



تأثیر تمرینات مقاومتی بر بیان PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی موش‌های دیابتی شده با رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین

سمیه یزدان پژوه: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران
عبدالعلی بناعی فر: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران (✉نویسنده مسئول). a_banaeifar@iau.ac.ir
سجاد ارشادی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران
مجتبی ایزدی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

بافت چربی،
بیان ژن،
تمرین مقاومتی،
دیابت نوع ۲

زمینه و هدف: مطالعات ژنتیکی از PPAR γ به عنوان مؤلفه ژنتیکی مؤثر در بروز و شدت دیابت نوع ۲ حمایت نموده‌اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی، مقاومت انسولین، گلوکز و سطوح انسولین سرم در موش‌های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی-کاربردی ۱۴ سر موش نر ویستار دیابتی شده ۱۰ هفته‌ای توسط رژیم غذایی پرچرب + STZ به شیوه تصادفی به گروه‌های ورزش ($n=7$) و کنترل ($n=7$) تقسیم شدند. گروه ورزش ۶ هفته تمرین مقاومتی را در قالب بالا رفتن از نردبان پله‌ای (۵ روز در هفته) اجرا نموده و گروه کنترل در مداخله تمرینی شرکت نمودند. بیان نسبی PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی، گلوکز ناشتا و مقاومت انسولین در ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در دو گروه اندازه‌گیری شد. از آزمون تی مستقل جهت مقایسه داده‌ها استفاده شد. تغییرات کمتر از پنج درصد معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تمرینات مقاومتی به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا ($p<0/001$) و مقاومت به انسولین ($p<0/001$) در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. در مقایسه با گروه کنترل، بیان PPAR γ در پاسخ به تمرینات مقاومتی به میزان معنی‌داری افزایش یافت ($p=0/013$). تفاوت معنی‌داری در سطوح انسولین سرم بین ۲ گروه مشاهده نشد ($p=0/184$).

نتیجه‌گیری: بر پایه شواهد موجود، کاهش مقاومت انسولین و گلوکز ناشتا را می‌توان به افزایش بیان PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی موش‌های چاق دیابتی در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. The effect of resistance training on PPAR γ expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. Razi J Med Sci. 2019;26(8):68-77.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Original Article

The effect of resistance training on PPAR γ expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ

Somayeh Yazdanpazhooh, PhD Student of Exercise Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran

Abdolali Banaeifar, Associate Professor of Exercise Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran (*Corresponding author). a_banaeifar@iau.ac.ir

Sajad Arshadi, Assistant Professor of Exercise Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran

Mojtaba Eizadi, Assistant Professor of Exercise Physiology, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran

Abstract

Background: Genetic studies have supported the role of PPAR γ as an effective genetic component in the incidence and severity of Type 2 Diabetes (T2D). The present study aimed to determine the effect of resistance training on PPAR γ expression in subcutaneous fat tissue, insulin resistance, glucose and serum insulin in T2D rats.

Methods: Fourteen males Wistar rats aged 10 weeks with T2D induced by high fat diet-STZ were randomly divided into exercise (n=7) and control (n=7) groups. Exercise group completed a six weeks resistance training including climbing on a stepladder (5 days/wk) and control group did not participate in any exercise intervention. Relative expression of PPAR γ expression in subcutaneous fat tissue, fasting glucose and insulin resistance were measured 48 hours after the last exercise session of two groups. Independent T test was used to compare data. P values less than 0.05 were considered significant.

Results: Resistance training led to significant decrease in fasting glucose (p<0.001) and insulin resistance (p<0.001) in comparison to control group. Compared to control group, PPAR γ increased in response to resistance training (p=0.013). No significant difference was observed in serum insulin between the two groups (p=0.0184).

Conclusion: Based on existing evidence, reduced insulin resistance and fasting glucose can be attributed to increased PPAR γ expression in subcutaneous fatty tissue of diabetic obese rats in response to resistance training.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Fatty tissue,
Gene expression,
Resistance training,
Type 2 diabetes

Received: 08/06/2019

Accepted: 28/09/2019

Cite this article as:

Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. The effect of resistance training on PPAR γ expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. Razi J Med Sci. 2019;26(8):68-77.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).



غالباً در بافت چربی بیان می‌شود اما در برخی بافت‌های دیگر نظیر عضله اسکلتی و کبد نیز که در هموستاز گلوکز مشارکت دارند بیان می‌شود (۷). مشخص شده است که فعالیت PPAR γ مستقیماً بیان GLUT4 را به عنوان ناقل اصلی گلوکز در بافت چربی و عضله اسکلتی تنظیم می‌کند (۹). مطالعات آزمایشگاهی آشکار نموده‌اند که بیان PPAR γ در گونه‌های حیوانی چاق کاهش می‌یابد (۱۰). کاهش بیان در حضور دیابت نوع ۲ نیز توسط برخی مطالعات گزارش شده است (۱۱ و ۱۲). از طرفی، مصرف آگونیست‌های PPAR γ به واسطه افزایش بیان آن توسط موش‌های دیابتی نوع ۲ با بهبود متابولیسم گلوکز و چربی همراه است (۱۳).

