sex hormone, abnormal lipid metabolism in T2DM and IGT patients. *Medicine* 2017;96(26). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007378>
- Qi L, Liang J. Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2010;21(1):31. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283346cb6>
- Saremi A, Sh S, Kavyani A. The Effect of aerobic training on metabolic parameters and 1serumlevel of Sirtuin1 in women with type 2 diabetes. *Arak Med Univ J* 2016;19(114):88-97.
- Eckel R, Grundy S, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- Canani RB, Di Costanzo M, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17(12):1519. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i12.1519>
- Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell* 2012;48(4):612-26. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.08.033>
- Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009;58(7):1509-17. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- Zhang L, Du J, Yano N, Wang H, Zhao YT, Dubielecka PM, et al. Sodium butyrate protects against high fat diet-induced cardiac dysfunction and metabolic disorders in type II diabetic mice. *J Cell Biochem* 2017;118(8):2395-408. <https://doi.org/10.1002/jcb.25902>
- Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigen* 2012;4(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/1868-7083-4-4>
- Li N, Hatch M, Wasserfall CH, Douglas-Escobar M, Atkinson MA, Schatz DA, et al. Butyrate and type 1 diabetes mellitus: can we fix the intestinal leak? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(4):414-

7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dd913a>
- 13- Kanika G, Khan S, Jena G. Sodium butyrate ameliorates L-arginine-induced pancreatitis and associated fibrosis in wistar rat: role of inflammation and nitrosative stress. *J Biochem Mol Toxicol* 2015;29(8):349-59. <https://doi.org/10.1002/jbt.21698>
- 14- Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for therapeutic intervention. *Epigenomics* 2015;7(4):669-80. <https://doi.org/10.2217/epi.15.20>
- 15- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504(7480):446-50. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- 16- Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(10):577-91. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>
- 17- Hong J, Jia Y, Pan S, Jia L, Li H, Han Z, et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget* 2016;7(35):56071. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11267>
- 18- Huang Y, Gao S, Chen J, Albrecht E, Zhao R, Yang X. Maternal butyrate supplementation induces insulin resistance associated with enhanced intramuscular fat deposition in the offspring. *Oncotarget* 2017;8(8):13073. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14375>
- 19- Morifuji T, Murakami S, Fujita N, Kondo H, Fujino H. Exercise training prevents decrease in luminal capillary diameter of skeletal muscles in rats with type 2 diabetes. *Sci World J* 2012;2012. <https://doi.org/10.1100/2012/645891>
- 20- Reusch JE, Bridenstine M, Regensteiner JG. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14(1):77-86. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9234-4>
- 21- Zierath JR. Invited review: exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2002;93(2):773-81. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00126.2002>
- 22- Zheng J, Cheng J, Zheng S, Zhang L, Guo X, Zhang J, et al. Physical exercise and its protective effects on diabetic cardiomyopathy: what is the evidence? *Front Endocrinol* 2018;9:729. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00729>
- 23- Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M, Garrido V, Díaz A, Verdejo HE, et al. New molecular insights of insulin in diabetic cardiomyopathy. *Front Physiol* 2016;7:125. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00125>
- 24- Lavie CJ, Johannsen N, Swift D, Sénéchal M, Earnest C, Church T, et al. Exercise is Medicine--The Importance of Physical Activity, Exercise Training, Cardiorespiratory Fitness, and Obesity in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *US Endocrinol* 2013;9(2).
- 25- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364(9):829-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>
- 26- Farooqui AA, Farooqui T. Effects of Mediterranean diet components on neurodegenerative diseases. Role of the Mediterranean diet in the brain and neurodegenerative diseases: Elsevier; 2018. p. 1-16. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811959-4.00001-8>

- 27- Sarwar N, Gao P, Seshasai S, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- 28- Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011;128(3):635-43. <https://doi.org/10.1002/ijc.25362>
- 29- Della Corte CM, Ciaramella V, Di Mauro C, Castellone MD, Papaccio F, Fasano M, et al. Metformin increases antitumor activity of MEK inhibitors through GLI1 downregulation in LKB1 positive human NSCLC cancer cells. *Oncotarget* 2016;7(4):4265. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6559>
- 30- Gao F, Lv Y-W, Long J, Chen J-M, He J-m, Ruan X-Z, et al. Butyrate improves the metabolic disorder and gut microbiome dysbiosis in mice induced by a high-fat diet. *Front Pharmacol* 2019;10:1040. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01040>
- 31- Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul C, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 2005;52(4):313-20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.05.004>
- 32- Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Prev Cardiol* 2007;14(6):753-60. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3281eacef1>
- 33- Rahmati M, Kazemi A. Various exercise intensities differentially regulate GAP-43 and CAP-1 expression in the rat hippocampus. *Gene* 2019;692:185-94. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.013>
- 34- Matthews DR, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- 35- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-10. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>
- 36- Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* 2008;135(1):61-73. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.043>
- 37- MATSUO T, SUZUKI M. Beef tallow diet decreases lipoprotein lipase activities in brown adipose tissue, heart, and soleus muscle by reducing sympathetic activities in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1994;40(6):569-81. <https://doi.org/10.3177/jnsv.40.569>
- 38- Awad A, Zepp E. Alteration of rat adipose tissue lipolytic response to norepinephrine by dietary fatty acid manipulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;86(1):138-44. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(79\)90392-9](https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)90392-9)
- 39- Takeuchi H, Matsuo T, Tokuyama K, Shimomura Y, Suzuki M. Diet-induced thermogenesis is lower in rats fed a lard diet than in those fed a high oleic acid safflower oil diet, a safflower oil diet or a linseed oil diet. *J Nutr* 1995;125(4):920.
- 40- TAKEUCHI H, MATSUO T, TOKUYAMA K, SUZUKI M. Effect of dietary fat type on  $\beta$ -oxidation of brown adipose tissue and Na+

