مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۸، آبان ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات مقاومتی بر بیان PPARγ 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 ارشدی: 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

زمینه و هدف: مطالعات ژنتیکی از PPARγ به عنوان مؤلفه ژنتیکی مؤثر در بروز و شدت دیابت نوع ۲ حمایت نموده‌اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان PPARγ 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=۷) و کنترل (n=۷) 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 ننمودند. بیان نسبی PPARγ 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 ($p<۰/۰۰۱$) و مقاومت به انسولین ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. در مقایسه با گروه کنترل، بیان PPARγ در پاسخ به تمرینات مقاومتی به میزان معنی‌داری افزایش یافت ($p = ۰/۰۱۳$). تفاوت معنی‌داری در سطوح انسولین سرم بین ۲ گروه مشاهده نشد ($p = ۰/۱۸۴$).

نتیجه‌گیری: بر پایه شواهد موجود، کاهش مقاومت انسولین و گلوکز ناشتا را می‌توان به افزایش بیان PPARγ 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.

کلیدواژه‌ها

بافت چربی،

بیان ژن،

تمرین مقاومتی،

دیابت نوع ۲

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۷/۰۶

شیوه استناد به این مقاله:

Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. The effect of resistance training on PPARγ 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 به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(8):68-77. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The effect of resistance training on PPARγ 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 PPARγ 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 PPARγ 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 PPARγ 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, PPARγ increased in response to resistance training ($p=0.013$). No significant difference was obsereved 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 PPARγ 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 PPARγ 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

مقدمه

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 (۳و۴). 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 معرفی‌شده‌اند، به‌طوری‌که ارتباط بین سطوح پروتئین و بیان آن‌ها با سطوح چاقی، نیمرخ چربی و مقاومت انسولین بارها گزارش شده است (۶و۷).

برخی مطالعات دیگر نیز از PPARγ به عنوان دیگر مؤلفه ژنتیکی مؤثر در بروز و شدت دیابت نوع ۲ حمایت نموده‌اند (۷). مکانیسم‌های عهده‌دار اثر PPARγ 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 PPARγ-TZDs است که به واسطه افزایش حساسیت انسولین نمایان می‌شود (۸). اگرچه PPARγ 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 PPARγ مستقیماً بیان GLUT4 را به عنوان ناقل اصلی گلوکز در بافت چربی و عضله اسکلتی تنظیم می‌کند (۹). مطالعات آزمایشگاهی آشکار نموده‌اند که بیان PPARγ در گونه‌های حیوانی چاق کاهش می‌یابد (۱۰). کاهش بیان در حضور دیابت نوع ۲ نیز توسط برخی مطالعات گزارش شده است (۱۱و۱۲). از طرفی، مصرف آگونیست‌های PPARγ 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

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 PPARγ در بافت چربی موش‌های نژاد اسپراگ داولی 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 PPARγ و PPARα و PGC-1α و افزایش آدیپونکتین و GLUT4 همراه با افزایش AMPK-α2 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 PPARγ در بافت چربی زیرپوستی را دنبال نماید به چشم نمی‌خورد. از این رو، در مطالعه حاضر اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بیان PPARγ 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 ۲۰±۲۲۰ 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 = ۷) و کنترل (۷ = p) با هدف تعیین اثر مداخله تمرینی بر بیان PPARγ در بافت چربی زیرپوستی، مقاومت انسولین و سطوح گلوکز تقسیم شدند.

موش‌های مورد مطالعه در محیط حیوان خانه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (۲۲±۳ سانتی گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ به گونه‌ای نگه‌داری شدند که آزادانه به 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 نوع۲: 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 دسی لیتر 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 به‌طوری‌که 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

جدول ۱- جزعیات 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
PPARγ	For: ACAACAGGCCACATGAAGAGC Rev: AAGCTTCAATCGGATGGTTCTTCG	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

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) ساخت 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 PPARγ استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده‌اند.

آنالیز آماری: کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرمافزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت. از آزمون شاپرووبک 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 ($p = ۰/۳۱۸$) و پس از مطالعه ($p = ۰/۹۶۲$) مشاهده نشد. این در حالی است که وزن بدن پس از مداخله ورزشی نسبت به قبل در هردو گروه تمرین مقاومتی ($p < ۰/۰۰۱$) و کنترل ($p < ۰/۰۰۱$) 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 پایین تر از گروه کنترل بود ($p < ۰/۰۰۱$). به عبارتی اعمال تمرینات مقاومتی برای مدت ۶ هفته به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند، منجر شد (جدول ۴، نمودار ۱).

مشابه گلوکز، تفاوت معنی‌دار در شاخص مقاومت انسولین بین دو گروه مقاومتی و کنترل مشاهده شد ($p < ۰/۰۰۱$). به عبارتی، اعمال تمرینات مقاومتی به کاهش معنی‌دار مقاومت انسولین نسبت به گروه کنترل منجر شده است (جدول ۴، نمودار ۲). علی‌رغم تغییر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

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

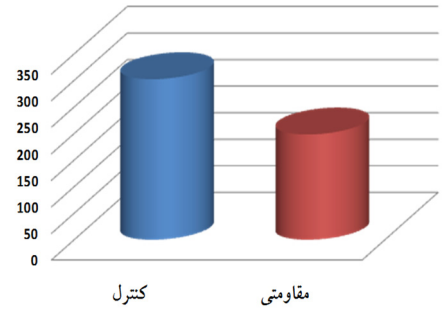
گروه	قبل از مداخله ورزشی	پس از مداخله ورزشی	سطح معنی داری (sig)
کنترل	۲۸۰ ± ۱۳	۳۷۰ ± ۷	< ۰/۰۰۱
مقاومتی	۲۷۹ ± ۱۹	۳۸۱ ± ۸	< ۰/۰۰۱

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

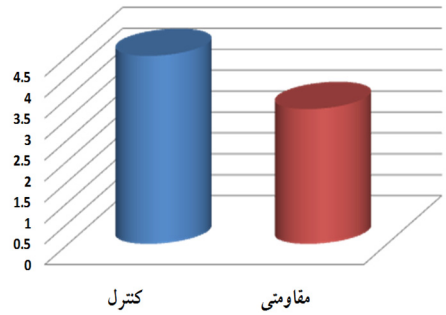
متغیر	گروه کنترل	گروه مقاومتی	سطح معنی داری
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	۳۰۲ ± ۱۵	۱۹۸ ± ۳۴	< ۰/۰۰۱
مقاومت انسولین (HOMA-IR)	۴/۴۹ ± ۰/۳۳	۳/۲۲ ± ۰/۵۸	< ۰/۰۰۱
انسولین سرم (µIU/ml)	۶/۰۲ ± ۰/۲۸	۶/۵۸ ± ۰/۱۵	۰/۱۸۴
بیان نسبی PPARγ	۱	۳/۱۲ ± ۱/۸۴	۰/۰۱۳

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

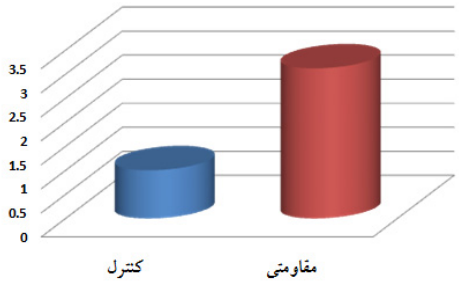
همچنین در پاسخ به تمرینات مقاومتی، بیان ژن PPARγ در بافت چربی زیرپوستی افزایش یافت (p = ۰/۰۱۳). به عبارتی، مداخله تمرینی به افزایش معنی‌دار بیان نسبی PPARγ در بافت چربی زیرپوستی معادل ۳ برابر نسبت به گروه کنترل منجر شد (جدول ۴، نمودار ۳).



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



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



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

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه بیانگر اثربخشی تمرینات مقاومتی بر سطوح گلوکز، مقاومت انسولین همراه با افزایش بیان PPARγ در موش‌های دیابتی مورد مطالعه بود. به عبارتی، ۶ هفته تمرین مقاومتی به تعداد ۵ جلسه در هفته به کاهش معنی‌دار گلوکز و مقاومت انسولین همراه با افزایش بیان PPARγ در بافت چربی زیرپوستی موش‌های های چاق دیابتی نوع ۲ در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند، منجر شد. در تایید یافته‌های حاضر، سوری همکاران کاهش معنی‌دار گلوکز را متعاقب ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در موش‌های دیابتی نوع ۲ گزارش نموده‌اند (۲۴). در مطالعه وی و همکاران نیز ۱۰ هفته تمرین شنا توسط موش‌های 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 علی‌رغم کاهش توده چربی بدن، ۴

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

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، استگلینگ 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 عبداقادر 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؛ به‌طوری‌که 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 داشته اند نسبت به گروه تمرینی با شدت پایین تر مشاهده شد (۳۰).

بر پایه مشاهدات مذکور که گاهاً متناقض نیز گزارش شده اند، برخی سوال ها یا فرضیه ها در این زمینه بدون پاسخ مانده اند. چراکه گاهاً بهبود تعیین کننده های دیابت نوع ۲ در پاسخ به مداخله های 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 تعیین کننده های دیابت هستند، بر آمده اند. در این زمینه، در دو دهه اخیر به ویژه از سال ۲۰۰۷ به بعد فاکتورهای رونویسی متعددی یا واریانت های ژنتیکی که فرآیندهای مربوط به سنتز و ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس، مکانیسم‌های عهده‌دار رهایی گلوکز کبدی نظیر گلوکونئوژنز و یا مسیرهای سیگنالینگ انسولین در بافت‌های هدف نظیر بافت چربی و عضلانی که متابولیسم گلوکز و چربی را متأثر می‌کنند، شناخته شده اند. برای مثال، در مطالعه حاضر، بهبود سطوح گلوکز و مقاومت انسولین متعاقب تمرینات مقاومتی را شاید بتوان به افزایش بیان و PPARγ در بافت چربی زیرپوستی در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد.

در تایید این یافته‌ها، لی و همکاران افزایش معنی‌دار بیان و پروتئین PPARγ در بافت چربی زیرپوستی موش‌های نر نژاد اسپراگ داولی به واسطه ۸ هفته تمرین مقاومتی با شدت پایین، متوسط و شدید نسبت به گروه کنترل را گزارش نموده‌اند (۱۷). افزایش معنی‌دار بیان PPARγ 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 آنی به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه به کاهش بیان PPARγ در بافت کبد و عضله موش‌های نژاد رد آلبینو منجر شد اما تداوم آن برای ۶ هفته با افزایش معنی‌دار PPARγ ، 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 PPARγ می باشد.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

نمود که افزایش بیان PPARγ در پاسخ به تمرینات ورزشی به نوعی در بهبود مقاومت انسولین و نیمرخ گلیسیمیک در جمعیت‌های دیابتی نوع ۲ مؤثر است. مکانیسم‌های عهده‌دار اثر PPARγ 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 PPARγ-TZDs است که به واسطه افزایش حساسیت انسولین نمایان می‌شود (۸). در این زمینه مشخص شده است که در بیماران دیابتی نوع ۲، فعالیت PPARγ 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 پروتئین های سوبسترای گیرنده انسولین و فعال شدن PI3K و دیگر کینازهای پایین دست می باشد که فرآیندهای بیولوژیکی چندگانه‌ای نظیر جذب گلوکز، متابولیسم لیپیدها، تمایز و بقاء و تنظیم رونویسی ژن را ترویج می دهد. مشخص شده است که فعالیت PPARγ 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 PPARγ توسط موش‌های دیابتی نوع ۲ با بهبود متابولیسم گلوکز و چربی همراه است (۱۱).

از طرفی، فعالیت PPARγ مستقیماً بیان GLUT4 را در بافت چربی و عضله اسکلتی تنظیم می‌کند (۹). این امکان نیز وجود دارد که تغییر در فعالیت یا بیان PPARγ 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 ، PPARγ و FTO هموستاز انرژی و متابولیسم گلوکز و چربی را در بافت‌های هدف نظیر عضلات اسکلتی و بافت چربی متأثر می‌کنند (۳۲و۳۳)، به‌طوری‌که ارتباط بین سطوح پروتئین و بیان آن‌ها با نیمرخ چربی و مقاومت انسولین بارها گزارش شده است (۳۳و۳۴). با توجه به شواهد مذکور، اگرچه اندازه‌گیری بیان PPARγ 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 PPARγ 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 پروتئیین دیگر مؤلفه‌های رونویسی مؤثر در عملکرد انسولین نظیر FTO, IRS1, FOXO1 و میانجی های التهابی یا ضدالتهابی از نقاط ضعف یا محدودیت های مطالعه حاضر به شمار می رود.

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 PPARγ، این بهبود را شاید بتوان به افزایش بیان PPARγ 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 باعثی و دکتر اصقر ظریفیان که در اندازه‌گیری متغیرهای ژنتیکی و بیوشیمیایی همیاری نموده‌اند تشکر و قدر دانی می نمایند.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

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. Klöting 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 PPARγ and insulin signaling and modulation of insulin sensitivity. PPAR Res; 2009.2009:818945.
9. Wu Z, Xie Y, Morrison RF, Bucher NL, Farmer SR. PPARγ induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPα 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 PPARγ. 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 AASoory 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 PPARγ 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 PPARγ 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 diabet es 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]

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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-21]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.8.8.2]