مکانیسم‌های اصلی عهده‌دار اثر این ژن بر خطر دیابت نوع ۲ به خوبی مشخص نشده است. با این وجود، اثرات مستقیم آن بر عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز کمتر گزارش شده است. بر پایه شواهد موجود که از نقش مؤثر آن در هموستاز گلوکز و عملکرد انسولین در بافت‌های هدف نظیر عضلات و بافت چربی حمایت نموده‌اند. این فرضیه مطرح است که چنانچه بتوان سطوح پروتئین یا بیان آن را در بافت‌های هدف بواسطه محرک‌های درونی یا برونی افزایش داد کاهش مقاومت انسولین و پیامد آن بهبود سطوح گلوکز خون را به دنبال خواهد داشت. در این زمینه، اگرچه برخی مطالعات از اثرات سودمند فعالیت ورزشی بر مؤلفه‌های هورمونی یا التهابی مؤثر در دیابت نوع ۲ حمایت نموده‌اند (۱۴)، اما مطالعات روی فاکتورهای ژنتیکی یا پلی‌مورفیسم‌های آن محدود هستند. چنانچه بخواهیم به پاسخ مؤلفه‌های ژنتیکی به تمرینات ورزشی در بیماران دیابتی یا دیگر جمعیت‌های چاق اشاره‌ای داشته باشیم، در مطالعه‌ایزدی و همکاران، ۳ ماه تمرینات مقاومتی به کاهش بیان TCF7L2 در بافت پانکراس همراه با افزایش عملکرد سلول‌های بتا و کاهش سطوح گلوکز خون در موش‌های دیابتی نوع ۲ همراه بود (۱۵). در مطالعه‌ای دیگر توسط رشیدی و همکاران، اجرای تمرینات هوازی توسط موش‌های دیابتی به افزایش بیان ژن *MTNR1B* همراه با افزایش

اینکه در میان عوامل مؤثر در بروز دیابت نوع ۲، چاقی از بیشترین اهمیت برخوردار است اخیراً یا توسط بسیاری از مطالعات پیشین حمایت شده است (۱). مشخص شده است که بافت چربی سفید نقش مهمی در ایجاد التهاب و کاهش عملکرد سیستم ایمنی به ویژه در شرایط چاقی بازی می‌کند (۲)، طوری که افزایش سطوح بافت چربی سفید یا چربی‌های زیرپوستی با افزایش التهاب در افراد چاق سالم یا بیمار همراه است. افزایش شیوع بافت چربی و ریسک فاکتورهای وابسته به چاقی دارای ارتباط نزدیکی با افزایش شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ است (۳ و ۴). دیابت نوع ۲ (Type 2 Diabetes-T2D) از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی قرن حاضر است (۵). مطالعات آزمایشگاهی به ویژه در دهه اخیر، چاقی را در کنار کم‌تحرکی از مهم‌ترین عوامل بروز دیابت نوع ۲ معرفی نموده‌اند. از طرفی، بروز یا میزان شدت دیابت نوع ۲ ریشه در عوامل چندگانه‌ای نظیر اختلالات متابولیکی، هورمونی و التهابی دارد (۲). از طرفی، نقش مؤلفه‌های ژنتیکی در سنتز و ترشح انسولین از پانکراس و عملکرد انسولین در بافت هدف نظیر بافت چربی، عضلات اسکلتی و کبد نیز اخیر در کانون توجه محققان علوم بالینی قرار گرفته است. در این میان، برخی مؤلفه‌های ژنتیکی نظیر FOXO1 و FTO که عملکرد انسولین را متأثر می‌کنند معرفی شده‌اند، به طوری که ارتباط بین سطوح پروتئین و بیان آن‌ها با سطوح چاقی، نیمرخ چربی و مقاومت انسولین بارها گزارش شده است (۶ و ۷).

برخی مطالعات دیگر نیز از PPAR γ به عنوان دیگر مؤلفه ژنتیکی مؤثر در بروز و شدت دیابت نوع ۲ حمایت نموده‌اند (۷). مکانیسم‌های عهده‌دار اثر PPAR γ روی حساسیت انسولین پیچیده هستند و بافت چربی، عضلات اسکلتی و کبد از نقاط هدف آن هستند اما به نظر می‌رسد که بافت چربی مهم‌ترین بافت هدف PPAR γ -TZDs است که به واسطه افزایش حساسیت انسولین نمایان می‌شود (۸). اگرچه PPAR γ

آب و غذای پرچرب دسترسی داشته باشند. در سرتاسر دوره تحقیق، موش‌ها در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر نگهداری شده و توسط یک نفر جابجا می‌گردید.