- channel density of brain nerve membrane in rats. *Nutr Sci Vitaminol* 1996;42(2):161-6. <https://doi.org/10.3177/jnsv.42.161>
- 41- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21(6):697-738. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>
- 42- Wang X, He G, Peng Y, Zhong W, Wang Y, Zhang B. Sodium butyrate alleviates adipocyte inflammation by inhibiting NLRP3 pathway. *Sci Rep* 2015;5(1):1-10. <https://doi.org/10.1038/srep12676>
- 43- Zheng L, Yang W, Wu F, Wang C, Yu L, Tang L, et al. Prognostic Significance of AMPK Activation and Therapeutic Effects of Metformin in Hepatocellular Carcinoma Anticancer Effect of Therapeutic Metformin/AMPK Activation on HCC. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5372-80. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0203>
- 44- Dagon Y, Avraham Y, Berry EM. AMPK activation regulates apoptosis, adipogenesis, and lipolysis by eIF2 $\alpha$  in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340(1):43-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.159>
- 45- Rumberger JM, Arch JR, Green A. Butyrate and other short-chain fatty acids increase the rate of lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *PeerJ* 2014;2:e611. <https://doi.org/10.7717/peerj.611>
- 46- Guo Y, Xiao Z, Wang Y, Yao W, Liao S, Yu B, et al. Sodium butyrate ameliorates streptozotocin-induced type 1 diabetes in mice by inhibiting the HMGB1 expression. *Front Endocrinol* 2018;9:630. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00630>
- 47- Arnoldussen I, Wiesmann M, Pelgrim C, Wielemaker E, Van Duyvenvoorde W, Amaral-Santos P, et al. Butyrate restores HFD-induced adaptations in brain function and metabolism in mid-adult obese mice. *Int J Obes* 2017;41(6):935-44. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.52>
- 48- Kim DY, Jung SY, Kim CJ, Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. *Mol Med Rep* 2013;7(6):1745-50. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1439>
- 49- Liu G, Keeler BE, Zhukareva V, Houlé JD. Cycling exercise affects the expression of apoptosis-associated microRNAs after spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2010;226(1):200-6. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.08.032>
- 50- Dong W, Jia Y, Liu X, Zhang H, Li T, Huang W, et al. Sodium butyrate activates NRF2 to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC. *J Endocrinol* 2017;232(1):71-83. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0322>
- 51- Khan S, Jena G. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat. *Chem Biol Interact* 2014;213:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.02.001>
- 52- Chou DH-C, Holson EB, Wagner FF, Tang AJ, Maglathlin RL, Lewis TA, et al. Inhibition of histone deacetylase 3 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis. *Chem Biol* 2012;19(6):669-73. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.05.010>
- 53- Hara N, Alkanani AK, Dinarello CA, Zipris D. Histone deacetylase inhibitor suppresses virus-induced proinflammatory responses and type 1 diabetes. *J Mol Med* 2014;92(1):93-102. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1078-1>
- 54- Elgamal DA, Abou-Elghait AT, Ali AY, Ali M, Bakr MH. Ultrastructure characterization of pancreatic  $\beta$ -cells is accompanied by modulatory effects of the HDAC inhibitor sodium butyrate on the PI3/AKT insulin signaling pathway in juvenile