القای دیابت نوع ۲: برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پرچرب به مدت ۶ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با pH=۴/۵ به صورت داخل صفاقی با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد موش‌های صحرایی که از شرکت خوراک پارس‌دام خریداری گردید ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد (۱۹). یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۲۰). لازم به ذکر است اعمال رژیم غذایی پرچرب برای هر دو گروه تا پایان مطالعه ادامه یافت.

پروتکل تمرینات مقاومتی: پس از اطمینان از القای دیابت، موش‌ها به شیوه تصادفی به دو گروه تمرین مقاومتی و کنترل تقسیم شدند به طوری که گروه ورزش یک دوره تمرینات مقاومتی به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۵ ست با ۴ تکرار در هر ست را اجرا نمودند. فواصل استراحتی بین ست‌ها ۲ دقیقه و فواصل استراحتی بین تکرارها در هر ست ۳۰ ثانیه بود (۲۱، تعدیل شده). اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم موش‌ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن در طول دوره تمرینی است. جزئیات برنامه تمرینی در جدول ۱ خلاصه شده است. در طول این دوره، موش‌های گروه کنترل در مداخله تمرینی شرکت نداشتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های هر دو گروه مقاومتی و کنترل تشریح شدند. خون‌گیری و نمونه‌گیری بافتی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، موش‌های مورد مطالعه در هر دو گروه به واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه سینه

سنتز و ترشح انسولین در موش‌های دیابتی نوع ۲ منجر شد (۱۶). با این وجود، مطالعه لی و همکاران آشکار نمود که ۸ هفته تمرین قدرتی با شدت پایین به افزایش بیان PPAR γ در بافت چربی موش‌های نژاد اسپراگ داوولی چاق منجر می‌شود اما به پاسخ گلوکز و مقاومت انسولین در این مطالعه اشاره‌ای نشده است (۱۷). از طرفی، در مطالعه کیم و همکاران، ۶ هفته تمرین ورزشی در قالب روزانه یک ساعت شنا به تعداد ۵ روز در هفته همراه با مصرف رزیگلیتازون (۳ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) به افزایش بیان PPAR γ و PGC-1 α و افزایش آدیپونکتین و GLUT4 همراه با افزایش AMPK- α 2 در عضله نعلی موش‌های دیابتی منجر شد. این محققان افزایش حساسیت انسولین و جذب گلوکز عضلانی را به بهبود بیان ژن‌های مذکور در پاسخ به مداخله تمرینی و رزیگلیتازون نسبت داده‌اند (۱۸). علی‌رغم شواهد مذکور، اما مطالعه‌ای که اثر مستقیم تمرین مقاومتی بر بیان PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی را دنبال نماید به چشم نمی‌خورد. از این رو، در مطالعه حاضر اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بیان PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی همچنین مقاومت انسولین، سطوح گلوکز و انسولین سرم در موش‌های چاق دیابتی نوع ۲ اندازه‌گیری شد.

روش کار

جامعه آماری مطالعه تجربی-کاربردی حاضر را موش‌های نر ویستار انستیتو پاستور تهران تشکیل می‌دهند. نمونه آماری عبارت از ۱۴ سر موش نر ویستار ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی 20 ± 220 گرم هست که از جامعه آماری انتخاب شده و در ادامه پس از القای دیابت نوع ۲ به شیوه تصادفی به گروه‌های تمرین مقاومتی (۶ هفته تمرین مقاومتی، $n = 7$) و کنترل (۷ $p =$) با هدف تعیین اثر مداخله تمرینی بر بیان PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی، مقاومت انسولین و سطوح گلوکز تقسیم شدند.

موش‌های مورد مطالعه در محیط حیوان‌خانه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (22 ± 3 سانتی‌گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به

جدول ۱- جزئیات پروتکل تمرین مقاومتی بر پایه درصد وزن بدن به تفکیک هفته

| زمان تمرین | هفته اول | هفته دوم | هفته سوم | هفته چهارم | هفته پنجم و ششم |
|-----------------------------|----------|----------|----------|------------|-----------------|
| اعمال مقاومت (درصد وزن بدن) | ۳۰ | ۵۰ | ۷۰ | ۹۰ | ۱۰۰ |

جدول ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

| Genes | Primer sequence | Product size | Tm | Gene Bank |
|--------------------|-------------------------------|--------------|----|----------------|
| PPAR γ | For: ACAACAGGCCACATGAAGAGC | 159 bp | 60 | NM_001191052.1 |
| | Rev: AAGCTTCAATCGGATGGTTCTTCG | | | |
| RNA Polymrasell | For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC | 164 bp | 60 | XM_008759265.1 |
| | Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC | | | |

نرمافزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت. از آزمون شاپروویک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. مقایسه متغیرها بین دو گروه با استفاده از آزمون تی مستقل انجام گرفت. همچنین از آزمون تی همبسته با منظور مقایسه وزن بدن بین دو وضعیت قبل و پس از پروتکل ورزشی در ۲ گروه استفاده گردید. تغییرات کمتر از ۵ درصد معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین گروه‌های مورد مطالعه در هر دو شرایط قبل ($p = 0/318$) و پس از مطالعه ($p = 0/962$) مشاهده نشد. این در حالی است که وزن بدن پس از مداخله ورزشی نسبت به قبل در هر دو گروه تمرین مقاومتی ($p < 0/001$) و کنترل ($p < 0/001$) افزایش معنی‌دار یافت (جدول ۳). از طرفی، افزایش وزن در گروه تمرین مقاومتی را شاید بتوان به افزایش توده عضلانی در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد.

سطوح گلوکز ناشتا در گروه تمرین مقاومتی به میزان معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود ($p < 0/001$). به عبارتی اعمال تمرینات مقاومتی برای مدت ۶ هفته به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته‌اند، منجر شد (جدول ۴، نمودار ۱).

مشابه گلوکز، تفاوت معنی‌دار در شاخص مقاومت انسولین بین دو گروه مقاومتی و کنترل مشاهده شد ($p < 0/001$). به عبارتی، اعمال تمرینات مقاومتی به کاهش معنی‌دار مقاومت انسولین نسبت به گروه کنترل منجر شده است (جدول ۴، نمودار ۲). علی‌رغم تغییر

حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت چربی زیرپوستی نمونه‌برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™ (RNA Stabilization reagent 50 mL) با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش‌های ژنتیکی در مرکز آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران غوطه‌ور گردید.

غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. انسولین سرم به روش الایزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) کشور آلمان اندازه‌گیری شد. از مقادیر گلوکز و انسولین ناشتا برای محاسبه مقاومت انسولین استفاده گردید (۲۲).

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت (۲۳). تعیین PPAR mRNA توسط RT-Real time PCR به وسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستور العمل شرکت استفاده گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان PPAR γ استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده‌اند.

آنالیز آماری: کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از

جدول ۳- وزن بدن (گرم) در شرایط قبل مداخله های تمرینی در گروه های مورد مطالعه

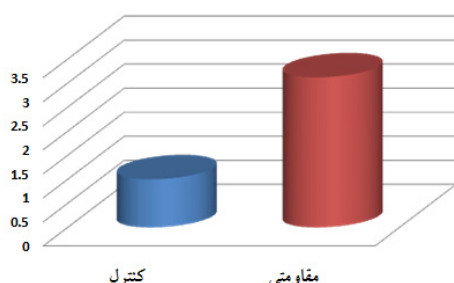
| گروه | قبل از مداخله ورزشی | پس از مداخله ورزشی | سطح معنی داری (Sig) |
|---------|---------------------|--------------------|---------------------|
| کنترل | ۲۸۰ ± ۱۳ | ۳۷۰ ± ۷ | < ۰/۰۰۱ |
| مقاومتی | ۲۷۹ ± ۱۹ | ۳۸۱ ± ۸ | < ۰/۰۰۱ |

جدول ۴- سطوح گلوکز، انسولین، مقاومت انسولین و بیان نسبی PPARy متعاقب مداخله تمرینی در دو گروه مقاومتی و کنترل

| متغیر | گروه کنترل | گروه مقاومتی | سطح معنی داری |
|------------------------------|-------------|--------------|---------------|
| گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر) | ۳۰۲ ± ۱۵ | ۱۹۸ ± ۳۴ | < ۰/۰۰۱ |
| مقاومت انسولین (HOMA-IR) | ۴/۴۹ ± ۰/۳۳ | ۳/۲۲ ± ۰/۵۸ | < ۰/۰۰۱ |
| انسولین سرم (μIU/ml) | ۶/۰۲ ± ۰/۲۸ | ۶/۵۸ ± ۰/۱۵ | ۰/۱۸۴ |
| بیان نسبی PPARy | ۱ | ۳/۱۲ ± ۱/۸۴ | ۰/۰۱۳ |

معنی دار گلوکز و مقاومت انسولین، اما سطوح انسولین سرم در پاسخ به تمرین مقاومتی دستخوش تغییر معنی داری نشد ($p = ۰/۱۸۴$ ، جدول ۴).

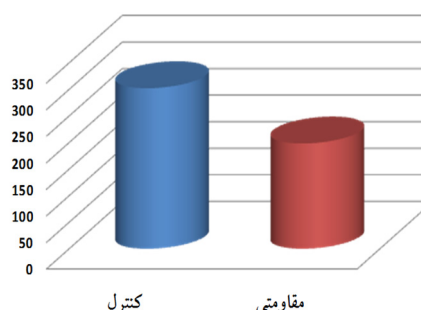
همچنین در پاسخ به تمرینات مقاومتی، بیان ژن PPARy در بافت چربی زیرپوستی افزایش یافت ($p = ۰/۰۱۳$). به عبارتی، مداخله تمرینی به افزایش معنی دار بیان نسبی PPARy در بافت چربی زیرپوستی معادل ۳ برابر نسبت به گروه کنترل منجر شد (جدول ۴، نمودار ۳).



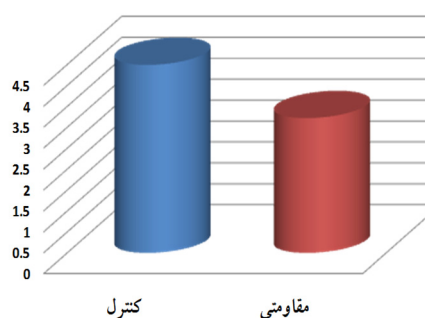
نمودار ۳- بیان نسبی PPARy در بافت چربی زیرپوستی گروه ورزش و کنترل. بیان نسبی PPARy متعاقب ۶ هفته تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ($p = ۰/۰۱۳$)

بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه بیانگر اثربخشی تمرینات مقاومتی بر سطوح گلوکز، مقاومت انسولین همراه با افزایش بیان PPARy در موش های دیابتی مورد مطالعه بود. به عبارتی، ۶ هفته تمرین مقاومتی به تعداد ۵ جلسه در هفته به کاهش معنی دار گلوکز و مقاومت انسولین همراه با افزایش بیان PPARy در بافت چربی زیرپوستی موش های چاق دیابتی نوع ۲ در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند، منجر شد. در تایید یافته های حاضر، سوری همکاران کاهش معنی دار گلوکز را متعاقب ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در موش های دیابتی نوع ۲ گزارش نموده اند (۲۴). در مطالعه وی و همکاران نیز ۱۰ هفته تمرین شنا توسط موش های دارای رژیم غذایی پر چرب به بهبود متابولیسم گلوکز و چربی همراه با کاهش مقاومت انسولین منجر شد (۲۵). با این وجود، در مطالعه مالتایس و همکاران علی رغم کاهش توده چربی بدن، ۴



نمودار ۱- شاخص مقاومت انسولین پس از تمرینات مقاومتی در گروه های کنترل و ورزش



نمودار ۲- سطوح گلوکز ناشتا پس از تمرینات مقاومتی در گروه های کنترل و ورزش

ماه تمرین مقاومتی به تغییری در سطوح گلوکز در مردان سالمند دارای اضافه وزن منجر نشد (۲۶).

بر پایه شواهد بالینی و آزمایشگاهی، کاهش سطوح گلوکز ناشتا در گروه مقاومتی در مطالعه حاضر را به نوعی می‌توان به کاهش مقاومت انسولین در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد. در این راستا، استگلیتینگ و همکاران نیز بهبود گلوکز و HbA1C متعاقب ۱۲ هفته تمرینات اینتروال شدید به تعداد ۳ جلسه در هفته با شدت ۷۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه را به نوعی به کاهش مقاومت انسولین یا نیمرخ التهابی نسبت داده‌اند (۲۷). در مطالعه عبدقادر و همکاران، ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به کاهش مقاومت انسولین همراه با بهبود HbA1C در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر شد (۱۴). با این وجود، دانگز و همکاران عدم تغییر عملکرد انسولین و انتقال گلوکز غشایی را متعاقب ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در مردان دارای چاقی شکمی گزارش نموده‌اند (۲۸). تناقض در یافته‌های مذکور را می‌توان به تفاوت در نوع، مدت یا شدت تمرینات ورزشی و یا نوع جمعیت مورد مطالعه نسبت داد؛ به طوری که در تحقیق چانا و همکاران اثر ۸ هفته تمرین هوازی با ۲ شدت مختلف روی GLUT4 و کنترل قند خون در موش‌های دیابتی چاق و چاق غیر دیابتی آشکار نمود که علی‌رغم اثرات سودمند هر دو شدت تمرین، اما برنامه تمرین با شدت بالا با کاهش بیشتر در سطوح گلوکز خون همراه بوده است (۲۹). در یک مطالعه دیگر توسط گلانز و همکاران، کاهش معنی‌داری در سطوح گلوکز خون در گروهی از بیماران که در تمرینات مقاومتی با شدت بالاتر شرکت داشته‌اند نسبت به گروه تمرینی با شدت پایین‌تر مشاهده شد (۳۰).

بر پایه مشاهدات مذکور که گاهاً متناقض نیز گزارش شده‌اند، برخی سوال‌ها یا فرضیه‌ها در این زمینه بدون پاسخ مانده‌اند. چراکه گاهاً بهبود تعیین‌کننده‌های دیابت نوع ۲ در پاسخ به مداخله‌های تمرینی در غیاب تغییر مؤلفه‌های متابولیکی یا هورمونی مذکور گزارش شده است. از این رو، محققان در صدد شناخت سایر رخدادهای ناشی از تمرین ورزشی که عهده‌دار تغییر تعیین‌کننده‌های دیابت هستند، بر آمده‌اند. در این زمینه، در دو دهه اخیر به ویژه از سال ۲۰۰۷ به

بعد فاکتورهای رونویسی متعددی یا واریانت‌های ژنتیکی که فرآیندهای مربوط به سنتز و ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس، مکانیسم‌های عهده‌دار رهایی گلوکز کبدی نظیر گلوکونئوزنز و یا مسیرهای سیگنالینگ انسولین در بافت‌های هدف نظیر بافت چربی و عضلانی که متابولیسم گلوکز و چربی را متأثر می‌کنند، شناخته شده‌اند. برای مثال، در مطالعه حاضر، بهبود سطوح گلوکز و مقاومت انسولین متعاقب تمرینات مقاومتی را شاید بتوان به افزایش بیان و PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد.

در تایید این یافته‌ها، لی و همکاران افزایش معنی‌دار بیان و پروتئین PPAR γ در بافت چربی زیرپوستی موش‌های نر نژاد اسپراگ داوولی به واسطه ۸ هفته تمرین مقاومتی با شدت پایین، متوسط و شدید نسبت به گروه کنترل را گزارش نموده‌اند (۱۷). افزایش معنی‌دار بیان PPAR γ همراه با بهبود نیمرخ گلیسیمیک همچنین در پاسخ به تمرینات هوازی نسبتاً شدید توسط دیگر محققان گزارش شده است (۳۱). همچنین پالا و همکاران اشاره نموده‌اند که اگرچه تمرین آبی به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه به کاهش بیان PPAR γ در بافت کبد و عضله موش‌های نژاد رد آلبینو منجر شد اما تداوم آن برای ۶ هفته با افزایش معنی‌دار PPAR γ ، GLUT4 و GLUT2 در بافت کبد و عضلانی همراه بود (۳۱). این محققان با استناد به یافته‌های خود اینگونه نتیجه‌گیری نموده‌اند که اگرچه یک استرس شدید در قالب ۳۰ دقیقه دویدن با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه به کاهش بیان ژن‌های مؤثر متابولیسم گلوکز در بافت کبد و عضله منجر می‌شود اما تداوم و تکرار این آزمون ورزشی به تعداد ۵ جلسه در هفته برای مدت ۶ هفته به بهبود یا به عبارتی افزایش بیان ژن‌های مذکور در بافت کبد و عضله منجر می‌شود که بیانگر اثر بخشی تمرینات ورزشی مداوم روی فاکتورهای ژنتیکی مؤثر در بهبود نیمرخ گلیسیمیک نظیر PPAR γ می‌باشد.

اغلب مطالعات سلولی-مولکولی در این زمینه به شدت از نقش مؤثر PPAR γ در مسیرهای سیگنالینگ انسولین در بافت چربی و هموستاز گلوکز حمایت نموده‌اند. بر پایه این شواهد می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری

به طوری که ارتباط بین سطوح پروتئین و بیان آن‌ها با نیمرخ چربی و مقاومت انسولین بارها گزارش شده است (۳۳ و ۳۴). با توجه به شواهد مذکور، اگرچه اندازه‌گیری بیان PPARy در بافت چربی زیرپوستی در کنار مقاومت انسولین را می‌توان از نقاط قوت مطالعه حاضر بر شمرد اما کاملاً مشخص است که عملکرد انسولین در سطوح بافت هدف را نمی‌توان بازتابی از PPARy به تنهایی دانست، بلکه مؤلفه‌های هورمونی و فاکتورهای رونویسی دیگری نیز به شدت عملکرد انسولین را متأثر می‌کنند. از این رو، عدم اندازه‌گیری بیان یا سطوح پروتئین دیگر مؤلفه‌های رونویسی مؤثر در عملکرد انسولین نظیر FOXO1, IRS1, FTO و میانجی‌های التهابی یا ضدالتهابی از نقاط ضعف یا محدودیت‌های مطالعه حاضر به شمار می‌رود.

در یک جمع بندی: تمرینات مقاومتی با بهبود سطوح گلوکز خون در موش‌های چاقی دیابتی نوع ۲ همراه است. بر پایه یافته‌های مطالعه حاضر و با استناد به شواهد موجود در خصوص مکانیسم عملکردی PPARy، این بهبود را شاید بتوان به افزایش بیان PPARy در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد. چراکه افزایش سطوح پروتئین یا بیان آن در بافت‌های هدف نظیر بافت چربی یا عضلانی به واسطه تأثیر بر مسیرهای سیگنالینگ انسولین به بهبود عملکرد انسولین یا کاهش مقاومت انسولین منجر می‌شود. علی‌رغم این شواهد، درک و شناخت از مکانیسم‌های عهده‌دار نقش تمرینات ورزشی بر مجموعه فرآیندهای منتهی به عملکرد انسولین نیازمند مطالعات بیشتر است.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از آقای دکتر کاظم باعشی و دکتر اصغر ظریفیان که در اندازه‌گیری متغیرهای ژنتیکی و بیوشیمیایی همیاری نموده‌اند تشکر و قدر دانی می‌نمایند.

References

1. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science*; 2005 Jan 21.307(5708):373-5.
2. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat

نمود که افزایش بیان PPARy در پاسخ به تمرینات ورزشی به نوعی در بهبود مقاومت انسولین و نیمرخ گلیسیمیک در جمعیت‌های دیابتی نوع ۲ مؤثر است. مکانیسم‌های عهده‌دار اثر PPARy روی حساسیت و مقاومت انسولین پیچیده هستند و بافت چربی، عضلات اسکلتی و کبد از نقاط هدف آن هستند اما به نظر می‌رسد که بافت چربی مهم‌ترین بافت هدف PPARy-TZDs است که به واسطه افزایش حساسیت انسولین نمایان می‌شود (۸). در این زمینه مشخص شده است که در بیماران دیابتی نوع ۲، فعالیت PPARy از طریق اتصال به تیازولیدین لیون (Thiazolidinedione-TZD) به بهبود قابل توجه حساسیت انسولین کل بدن منجر می‌شود که با کاهش سطوح انسولین و گلوکز همراه است (۸). اتصال انسولین به رسپتور تیروزین کیناز مجموعه فرآیندهای تحت عنوان آبشار فسفوریلاسیون درون سلولی را فعال می‌کند که شامل فعالیت پروتئین‌های سوپسترای گیرنده انسولین و فعال شدن PI3K و دیگر کینازهای پایین دست می‌باشد که فرآیندهای بیولوژیکی چندگانه‌ای نظیر جذب گلوکز، متابولیسم لیپیدها، تمایز و بقاء و تنظیم رونویسی ژن را ترویج می‌دهد. مشخص شده است که فعالیت PPARy مسیرهای سیگنالینگ انسولین را در چندین گام از این فرآیند متأثر می‌کند که با بهبود حساسیت انسولین کل بدن و افزایش متابولیسم گلوکز و چربی همراه است (۸). در این رابطه، مشخص شده است که مصرف روزیگلیتازون به عنوان یکی دیگر از آگونیست‌های PPARy توسط موش‌های دیابتی نوع ۲ با بهبود متابولیسم گلوکز و چربی همراه است (۱۱).

از طرفی، فعالیت PPARy مستقیماً بیان GLUT4 را در بافت چربی و عضله اسکلتی تنظیم می‌کند (۹). این امکان نیز وجود دارد که تغییر در فعالیت یا بیان PPARy در پاسخ به تمرینات ورزشی به واسطه تأثیر بر سایر فاکتورهای رونویسی مؤثر در مسیرهای سیگنالینگ انسولین به کاهش مقاومت انسولین یا بهبود نیمرخ گلیسیمیک منجر شود. در این زمینه، مشخص شده است که مؤلفه‌های ژنتیکی FOXO1, FTO و هموستاز انرژی و متابولیسم گلوکز و چربی را در بافت‌های هدف نظیر عضلات اسکلتی و بافت چربی متأثر می‌کنند (۳۲ و ۳۳).

- cells. *Vitam Horm*; 2006.74:443-77.
3. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*; 2005 Nov.28(11):2745-9.
 4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*; 2005 Nov 5.366(9497):1640-9.
 5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 2004 May.27(5):1047-53.
 6. Klötting N, Schleinitz D, Ruschke K, Berndt J, Fasshauer M, Tönjes A, et al. Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*; 2008 Apr.51(4):641-7.
 7. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Ann Rev Biochem*; 2008.77:289-312.
 8. Leonardini A, Laviola L, Perrini S, Natalicchio A, Giorgino F. Cross-talk between PPAR γ and insulin signaling and modulation of insulin sensitivity. *PPAR Res*; 2009.2009:818945.
 9. Wu Z, Xie Y, Morrison RF, Bucher NL, Farmer SR. PPAR γ induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBP α during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J Clin Invest*; 1998 Jan 1.101(1):22-32.
 10. Padmanabhan M, Arumugam G. Effect of Persea americana (avocado) fruit extract on the level of expression of adiponectin and PPAR- γ in rats subjected to experimental hyperlipidemia and obesity. *J Complement Integr Med*; 2014 Jun.11(2):107-19.
 11. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*; 2007.316(5826):889-94.
 12. Cha SW, Choi SM, Kim KS, Park BL, Kim JR, Kim JY, et al. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. *Obesity (Silver Spring)*; 2008.16(9):2187-9.
 13. Qu X, Zhao S, Gao J, Hu M, Dong L, Zhang X. Reduced expression and secretion of apolipoprotein M in fat-fed, streptozotocin-diabetic rats is partially reversed by an artificial ligand of PPAR γ . *Yi Xue Ban*; 2012 Aug.37(8):796-801.
 14. Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci*; 2013.13(4): 857-63.
 15. Eizadi M, Ravasi A, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The effect of three months of resistance training on TCF7L2 expression in pancreas tissues of type 2 diabetic rats. *Avicenna J Med Biochem*; 2016 June.4(1):e34014.
 16. 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. *JKH*; 2016.11(3): 40-8.
 17. Li M, Bai Y, Jianfei C, Xiaodong X, Yuanyuan D, Jing Z. Effects of different exercise intensity on PPAR γ and relative index in adolescent obesity rats. *Wei Sheng Yan Jiu*; 2014 Sep.43(5):732-7.
 18. Kim JC. The effect of exercise training combined with PPAR γ agonist on skeletal muscle glucose uptake and insulin sensitivity in induced diabetic obese Zucker rats. *J Exerc Nutr Biochem*; 2016 Jun.20(2):42-50.
 19. Sun YP, Lu NC, Parmley WW, Hollenbeck CB. Effect of cholesterol diets on vascular function and Atherogenesis in rabbits. *Proc Soc Exp Bio Med*; 2000.224(3):166-71.
 20. Eizadi M, Ravasi AA, Soori R, Baesi K, Choubineh S. Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabetes rats induced by streptozotocin-nicotinamide. *Feyz*; 2017.21(1):1-8.
 21. Molanouri Shamsi M, Hassan Z M, Mahdavi M, Gharakhanlou R, Azadmanesh K, Baghersad L, et al. Influence of Resistance Training on IL-15 mRNA Expression and the Protein Content in Slow and Fast Twitch Muscles of Diabetic Rats. *IJEM*; 2012.14(2):185-92.
 22. Marita AR, Sarkar JA, Rane S. Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: Study from Mumbai, Western India. *Mol Cell Biochem*; 2005 Jul.275(1-2):143-51.
 23. Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, et al. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. *Obesity (Silver Spring)*; 2007 Mar.15(3):640-5.
 24. Soori R, Rashidi M, Choobineh S, Ravasi A A, Baesi K, Rashidy-Pour A. Effects of 12 weeks resistant training on MTNR1B gene expression in the pancreas and glucose and insulin levels in type 2 diabetic rats. *Koomesh*; 2017.19(1):46-55.
 25. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*; 2011 Sep.60(9):1244-52.
 26. Maltais ML, Perreault K, Courchesne-Loyer

A, Lagacé JC, Barsalani R, Dionne IJ. Effect of resistance training and various sources of Protein supplementation on body fat mass and metabolic profile in sarcopenic overweight older adult men: A pilot study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*; 2016 Feb.26(1):71-7.

27. Steckling FM, Farinha JB, Santos DL, Bresciani G, Mortari JA, Stefanello ST, et al. High intensity interval training reduces the levels of serum inflammatory cytokine on women with metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 2016 Nov.124(10):597-601.

28. Donges CE, Duffield R, Guelfi KJ, Smith GC, Adams DR, Edge JA. Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. *Appl Physiol Nutr Metab*; 2013 Jul.38(7):779-88.

29. Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, de Almeida JA, et al. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *CBF*; 2015 Oct 1.33(7):435-42.

30. Glans F, Eriksson KF, Segerström A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L. Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 2009 Jul.85(1):69-74.

31. Pala R, Genc E, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Er B, Cinar V, Sahin K. L-Carnitine supplementation increases expression of PPAR- γ and glucose transporters in skeletal muscle of chronically and acutely exercised rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*; 2018 Jan 31.64(1):1-6.

32. Asterholm IW, Rutkowski JM, Fujikawa T, Cho YR, Fukuda M, Tao C, et al. Elevated resistin levels induce central leptin resistance and increased atherosclerotic progression in mice. *Diabetologia*; 2014 Jun.57(6):1209-18.

33. Motawi TM1, Shaker OG, El-Sawalhi MM, Abdel-Nasser ZM. Visfatin -948G/T and resistin -420C/G polymorphisms in Egyptian type 2 diabetic patients with and without cardiovascular diseases. *Genome*; 2014 May.57(5):259-66.

34. Sanip Z, Ariffin FD, Al-Tahami BA, Sulaiman WA, Rasool AH. Obesity indices and metabolic markers are related to hs-CRP and adiponectin levels in overweight and obese females. *Obes Res Clin Pract*; 2013 Jul-Aug.7(4):e315-20.