- diabetic rats. *Mol Cell Endocrinol* 2020;503:110700. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110700>
- 55- Mollica MP, Mattace Raso G, Cavaliere G, Trinchese G, De Filippo C, Aceto S, et al. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice. *Diabetes* 2017;66(5):1405-18. <https://doi.org/10.2337/db16-0924>
- 56- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014;156(1-2):84-96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
- 57- Sennott J, Morrissey J, Standley PR, Broderick TL. Treadmill exercise training fails to reverse defects in glucose, insulin and muscle GLUT4 content in the db/db mouse model of diabetes. *Pathophysiol* 2008;15(3):173-9. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2008.06.001>
- 58- Ghorbanian B, Ghasemian A. The effects of 8 weeks interval endurance combined training on plasma TNF- $\alpha$ , IL-10, insulin resistance and lipid profile in boy adolescents. *J Pract Stud Biosci Sport* 2016;4(7):43-54.
- 59- Omidi M, Yousefi M. The effect of 8 weeks of aerobic exercise and 4 weeks detraining on serum fast blood sugar, insulin and glycosylated hemoglobin in. *J Pract Stud Biosci Sport* 2019;7(13):55-64.
- 60- Gavin C, Sigal RJ, Cousins M, Menard ML, Atkinson M, Khandwala F, et al. Resistance exercise but not aerobic exercise lowers remnant-like lipoprotein particle cholesterol in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2010;213(2):552-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.071>
- 61- Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazani A, Fouladvand M, et al. Treadmill training modifies KIF5B motor protein in the STZ-induced diabetic rat spinal cord and sciatic nerve. *Arch Iran Med* 2015;18(2):0-.
- 62- Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2335-41. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2335>
- 63- Kumar AS, Maiya AG, Shastry B, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rehabil Med* 2019;62(2):98-103. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>
- 64- Abdolmaleki F, Heidarianpour A. Endurance exercise training restores diabetes-induced alteration in circulating Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D levels in rats. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00553-z>
- 65- Magkos F, Tsekouras Y, Kavouras SA, Mittendorfer B, Sidossis LS. Improved insulin sensitivity after a single bout of exercise is curvilinearly related to exercise energy expenditure. *Clin Sci* 2008;114(1):59-64. <https://doi.org/10.1042/CS20070134>
- 66- 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. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00210.2009>
- 67- Yousefipoor P, Tadibi V, Behpoor N, Parnow A, Delbari M, Rashidi S. Effects of aerobic exercise on glucose control and cardiovascular risk factor in type 2 diabetes patients. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2015;57(9):976-84.

- 68- Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sports Sci Med* 2002;1(1):1.
- 69- Kwak H-B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *J Exerc Rehabil* 2013;9(2):212.<https://doi.org/10.12965/jer.130002>
- 70- Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev* 2002;8:6-48.

## THE EFFECT OF SODIUM BUTYRATE AND AEROBIC EXERCISE WITH TREADMILL, ALONE OR IN COMBINATION, ON BODY WEIGHT AND GLYCEMIC PARAMETERS IN DIABETIC RATS WITH HIGH-FAT-STREPTOZOTOCIN DIET

Zeynab Sarlak<sup>1</sup>, Akram Eidi<sup>2</sup>, Vajihe Ghorbanzadeh\*<sup>3</sup>, Mehrnoush Moghaddasi<sup>4</sup>, Pejman Mortazavi<sup>5</sup>

Received: 21 February, 2023; Accepted: 23 August, 2023

### Abstract

**Background & Aims:** Type 2 diabetic mellitus is a popular metabolic disorder affecting enormous population around the world. The present study aimed to find out the effectiveness of sodium butyrate (NaB) and treadmill exercise on body weight and glycemic parameters in an experimental model of type 2 diabetes.

**Materials & Methods:** Thirty-five male Wistar rats were divided into 5 groups of control, diabetes, diabetes+sodium butyrate, diabetes+exercise, and diabetes+sodium butyrate+exercise. Type 2 diabetes was induced through 4 weeks of high-fat diet and then streptozotocin injection. Diabetic rats were treated with NaB (400 mg/kg daily) and treadmill exercise (5 days per week) for 6 weeks. Body weight and glycemic parameters such as fasting blood sugar, glucose tolerance, insulin level, insulin resistance index, and insulin sensitivity were evaluated in them.

**Results:** The results of this study showed that sodium butyrate combined with treadmill exercise causes a significant increase in body weight compared to the diabetic group ( $p < 0.05$ ). Also, the blood glucose level significantly decreased in sodium butyrate ( $p < 0.05$ ), exercise ( $p < 0.01$ ) and sodium butyrate+exercise ( $p < 0.001$ ) groups compared to the diabetes group. The level of blood sugar in the glucose tolerance test significantly decreased in sodium butyrate ( $p < 0.05$ ), exercise ( $p < 0.01$ ), and sodium butyrate+exercise ( $p < 0.001$ ) groups compared to the diabetes group. In the sodium butyrate+exercise group, a significant increase in insulin ( $p < 0.05$ ) and insulin sensitivity ( $p < 0.05$ ) was observed. Also, although insulin resistance was reduced in the sodium butyrate+exercise group compared to the diabetes group, this reduction was not significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Sodium butyrate combined with exercise can improve body weight and glycemic parameters in type 2 diabetes patients.

**Keywords:** Blood glucose, Body weight, Glucose tolerance, Insulin, Sodium Butyrate, Treadmill Exercise

**Address:** Cardiovascular research center, Shahid rahimi hospital, Lorestan university of medical science, Khorramabad, Iran

**Tel:** +98663333150

**Email:** vghorbanzadeh@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 34(6): 352 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

<sup>1</sup> Department of Biology, Science and Research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Biology, Science and Research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Cardiovascular research center, Shahid rahimi hospital, Lorestan university of medical science, Khorramabad, Iran (Corresponding Author)

<sup>4</sup> Department of Medical Physiology, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

<sup>5</sup> Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Sciences, Science and Research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran