http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2023.28008.1499

Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology
Spring/Summer 2023
Volume 10, Number 1
141-153

Original Article **Open Access**

The effect of 12 weeks of aerobic training on the function of beta cells and uncoupled protein 2 pancreas of diabetic obese rats

Vahideh Riyahi[1], Hassan Morovvati*[2], Amir Khosravi[3]

Receive 2022 October 10; Accepted 2023 March 02

Abstract

Aim: Exercise is a type of non-pharmacological treatment for obesity and type 2 diabetes, and at the same time, the molecular mechanisms responsible for genetic adaptations to it, especially in the pancreas, are less known. The aim of this study was to determine the effect of 12 weeks of aerobic training on the function of beta cells and uncoupled protein 2 of the pancreas of diabetic obese rats. **Methods:** In this experimental study, 24 obese diabetic and healthy rats (220 ± 5 g) were randomly divided into three equal groups: HE healthy, DI diabetic, and DI-AT aerobic training diabetic. The DI-AT group participated in a 12-week aerobic training program with 5 sessions per week, and the control group did not participate in any training program. Glucose concentration was measured by glucose oxidase colorimetric method, serum insulin by ELISA method and UCP2 gene expression by RT-Real time PCR method. The data were analyzed using the statistical method of one-way analysis of variance at a significance level of 0.05. **Results:** At the end of the research, the relative expression of pancreatic tissue UCP2 gene and HOMA-B of the DI-AT group was significantly lower than the DI group (PHOMA-B = 0.001: PUCP2 = 0.001). And it was more than HE group (PHOMA-B=0.001: PUCP2=0.001). **Conclusion:** Aerobic training improves the glycemic profile and insulin level in type 2 diabetic rats, probably part of this improvement can be related to the change in the relative expression of UCP2 gene in the pancreatic tissue of diabetic rats.

Keywords: Aerobic training, UCP2, serum insulin, serum sugar, diabetes

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. PHD student of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Exercise Science, Borujard Branch, Islamic Azad University, Borujard, Iran
2. Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
***(corresponding author)**
(hmorovvati@ut.ac.ir)
3. Assistant Professor, Department of Physical Education and Exercise Science, Faculty of Humanities, Ayatollah Ozma Borujerdi University, Borujerd, Iran.

Cite as: Vahideh Riyahi, Hassan Morovvati, Amir KHosravi. The effect of 12 weeks of aerobic training on the function of beta cells and uncoupled protein 2 pancreas of diabetic obese rats. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2023; 10(1): 141-153.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University
Journal ISSN (online): 2676-6507
Access Type: Open Access
DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28008.1499
DOR:

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2023.28008.1499

Extended abstract

Background

Currently, 70% of Iranians are obese and overweight (47% overweight and 23% obese) and four and a half percent of the country's population is morbidly obese. The number of obese people in Iran has increased by five and a half times from 1359 to 1400, and the number of overweight people has increased by three and a half times (1). Obesity, which is known to increase body fat tissue, is one of the most important risk factors for type 2 diabetes, blood pressure, hyperlipidemia, and atherosclerosis diseases such as coronary artery disease (2). Preliminary studies have simultaneously reported hyperinsulinemia and insulin resistance in obese people (2). Also, insulin secretion disorders have been reported in obese adults. Longitudinal studies have shown that the progression of damage to the function of beta cells is particularly important in the prevalence of diabetes (3). The main characteristic of the onset of type 2 diabetes is the phenomenon of insulin resistance. In people with insulin resistance, if there is sufficient insulin secretion capacity to compensate for insulin resistance, the severity of diabetes does not increase. But chronic hyperglycemia is associated with damage to insulin secretion and its function in healthy people (3). In the pathogenesis of type 2 diabetes, the destruction or progressive dysfunction of beta cells leads to the inability to secrete insulin to compensate and overcome insulin resistance (4). Longitudinal studies have shown that damage to beta cells is of particular importance in increasing the severity of this disease in affected people. It has been reported that the function of beta cells in type 2 diabetes decreases by 60 to 50 percent compared to normal conditions, and the beginning of the decrease in the function of these cells goes back to about 10 to 12 years before the appearance of hyperglycemia (5). By reducing or increasing UCP2 in beta cells and as a result, adjusting the ratio of ATP to ADP through the amount of ATP formation in beta cells, the amount of insulin output decreases or increases. This function of UCP2 causes this index to be involved in the regulation of blood sugar and fat metabolism (6). It has been reported that the expression of UCP2 in human Langerhans cells increases with hyperglycemia (7) and UCP2 mutation improves the function of beta cells in rodent models suffering from hyperglycemia and hyperlipidemia (8).

Methodology

The current research was conducted on 40 eight-week-old obese rats with an approximate weight of 190-230. The sample size of the current study was determined based on the results of previous research, at a significance level of 5% (type 1 error) and statistical power of 95% (type 2 error) and using Medcalc software version 1/2/18, 24 mice. One week after transferring the mice to the laboratory environment, the mice were screened, and 24 male rats with an approximate weight of 222±5 grams were selected who met the criteria for entering the research. Entry criteria include: the ability to run on a treadmill at a speed of 16.6 m/min for 5 minutes (12-channel TURBO T310 treadmill made in Korea), being male, in perfect health (in terms of physical damage and anatomical problems) and not being used in research. It was past. After induction of diabetes and equalization in weight, they were randomly divided into 3 equal groups (8 mice in each group): 1- healthy non-diabetic group without HE exercise 2- diabetic group without DI exercise 3- diabetic group with 12 weeks of DI+ aerobic exercise AT were divided. Also, the criterion for leaving the study was injury or death during the research period, inability to fully implement the exercise protocol of not becoming diabetic and being female.

At first, the studied animals were kept in the animal laboratory for 2 weeks in order to familiarize and adapt to the environment. Next, after a night of fasting (12 hours), to induce type 2 diabetes in rats, streptozotocin (STZ) solution was used intraperitoneally. It was injected once with a dose of 60 mg per kilogram of body weight. HI healthy controls only received the same volume of citrate buffer (16). To ensure that the animals became diabetic, their blood sugar was measured 72 hours after the injection with a glucometer and a blood sample taken from the tail vein of the mice; Blood sugar above 130 mg/dL was considered as an indicator of diabetes (16). After the induction of diabetes, the rats were randomly divided into 3 equal groups (8 rats each): 1- healthy non-diabetic group without HE training 2- diabetic group without DI training 3- diabetic group with 12 DI+AT aerobic training week were divided. The DI+AT groups ran on a treadmill (zero degree incline) for twelve weeks, five training sessions per week (no training on Thursdays and Fridays). At the end of twelve weeks of research, followed by 72 hours of rest after the last training session, all the rats were anesthetized by an experienced animal house expert and then operated. At the beginning and end of the 12-week research protocol, the weight of the animals was measured using a 0.01 digital scale.

Aerobic training program

A training program for 12 weeks of aerobic training with 5 sessions per week with a gradual increase in speed (18 to 26 meters per minute) and time (10 to 55 minutes) in the form of running on a treadmill with the aim of determining its effect on fasting glucose levels, serum insulin and The level of uncoupled protein 2 in pancreatic tissue was compared to the control group that did not participate in the exercise program.

Blood sampling and tissue sampling:

Copyright ©The authors

Forty-eight hours after the last training session (10 to 12 hours of fasting), the studied rats in each group were injected intraperitoneally with a mixture of 10% ketamine at a dose of 50 mg/kg and 2% xylosin at a dose of 10 mg/kg. They fainted. Then, the chest of the animal was split and to ensure the least harm to the animal, the blood sample was taken directly from the heart of the animal. Next, the pancreatic tissue of the mice was sampled and washed in physiological serum in 1.8 milliliter RNAlaterTM microtubes. RNA Stabilization reagent containing 50 mL liquid with a ratio of 20% was immersed in order to perform molecular tests.

Results:
A significant difference was observed between the serum insulin levels of different groups (p=0.016). The amount of serum insulin in the DI-AT group was significantly higher than the DI group (p=0.036) and lower than the healthy group (p=0.001). HOMA-B index of DI-AT group was significantly lower than DI group (p=0.001) and higher than healthy HE group (p=0.001). Also, the amount of this index in the HE group was significantly lower (p=0.001) than the DI group. The level of UCP2 protein expression of pancreatic tissue at the end of the research showed that there was a significant difference between the research groups (p=0.011). The results of Tukey's test showed that after 12 weeks of aerobic training, the expression of UCP2 protein in the pancreatic tissue of the DI-AT group was significantly lower than the DI group (p=0.001) and higher than the HE group (p=0.001). Also, the level of UCP2 protein expression in the pancreatic tissue of the HE group was lower than that of the DI group (p=0.0001).

Discussion:

Among the adaptations that can increase the action of insulin after endurance training: increase the signaling of insulin receptors, increase the expression of the GLUT-4 gene, increase the activity of glycogen synthetase and hexokinase, decrease the release and increase the clearance of free fatty acids, increase the release of glucose from the blood. It is attributed to the muscle due to the increase in the muscle capillary and the change in the composition of the muscle in order to increase glucose uptake. It can be stated that changes in anthropometric indicators and body composition can also be an expression of the effectiveness of insulin action. Among other possible adaptations of the effect of exercise training on improving insulin resistance, we can mention the activation of AMPK and the increase in the activity of phosphoinositide-3 kinase (PI3-Kinase) and Akt/PKB. Also, regulation of AMPK increase is another mechanism through which exercise is related to improving insulin sensitivity and reducing insulin resistance. Sports activity through AMPK increases GLUT-4 gene expression and its transfer from the cytoplasm to the surface of the cell membrane, and with this process, the entry of glucose into the muscle cell is improved. Finally, endurance and aerobic exercises and activities by creating their own biochemical changes in muscles, increasing capillary density and increasing oxidative enzymes can improve the process of glucose transport and metabolism and increase the capacity of insulin to bind to muscle cell receptors and thus reduce the need for insulin. Reduce. The function of the pancreatic UCP2 protein is to regulate insulin release by regulating the ATP/ADP ratio. When mice develop diabetes, as a result of high glucose and fatty acids entering pancreatic beta cells, the amount of unpaired index 2 increases significantly. This increase can be a protective response caused by high-energy fuels (glucose and FFA), which leads to a decrease in ATP with the increase of UCP2, because the UCP2 protein prevents the coupling of energy to form ATP and leads to an increase in energy waste and energy conversion into heat. It prevents the increase of ATP in the pancreas in this way. Because the increase in UCP-2 expression may be related to the change in the formation of ATP from glucose and the decrease in released insulin. An increase in this index causes a decrease in ATP levels and an increase in the ATP/ADP ratio, thus reducing the amount of insulin secreted in the pancreas of diabetic rats.

Conclusion:
Aerobic exercise leads to an increase in serum insulin levels along with a decrease in glucose in obese type 2 diabetic rats. Based on the evidence from genetic studies, the increase in serum insulin in the studied rats can be attributed to the increase in UCP2 expression in the pancreas tissue. Because clinical studies have supported the effective role of UCP2 in the insulin release process in pancreatic beta cells.

Copyright ©The authors Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/ 10.22049/JAHSSP.2023.28008.1499

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال دهم، شماره اول ؛

بهار و تابستان ۱۴۰۲؛ صفحات۱۴۱-۱۵۳

Open Access

مقاله پژوهشی

تاثیر۱۲ هفته تمرین هوازی بر میزان عملکرد سلول‌های بتا و پروتئین جفت نشده ۲ پانکراس موش‌های چاق دیابتی

وحیده ریاحی[۱]، حسن مروتی*[۲]، امیر خسروی[۳]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۱۱

چکیده

هدف: تمرین ورزشی نوعی درمان غیردارویی در چاقی و دیابت نوع ۲ می‌باشد. و در عین حال مکانیسم‌های مولکولی عهده‌دار سازگاری‌های ژنتیکی به آن به ویژه در پانکراس کمتر شناخته شده اند. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر میزان عملکرد سلول‌های بتا و پروتئین جفت نشده ۲ پانکراس موش‌های چاق دیابتی بود. **روش‌شناسی:** در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرایی چاق دیابتی و سالم (۵±۲۲۰ گرم) به شیوه تصادفی به سه گروه مساوی: سالم **HE** ، دیابتی**DI**، دیابتی تمرین هوازی **DI-AT** تقسیم شدند. گروه **DI-AT** در یک برنامه تمرینات هوازی ۱۲ هفته‌ای به تعداد ۵ جلسه در هفته شرکت نموده و گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند. غلظت گلوکز به روش رنگ سنجی گلوکز اکسیداز، انسولین سرم به روش الیزا و بیان ژن UCP2 با روش RT-Real time PCR اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با استفاده از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه، در سطح معناداری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند. **نتایج:** در پایان تحقیق بیان نسبی ژن UCP2 بافت پانکراس و **HOMA-B** گروه**DI-AT** به طور معنی‌داری از گروه DI کمتر (P_{HOMA-B} =۰/۰۰۱ : P_{UCP2}=۰/۰۰۱). و از گروه HE بیشتر (=۰/۰۰۱ P_{HOMA-B} : P_{UCP2}=۰/۰۰۱) بود. **نتیجه گیری:** تمرینات هوازی باعث بهبود نیمرخ گلیسیمی و سطح انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود، احتمالا بخشی از این بهبود می تواند مربوط به تغییر در بیان نسبی ژن UCP2 در بافت پانکراس موش‌های دیابتی باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، UCP2، انسولین سرم، قند سرم، دیابت

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www .jahssp.azaruniv.ac.ir/. مشاهده کنید

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

۲. استاد، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران (نویسنده مسئول): hmorovvati@ut.ac.ir

۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آیت الله العظمی بروجردی (ره) ، بروجرد، ایران

نحوه ارجاع: وحیده ریاحی، حسن مروتی، امیر خسروی. تاثیر۱۲ هفته تمرین هوازی بر میزان عملکرد سلول‌های بتا و پروتئین جفت نشده ۲ پانکراس موش‌های چاق دیابتی ". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۲: ۱۰ (۱)،۱۴۱-۱۵۳.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۲۶۷۶-۶۵۰۷

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28008.1499

DOR: 20.1001.

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

در حال حاضر ۷۰ درصد ایرانیان به چاقی و اضافه وزن، (۴۷ درصد اضافه وزن و ۲۳ درصد چاقی) مبتلا هستند و چهار و نیم درصد جمعیت کشور نیز چاقی مفرط (مرضی) دارند. شمار افراد چاق در ایران از سال ۱۳۵۹ تا ۱۴۰۰ حدود پنج و نیم برابر و تعداد افراد دارای اضافه وزن سه و نیم برابر شده است (۱). چاقی که با افزایش بافت چربی بدن شناخته شده است، از مهمترین عوامل خطرزای دیابت نوع۲، فشارخون، هایپرلیپیدمی و بیماری‌های آترواسکلروزیس نظیر بیماری شریان کرونری، به شمار می‌رود (۲). مطالعات اولیه به طور همزمان، هایپرانسولینمی و مقاومت انسولین را در افراد چاق گزارش نموده‌اند (۲). همچنین اختلال در ترشح انسولین در افراد بزرگسال چاق نیز گزارش شده است. مطالعات طولی نشان داده‌اند که پیشرفت آسیب عملکرد سلول‌های بتا، در شیوع دیابت اهمیت ویژه‌ای دارد (۳).

دیابت بیماری مزمن متابولیکی است، که به هنگام ناتوانی سلول‌های پانکراس در تولید کافی انسولین و یا کاهش حساسیت سلول‌های گیرنده گلوکز به انسولین ایجاد می‌گردد (۳). ویژگی اصلی شروع دیابت نوع ۲ پدیده مقاومت انسولینی است. در افراد دارای مقاومت انسولینی چنانچه ظرفیت ترشح انسولین کافی جهت جبران مقاومت انسولینی وجود داشته باشد، شدت دیابت افزایش نمی‌یابد. اما هایپر گلیسمی مزمن با آسیب ترشح انسولین و عملکرد آن در افراد سالم همراه می باشد (۳). در افراد سالم ترشح انسولین از طریق یک حلقه بازخورد منفی با حساسیت انسولین مرتبط است، که به سلول‌های بتا اجازه جبران هرگونه تغییر در مقاومت انسولین یا حساسیت سلول‌های بدن به انسولین به واسطه افزایش ترشح انسولین را می‌دهد. اما در دیابتی‌های نوع ۲ سازگاری سلول‌های بتا با افزایش ترشح انسولین در پاسخ به پدیده مقاومت انسولین نهایتا به پدیده هایپرانسولینمی و افزایش بیش از حد مقاومت انسولین منجر می‌شود، این دوره سازگاری نهایتا به آسیب عملکرد این سلول‌ها منجر می‌شود (۴). در پاتوژنز دیابت نوع ۲ تخریب یا اختلال پیشرونده عملکرد سلول‌های بتا به ناتوانی در ترشح انسولین جهت جبران و غلبه بر مقاومت انسولین منجر می‌شود (۴). مطالعات طولی نشان داده‌اند که آسیب عملکرد سلول‌های بتا از اهمیت ویژه‌ای در افزایش شدت این بیماری در افراد مبتلا برخوردار است. گزارش شده است که عملکرد سلول‌های بتا در دیابت نوع ۲، به میزان ۶۰ تا ۵۰ درصد نسبت به شرایط نرمال کاهش می‌یابد و شروع کاهش عملکرد این سلول‌ها حدوداً به ۱۰ تا ۱۲ سال قبل از ظهور هایپرگلیسیمی برمی‌گردد (۵). سلول‌های β جزایر لانگرهانس[1] برای حفظ هموستاز گلوکز، انسولین ترشح می‌کنند. ترشح انسولین وابسته به کانال‌های غشا سلولی که توسط ATP فعال می‌شوند، این سلول‌ها جهت ترشح انسولین اتکای بسیار بالایی به ATP مشتق شده از متابولیسم گلوکز دارند. وظیفه تنظیم غلظت ATP و در نتیجه نسبت ATP به ADP که باعث تنظیم میزان خروجی انسولین در سلول‌های بتای پانکراس می‌شود، بر عهده پروتئین UCP2 می‌باشد. UCP2 جز خانوادهUCPها می‌باشد، که پروتئین‌های غشاء داخلی میتوکندری هستند. نقشUCP2 در میتوکندری هدایت یون هیدروژن به داخل ماتریکس است. در این حالت با کاهش اختلاف غلظت یون هیدروژن، الکترون‌ها بر روی عوامل زنجیره تجمع یافته و بنابراین به اکسیژن نمی پیوندند، مصرف اکسیژن و ساخت ATP کامل نبوده و این انرژی به شکل گرما پراکنده می‌شود. بنابراین با کاهش و یا افزایش UCP2 در سلول‌های بتا و در نتیجه تنظیم نسبت ATP به ADP از طریق میزان تشکیل ATP در سلول‌های بتا میزان خروجی انسولین کاهش و یا افزایش می‌یابد. این عملکرد UCP2 موجب درگیر شدن این شاخص در تنظیم قند خون و متابولیسم چربی می‌باشد (۶).

گزارش شده با هایپرگلسمی بیانUCP2 در سلول‌های لانگرهانس انسان افزایش می‌یابد (۷) و موتاسیون UCP2 موجب بهبود عملکرد سلول‌های بتا در مدل‌های جوندگان که مبتلا به هیپرگلسمی و هیپرلیپدمی بودند می‌شود (۸). در تحقیقی مشخص شده که موش‌های که دارای نقص[2] در UCP2 هستند، دارای انسولین خون پایینی می باشند. همچنین با ناک اوت کردن UCP2 پانکراس موش‌ها نشان داده‌شد، که میزان ROS درون سلولی و انسولین ترشح شده افزایش می‌یابد (۹). همچنین گزارش شده میزان پروتئین UCP2 پانکراس در موش‌های دیابتی در مقایسه با سالم و موش‌های چاق در مقایسه با لاغر بیشتر می‌باشد (۱۰). افزایش بیان پروتئینUCP2 در پانکراس منجر به کاهش انسولین تولید شده و کاهش انسولین ترشح شده باعث تسریع در شروع دیابت می‌شود. ارتباط منفی بین میزان انسولین رها شده و UCP2 وجود دارد با افزایش میزان پروتئینUCP2 میزان انسولین رهایش شده کاهش یافته در نتیجه خطر بیماری دیابت افزایش می‌یابد. به طور خلاصه در بیماران دیابتی افزایش فعالیت UCP2 میزان ATPتولیدی در سلول‌های بتای پانکراس و در نتیجه رهایش انسولین از این سلول‌ها کاهش یافته و با کاهش UCP2 میزان گونه‌های اکسیژنی فعال افزایش یافته و انسولین رهایش شده به دلیل آسیب استرس اکسایش به سلول‌های پانکراس کاهش می‌یابد.

با توجه به مطالب عنوان شده نشان داده شد، که با افزایش میزان UCP2 سلول‌های بتا در افراد چاق یا دیابتی ترشح انسولین کاهش یافته و برعکس با کاهش این شاخص ترشح انسولین افزایش می‌یابد. بنابراین، یکی از عوامل مهمی که بر سلامت سلول‌های بتا جهت ترشح انسولین بسیار مهم و حیاتی می‌باشد UCP2 می‌باشد. از سویی تحقیقات گذشته در مورد تاثیر ورزش بر عملکرد پانکراس در نمونه‌های انسانی و حیوانی در مقالات مروری نشان می‌دهد که ورزش تجمع چربی نابجا در پانکراس را کاهش داده، توده سلول‌های بتا را افزایش داده (مثل تکثیر سلول‌های بتا، آپتوزیس و حیات سلول‌های بتا) و عملکرد

[1] islet cells
[2] deficient

Copyright ©The authors

سلول‌های بتا در افراد دیابتی و غیر دیابتی را بهبود می‌بخشد (مثل حساسیت گلوکزی انسولین ترشحی و محتوای انسولینی).

با توجه به تاثیر اثبات شده فعالیت‌های ورزشی بر بهبود عملکرد پانکراس و با توجه به نقش حیاتی UCP2 سلول‌های بتا پانکراس در تنظیم ترشح انسولین این شاخص از ورزش تاثیر پذیر می‌باشد. با این وجود اطلاعات بسیار اندکی در مورد تاثیر ورزش بر UCP2 بافت پانکراس به ویژه در موش‌های دیابتی در دسترس می‌باشد. کالگاری و همکاران (۲۰۱۱) عنوان کردند که ۸ هفته تمرینات استقامتی در موش های سالم موجب افزایش میزان پروتئین جفت نشده ۲ احتمالا به دلیل بیان پروتئین PGC-1a در پانکراس و کاهش انسولین رهایش شده در نتیجه کاهش تحریک گلوکز در پانکراس شد (۱۱). همچنین سوک و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند ۶ هفته تمرین شنا و روزانه ۲ ساعت در موش‌های چاق موجب بهبود اختلالات چربی و چاقی ژنتیک از طریق افزایش UCP2 به دلیل تحریکات ناشی از افزایش PPARa در کبد شده که موجب افزایش میزان متابولیسم چربی و در نهایت کاهش وزن در موش‌های چاق شد (۱۲). از سویی بو و همکاران (۲۰۰۸) عنوان کردند که در نتیجه تمرینات وامانده ساز میزان پروتئین UCP2 بافت قلب به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۱۳). همچنین دتریچ و همکاران (۲۰۰۸) عنوان کردند ورزش اختیاری در موش‌ها باعث افزایش میزان پروتئین UCP2 ناحیه هیپوکامپ بافت مغز شده و این افزایش موجب ارتقا سیناپتوژنز در این ناحیه می‌شود (۱۴).

گرچه تحقیقات بسیار محدودی در خصوص تاثیر فعالیتهای ورزشی بر UCP2 پانکراس موش‌های انجام شده با این وجود با توجه به تعداد بسیار اندک این تحقیقات نتیجه‌گیری در این خصوص که تمرینات ورزشی موجب تغییر UCP2 پانکراس می‌شود قطعی نیست. از طرفی محقق نتوانست به تحقیقی در مورد تاثیر فعالیت‌های ورزشی بر UCP2 پانکراس بیماران دیابتی دسترسی پیدا کند. با این وجود، مشخص شده که عملکرد پانکراس بیماران دیابتی در نتیجه تمرینات استقامتی افزایش می‌یابد و این بهبود عملکرد در مقالات مروری انتشار یافته به کاهش آپوپتوز سلول‌های بتا، تکثیر این سلول‌ها و... نسبت داده می‌شود و اشاره‌ای به نقش UCP2 پانکراس نشده است. با توجه به نقش کلیدیUCP2 سلول‌های بتای پانکراس در ترشح انسولین و از سوی اثرات ضد آپوپتوزی و ضد التهابی این شاخص در سلول‌های بتا (۱۵) که منجر به تنظیم عملکرد پانکراس می‌شود و از سویی تاثیر مثبت ورزش بر عملکرد پانکراس احتمالا ورزش موجب تغییر در UCP2 پانکراس افراد دیابتی می‌شود. بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرین استقامتی بر میزان عملکرد سلول‌های بتا (انسولین و قند سرم) و پروتئین UCP2 پانکراس موش‌های چاق دیابتی می‌باشد.

روش پژوهش

نمونه‌ها

پژوهش حاضر، به روش مطالعه‌ی تجربی بر روی۴۰ سر موش صحرایی نر هشت هفته‌ای چاق با وزن تقریبی۲۳۰ -۱۹۰ انجام شد. حجم نمونه مطالعه حاضر بر اساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری پنج درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۹۵ درصد (خطای نوع دوم) و با استفاده از نسخه ۱۸/۲/۱ نرم‌افزار Medcalc ۲۴ سر موش تعیین شد. یک هفته پس از انتقال موشها به محیط آزمایشگاهی موش‌ها غربالگری شدند، و ۲۴ سر موش صحرایی با وزن تقریبی ۵±۲۲۲ گرم موش‌های که معیارهای ورود به تحقیق را داشتند انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل: توانایی دویدن بر روی تردمیل با سرعت ۱۶/۶ متر بر دقیقه به مدت ۵ دقیقه (تردمیل ۱۲ کاناله TURBO T310 ساخت کره) نر بودن، سلامت کامل (از لحاظ آسیب دیدگی ظاهری و مشکل آناتومیکی) و عدم استفاده در تحقیقات گذشته بود. پس از القاء دیابت و همسان سازی در وزن به صورت تصادفی ساده به ۳ گروه مساوی (هر گروه ۸ سر موش) تقسیم شدند: ۱- گروه سالم غیر دیابتی بدون تمرین HE ۲- گروه دیابتی بدون تمرینDI ۳- گروه دیابتی به همراه ۱۲ هفته تمرین هوازی DI+ AT تقسیم شدند. همچنین معیار خروج از مطالعه آسیب دیدگی و یا مرگ در خلال دوره تحقیق، عدم توانایی در اجرای کامل پروتکل تمرینی عدم دیابتی شدن و مؤنث‌بودن بود.

روش القاء دیابت نوع۲

در ابتدا حیوانات مورد مطالعه جهت آشنایی و سازگاری با محیط به مدت ۲ هفته در آزمایشگاه حیوانات نگهداری شدند. در ادامه، پس از یک شب ناشتایی (۱۲ساعت)، برای القای دیابت نوع ۲ در موش‌های صحرایی از تزریق محلول استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده گردید، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات ۰/۱ مولار (pH=۴/۵) به‌صورت داخل صفاقی (یک مرتبه با دوز ۶۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) تزریق شد. گروه کنترل سالم HI فقط بافر سیترات با همان حجم دریافت کردند (۱۶). جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک‌گلوکومتر و نمونه خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی موش‌ها قند خون اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۶). پس از القاء دیابت موش‌های صحرایی پس از همسان سازی در وزن به صورت تصادفی ساده به ۳ گروه مساوی (هر گروه ۸ سر موش) تقسیم شدند: ۱- گروه سالم غیر دیابتی بدون تمرین HE ۲- گروه دیابتی بدون تمرینDI ۳- گروه دیابتی به همراه ۱۲ هفته تمرین هوازی DI+ AT تقسیم شدند. گروه‌های DI+ AT به مدت دوازده هفته، پنج جلسه تمرین در هفته (روزهای پنج شنبه و جمعه تمرین انجام نمی‌شد)، بر روی نوارگردان (شیب صفر درجه) دویدند. در جدول شمارهٔ ۱، جزئیات پروتکل‌های تمرینی ارائه شده است. در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرین

Copyright ©The authors

موش‌ها جهت گرم و سرد کردن در هر مرحله به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۶/۶۶ متر بر دقیقه می‌دویدند (۱۷). در انتهای هفته دوازده تحقیق متعاقب ۷۲ ساعت استراحت پس از آخرین جلسه تمرین تمامی موش ها توسط کارشناس کارآزموده حیوان‌خانه بیهوش سپس جراحی شدند. در ابتدا و انتهای پروتکل ۱۲ هفته‌ای پژوهش وزن حیوانات از طریق ترازوی دیجیتالی ۰/۰۱ (ساخت کشور ژاپن) اندازه‌گیری شد.

برنامه تمرینی هوازی

برنامه تمرینی برای مدت ۱۲ هفته تمرین هوازی به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۸الی ۲۶ متر بر دقیقه) و زمان (۱۰الی ۵۵ دقیقه) در قالب دویدن روی تردمیل با هدف تعیین اثر آن بر سطوح گلوکز ناشتا، انسولین سرم و میزان پروتئین جفت نشده ۲ در بافت پانکراس نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند، انجام گرفت. موش‌های گروه‌های تمرین برای آشنایی با نوارگردان به مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، روی نوارگردان (شرکت پیشرو صنعت ساخت کشور ایران) دویدند. موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه گرم کردند، در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه سرد کردند، مدت زمان گرم کردن و سرد کردن برای هر مرحله ۵ دقیقه بود (۱۸). جزئیات برنامه تمرینی در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند.

جدول شماره ۱- الگوی تمرینات هوازی به تفکیک زمان و سرعت دویدن در ۱۲ هفته در موش‌های صحرایی گروه ورزش

زمان فعالیت (هفته)	زمان دویدن (دقیقه)	سرعت دویدن (متر بر دقیقه)
اول	۱۰	۱۸
دوم و سوم	۲۰	۲۰
چهارم و پنجم	۳۰	۲۲
ششم و هفتم	۴۰	۲۲
هشتم و نهم	۵۰	۲۴
دهم تا دوازدهم	۵۰	۲۶

خونگیری و نمونه‌گیری بافتی:

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ساعت ناشتائی)، موش‌های مورد مطالعه در هر 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 میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس، قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت پانکراس موش‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ میلی لیتری RNAlaterTM RNA Stabilization reagent ۵۰ حاوی مایع mL با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش‌های مولکولی غوطه‌ور گردید. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون- تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلیگرم بر دسی لیتر بود. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری Demeditec Diagnostic insulin) (ELIZA ساخت کشور آلمان اندازه-گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد حساسیت اندازه گیری ۱/۷۶ بود. استخراج RNAبا استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت. تعیین UCP2 mRNA توسط RT-Real time PCR سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل استفاده گردید.

عملکرد سلول‌های بتا

شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس **(HOMA-IR)**[3] با استفاده از غلظت‌های سرمی انسولین و گلوکز نمونه‌ها و با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید. لازم به ذکر است مقادیر **HOMA-B** رابطه عکس با عملکرد سلول بتا دارد.

HOMA.B= Insulin (µIU/ml)×20 / FBS (mmol/ml)-3.5

تجزیه و تحلیل آماری

از آمار توصیفی برای تعیین شاخص‌های مرکزی (میانگین) و پراکندگی (انحراف استاندار) استفاده شد. پس از تأیید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف – اسمیرنف[4] داده‌های خام توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ و

[3] . Homeostatic Model Assessment
[4] Kolmogorov–Smirnov Test

Copyright ©The authors

JAHSSP
http://jahssp.azaruniv.ac.ir/
http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28008.1499

با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی[5] در سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

براساس آزمون کولموگروف-اسمیرنف، داده‌های حاصل از تمامی متغیرها در تمامی گروه‌ها، از توزیع طبیعی برخوردار بودند (**p**>۰/۰۵). جدول ۲ تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی را در گروه‌های مورد بررسی پس از دو بار توزین (ابتدا و انتهای تحقیق) همچنین گلوکز ، انسولین سرم و شاخص HOMA-B همچنین **UCP2** را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج موجود در این جدول، تحلیل داده‌های مربوط به وزن گروه‌های مختلف نشان داد که بین وزن گروه‌های مختلف، در ابتدا و انتهای تحقیق تفاوت معنی‌داری وجود دارد (**p**=۰/۰۰۱). همچنین در ابتدای و انتهای تحقیق میزان قند خون گروه HI نسبت به گروه **DI** (**P_{POS}**=۰/۰۰۱ : **P_{PRE}**=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه **DI-AT** (**P_{POS}**=۰/۰۰۱ : **P_{PRE}**=۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری کمتر بود. همچنین در انتهای تحقیق میزان قند خون گروه **DI-AT** نسبت به گروه **DI** به طور معنی‌داری کمتر (**p**=۰/۰۰۱۱) بود (جدول ۲).

در انتهای تحقیق تفاوت معنی‌داری بین میزان انسولین سرم گروه های مختلف مشاهده شد (**p**=۰/۰۱۶). میزان انسولین سرم گروه **DI-AT** نسبت به گروه **DI** به طور معنی‌داری بیشتر(**p**=۰/۰۳۶) و نسبت به گروه سالم کمتر (**p**=۰/۰۰۱) بود. میزان شاخص **HOMA-B**گروه **DI-AT** نسبت به گروه **DI** به طور معنی‌داری کمتر (**p**=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه سالم **HE** بیشتر (**p**=۰/۰۰۱) بود. همچنین میزان این شاخص در گروه **HE** نسبت به گروه **DI** به طور معنی‌داری (**p**=۰/۰۰۱) کمتر بود (جدول ۲).

تحلیل داده‌های مربوط به میزان بیان پروتئین UCP2 بافت پانکراس در انتهای تحقیق نشان داد که بین گروه‌های تحقیق، تفاوت معنی‌داری وجود داشت (**p**=۰/۰۱۱). نتایج آزمون توکی نشان داد که متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی بیان پروتئین UCP2 بافت پانکراس گروه **DI-AT** نسبت به گروه **DI** به طور معنی‌داری کمتر (**p**=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه **HE** بیشتر (**p**=۰/۰۰۱) بود. همچنین میزان بیان پروتئین **UCP2** بافت پانکراس گروه **HE** نسبت به گروه **DI** کمتر (**p**=۰/۰۰۰۱) بود (جدول ۲).

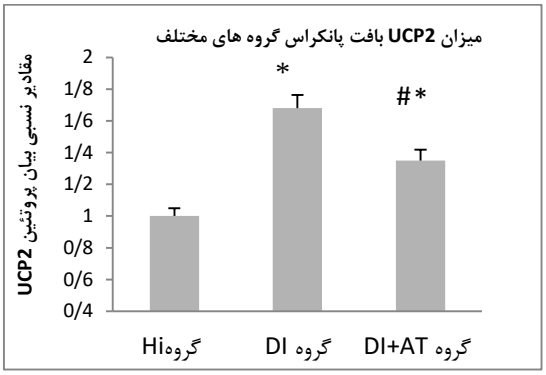
جدول ۲. میانگین و انحراف استاندارد وزن سطح گلوکز انسولین و شاخص HOMA-B **گروه‌های مختلف**

شاخص	زمان اندازه‌گیری	گروه HE (کنترل سالم)	گروه DI (کنترل دیابتی)	گروه DI+AT (تمرین)
وزن(بر حسب گرم)	پیش آزمون	۲۲۴/۱±۸/۳	۱۸۶/۱ ± ۱۰/۱ ¥	۱۹۳/۹ ± ۹/۵ ¥
	پس آزمون	۲۵۶/۱ ± ۱۱/۹*	۱۵۲/۹ ±۱۵/۴¥*	۱۷۰/۳±۱۱/۴ #¥*
گلوکز سرم mg/dl	پیش آزمون	۸۶/۱ ± ۹/۹	۳۶۶/۱۹ ± ۶۰/۹ ¥	۳۷۱/۱۱ ± ۵۴/۳ ¥
	پس آزمون	۸۸/۳ ± ۱۰/۱	۳۹۳/۲۴ ±۱۰۰/۹¥*	۲۱۶/۱۹ ± ۴۹/#۹¥*
انسولین سرم mU/1	پس آزمون	۱۴/۳ ± ۷/۲	۳/۷۳ ±۰/۹¥	۵/۷۳ ± ۲/۱ #¥
HOMA-B	پس آزمون	۶۴/۶ ±۲۷/۲	۲۸۴/۸ ±۷۷/۶¥	۱۵۶/۴ ± ۵۶/۳ #¥
UCP2 مقادیر نسبی	پس آزمون	۰/۷۵۸±۰/۲۲۸	۱/۶۸±۰/۱۹۸ ¥	۱/۳۵±۰/۱۸۳#¥

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشند؛ * اختلاف معنی‌دار بین دو مرحله اندازه‌گیری (درون گروهی). ¥ اختلاف معنی‌دار با گروه‌های HE (سطح معنی‌داری p<۰،۰۵). # اختلاف معنی‌دار گروه **DI+AT** با گروه DI (سطح معنی‌داری p<۰،۰۵).

[5] Tukey's Test

Copyright ©The authors Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University



نمودار۱. تغییرات میزان **UCP2** سرم گروه‌های مختلف ؛ HI: گروه سالم ،DI: گروه دیابتی، DI+AT: گروه دیابتی همراه با تمرین هوازی.* نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه سالم $P<۰/۰۵$. # نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه‌های سالم و گروه دیابتی $P<۰/۰۵$.

بحث

فعالیت ورزشی به عنوان یکی از روش‌های مؤثر شناخته شده در کنترل سطح گلوکز خون در افراد دیابتی است، که این تأثیر در هوموستاز گلوکز، از طریق عوامل و مکانیسم‌های مختلفی از جمله افزایش رهایش انسولین پانکراس و افزایش حساسیت انسولینی محیطی صورت می‌پذیرد. شناخت این مکانیسم‌ها حائز اهمیت است. اولین یافته مطالعه حاضر بیانگر این بود که در نتیجه کاهش میزان قند خون و افزایش انسولین سرم گروه DI+AT متعاقب یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرین هوازی عملکرد سلول‌های بتای این گروه در مقایسه با گروه DI به طور معنی‌داری بهبود نشان داد. نتایج این بخش از تحقیق همسو با نتایج سایر محققین از جمله کادوگلو و همکـاران (۲۰۰۷)، بـای و همکاران (۲۰۱۳) و فلوکی و همکاران (۱۹۹۵) نشان دادند در نتیجه روش‌های مختلف تمرین، میزان انسـولین ترشح شده افزایش و گلـوکز سرم کاهش داشته است (۱۹-۲۱).

افزایش پیام رسانی پس گیرنده‌های انسولین، افزایش بیان ژن GLUT-4 ،افزایش فعالیت گلیکوژن سنتتاز و هگزوکیناز، کاهش رهایی و افزایش پاکسازی اسیدهای چرب آزاد، افزایش رهایی گلوکز از خون به عضله به علت افزایش مویرگ عضلانی و تغییر در ترکیب عضله به منظور افزایش برداشت گلوکز از جمله سازگاری هایی هستند که که می‌توانند باعث افزایش عمل انسولین بعد از تمرینات استقامتی شوند. تمرینات ورزشی با افزایش توده‌ی عضلانی و بهبود پیام رسانی انسولین به بهبود حساسیت انسولینی کمک می‌کند. از طرف دیگر می‌توان اظهار داشت تغییر در شاخص‌های آنتروپومتریک و ترکیب بدن نیز می‌تواند بیان کننده‌ی اثر پذیری عملکرد انسولین باشد. از دیگر سازگارهای احتمالی اثر تمرین ورزشی بر بهبود مقاومت به انسولین می‌توان به فعال سازی AMPK و افزایش فعالیت فسفو اینیوزیتید-۳ کیناز (PI3-Kinase) و Akt/PKB اشاره کرد. همچنین تنظیم افزایش AMPK سازکار دیگری است که فعالیت ورزشی به واسطه آن در بهبود حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به انسولین در ارتباط است . فعالیت ورزشی از طریق AMPK بیان ژن GLUT-4 و انتقال آن از سیتوپلاسم به سطح غشا سلول را افزایش داده و با این فرآیند ورود گلوکز به داخل سلول عضلانی بهبود پیدا می‌کند . در نهایت تمرینات و فعالیت‌های استقامتی و هوازی با ایجاد تغییرات بیوشیمیایی ویژه خود در عضلات افزایش تراکم مویرگی و افزایش آنزیم‌های اکسیداتیو می‌توانند فرآیند حمل و متابولیسم گلوکز را بهبود بخشیده و ظرفیت اتصال انسولین به گیرنده‌های سلول عضلانی را افزایش داده و در نتیجه نیاز به انسولین را کاهش دهد.

دومین عامل تاثیرات ورزش بر روی سلول‌های بتا پانکراس موش‌های دیابتی می‌باشد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند، که افزایش فعالیت سلول های بتا برای غلبه بر مقاومت به انسولین در بیماران دیابت نوع ۲ و در یک دوره‌ی زمانی طولانی مدت با کاهش توده‌ی این سلول‌ها و همچنین کاهش عملکرد آنها همراه است. عنوان شده توده سلول‌های بتا بیماران دیابتی نوع ۲ حدودا بین ۴۰ تا ۶۰ درصد در مقایسه با افراد غیر دیابتی کمتر می‌باشد. برخی مطالعات حیوانی نیز عنوان کرده‌اند که کاهش عملکرد سلول‌های بتا، ارتباط تنگاتنگی با کاهش بیان ژن ناقل گلوکز دارد. مسیرهای سیگنالینگ انسولین و فاکتورهای رشد شبه انسولین IGF-1 برای حفظ و عملکرد صحیح سلول‌های بتای پانکراس ضروری هستند. برخی شواهد نشان می‌دهد، که اختلال عملکرد سلول‌های بتا مربوط به تضعیف آبشارهای سیگنالینگ انسولین و هورمون رشد شبه انسولین است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منظم عملکرد و ترمیم سلول‌های بتا را در موش‌های دیابتی و سالم افزایش می دهد. PARK و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند پس از ۸ هفته تمرین ورزشی هوازی عملکرد و توده ی سلول‌های بتا از طریق تحریک سطوح پروتیین IR-2 برای آبشارهای سیگنالینگ انسولین/IGF1 در جزایر لانگرهانس موش‌های دیابتی بهبود یافته است (۲۲).همچنین شواهد نشان داده‌اند که التهاب سلول‌های جزایر لانگرهانس نیز در فرآیندهای تنظیم عملکرد و بقای سلول‌های بتای پانکراس درگیرند. قرارگیری مزمن سلول های بتا در معرض عوامل التهابی، تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و فعالیت‌های آبشاری آن را تحریک می‌کند، که منجر به مهار ترشح انسولین و افزایش مرگ سلول‌های بتای پانکراس می‌شود. در این زمینه برخی مطالعات از بهبود سیتوکین‌های مرتبط با عملکرد انسولین نظیر آدیپونکتین، لپتین، رزیستین و سایر سیتوکین‌ها در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی کوتاه یا طولانی مدت حکایت دارند (۲۳). اثر مفید فعالیت‌های ورزشی در بخشی مربوط به توانایی آن برای کاهش سطوح سیتوکین‌های التهابی و یا افزایش سطوح سیتوکین‌های ضدالتهابی، افزایش آنزیم‌های

Copyright ©The authors

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28008.1499

آنتی‌اکسیدانی، فعالیت تخریبی استرس اکسیداتیو در بافت پانکراس را کاهش داده، که منجر به بهبود عملکرد و افزایش تعداد و توده سلول‌های بتای پانکراس و کاهش مرگ سلولی این سلول‌ها می‌شود . این امکان نیز وجود دارد که ورزش یا کاهش وزن ناشی از فعالیت‌های ورزشی به طور غیر مستقیم و یا با تاثیر بر سایر میانجی‌های بیوشیمیایی یا هورمون‌های پپتیدی که بیان ژن و حضور گیرنده‌ای آنها بر عملکرد سلول‌های پانکراس گزارش شده است، سلول‌های بتا یا حساسیت به انسولین را بهبود بخشد، که با کاهش سطوح گلوکز خون در بیماران دیابتی همراه است (۲۳). یکی دیگر از عوامل احتمالی موثر در بهبود عملکرد سلول‌های بتای موش‌های دیابتی متعاقب تمرینات ورزشی کاهش بیـان UCP2 در این سلول‌های می‌باشد. در مهم‌ترین یافته تحقیق حاضر مشخص شد، متعاقب یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرینات هوازی میزان پروتئین UCP2 پانکراس گروه DI+AT به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل DI کاهش نشان داد. در خصوص تحقیقات همسو باید عنوان کرد محقق تحقیقی با عنوان مشابه تحقیق حاضر که در مورد تاثیر تمرینات ورزشی بر UCP2 پانکراس موش‌های دیابتی باشد دست پیدا نکرد که نتایج با این تحقیقات مقایسه شوند. با این وجود تحقیقاتی در مورد تاثیر فعالیت‌های ورزشی بر UCP2 پانکراس در موش‌های سالم و همچنین UCP2 سایر بافت‌ها مشاهده شد. نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیقات کالگاری[6] و همکاران (۲۰۱۱)، بو[7] و همکاران (۲۰۰۸)، دتریچ[8] و همکاران (۲۰۰۸) که نشان دادند تمرینات ورزش موجب تغییر پروتئین UCP2 می‌شود همسو می باشد (۱۱, ۱۳, ۱۴). کالگاری و همکاران (۲۰۱۱) عنوان کردند که ۸ هفته تمرینات استقامتی موجب افزایش میزان پروتئین جفت نشده ۲ احتمالا به دلیل بیان پروتئین PGC-1a در پانکراس و کاهش انسولین رهایش شده در نتیجه تحریک گلوکز و بهبود عملکرد پانکراس شد (۱۱). از سویی بو و همکاران (۲۰۰۸) عنوان کردند که در نتیجه تمرینات وامانده ساز میزان پروتئین UCP2 بافت قلب به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۱۳). همچنین دتریچ و همکاران (۲۰۰۸) عنوان کردند ورزش اختیاری در موش ها باعث افزایش میزان پروتئین UCP2 ناحیه هیپوکامپ بافت مغز شده و این افزایش موجب ارتقا سیناپتوژنز در این ناحیه می‌شود (۱۴). افزایش میزان گلوکز و چربی ورودی به پانکراس دو عامل کلیدی در افزایش شاخص پروتئین UCP2 می‌باشند (۲۴) . یکی از عوارض بیماری دیابت شیوع اختلالی چربی (دیس لیپیدمی) و در نتیجه افزایش اسیدهای چرب آزاد خون در بیماران دیابتی است (۲۵). گرچه مکانیسم دقیق افزایش پروتئینUCP2 در پانکراس به دلیل افزایش اسیدهای چرب آزاد همراه با ابتلا به دیابت به طور کامل شناخته شده نیست (۲۶) همچنین افزایش میزان شاخص ترجمه‌ای تقویت پروتئین‌های اتصال دهنده بتا [9](C/EBPβ) (۲۷) موجب افزایش میزان شاخص پروتئینUCP2 در پانکراس می‌شود، از دیگر عواملی که موجب افزایش این شاخص در پانکراس می‌شود، می‌توان به افزایش میزان گونه‌های اکسیژنی فعال، همچنین لپتین و سیتوکین‌های التهابی مثلTNF α (۲۸)اشاره کرد. افزایشUCP2 به این دلیل می‌باشد که وظیفه پروتئین UCP2 پانکراس تنظیم رهایش انسولین از طریق تنظیم نسبت ATP/ADP می‌باشند زمانی که موش‌ها مبتلا به دیابت می‌شوند، در نتیجه بالا بودن گلوکز و اسیدهای چرب ورودی به سلول‌های بتای پانکراس میزان شاخص جفت نشده ۲ به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. این افزایش می‌تواند یک پاسخ محافظتی ناشی از سوخت‌های پرانرژی (گلوکز و FFA) باشد که با افزایشUCP2 منجر به کاهش ATP می‌شود چرا که پروتئین UCP2 از جفت شدن انرژی جهت تشکیلATP جلوگیری کرده و منجر به افزایش هدر رفت انرژی و تبدیل انرژی به گرما شده و از افزایش میزان ATP در پانکراس از این طریق جلوگیری می‌کند. چرا که افزایش بیان UCP-2 ممکن است مربوط به تغییر تشکیل ATP از گلوکز و کاهش انسولین رها شده باشد. افزایش این شاخص موجب کاهش سطوح ATP و ارتقا نسبت ATP/ADP شده و در نتیجه مقدار ترشح انسولین در موش‌های دیابتی را کاهش می‌دهد (۲۹). همچنین یکی دیگر از نقش های UCP-2 محافظت سلول‌های بتا از استرس اکسیداتیو گونه‌های اکسیژن فعال به ویژه سوپر اکسید و واکنش های التهابی می‌باشد. با توجه به افزایش سطح استرس اکسایش و واکنش‌های التهابی در سلول‌های بتای موش‌های دیابتی شاخص UCP-2 جهت مقابله با استرس اکسایش و شاخص های التهابی و جلوگیری از تخریب سلول‌های بتای پانکراس که اقدامی در جهت حفظ سلول‌های پانکراس و سلامت این سلول‌ها می باشد افزایش می‌یابد. (۲۴). از سویی فعالیت‌های ورزش با کاهش بیان ژن HNF-4α (۳۰) بیان ژن‌های PGC-1α و در نتیجه کاهش بیان SREB-1C (۳۱) کاهش میزان سیتوکین‌های التهابی (۳۲) کاهش بیان پروتئین CBR کاهش کتون بادی و گونه‌های اکسیژن فعال (۳۳) موجب کاهش پروتئین UCP2 پانکراس در موش‌های دیابتی می‌شوند. بنابراین ورزش از طریق تقلیل عوامل تحریک کننده UCP2 موجب کاهش این شاخص در پانکراس می‌شود . تمرین هوازی با بهبود شاخص مقاومت به انسولین و انسولین در زنان دارای اضافه وزن و چاق همراه می‌باشد.(۳۴)

نتیجه گیری

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات هوازی به افزایش سطوح انسولین سرم همراه بـا کـاهش گلوکز در رت‌های دیابتی نوع ۲

[6] Calegari
[7] Bo
[8] Dietrich
[9] CCAAT-enhancer-binding proteins (or C/EBPs)

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

چاق منجر می‌شود. بـر پایه شواهد حاصل از مطالعات ژنتیکی، افزایش انسولین سرم در رت‌های مـورد مطالعـه می‌تـوان بـه نـوعی بـه افـزایش بیـان UCP2 در بافـت پـانکراس نسـبت داد. چرا کـه مطالعـات کلینیکـی از نقـش مـؤثر UCP2 در فرآیند رهایش انسـولین در سـلول های بتـای پـانکراس حمایـت نموده‌انـد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان نامه دکتری می‌باشد. از تمامی اساتید و کسانی که ما را در اجرای این رساله یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

References

1. Yaghoubpour K, Tasdighi E, Abdi H, Bhattacharjee A, et al. β-cell uncoupling Barzin M, Mahdavi M, Valizadeh M, et al. Association of obesity phenotypes in adolescents and incidence of early adulthood type 2 diabetes mellitus: Tehran lipid and glucose study. Pediatric Diabetes. 2021;22(7):937-4.٥ [In Persian]
2. Rivera-Mancilla E, Al-Hassany L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Metabolic aspects of migraine: Association with obesity and diabetes mellitus. Frontiers in neurology. 2021:835.
3. De Franco E. From biology to genes and back again: gene discovery for monogenic forms of beta-cell dysfunction in diabetes. Journal of molecular biology. 2020;432(5):1535-50.
4. Almaça J, Caicedo A, Landsman L. Beta cell dysfunction in diabetes: the islet microenvironment as an unusual suspect. Diabetologia. 2020;63(10.٨٥-٢٠٧٦:)
5. Levy J, Atkinson A, Bell P, McCance D, Hadden D. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. Diabetic Medicine. 1998;15(4):290-6.
6. Hou G, Jin Y, Liu M, Wang C, Song G. UCP2–866G/A polymorphism is associated with prediabetes and type 2 diabetes. Archives of medical research. 2020;51(6):556-63.
7. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. Nature genetics. 2001;28(2):178-83.
8. Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F, et al. Increased uncoupling protein-2 levels in β-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. Diabetes. 2001;50(6):1302-10.
9. Robson-Doucette CA, Sultan S, Allister EM, Wikstrom JD, Koshkin V, protein 2 regulates reactive oxygen species production, which influences both insulin and glucagon secretion. Diabetes. 2011;60(11):2710-9.
10. Zhang C-Y, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, β cell dysfunction, and type 2 diabetes. Cell. 2001;105(6):745-55.
11. Calegari VC, Zoppi CC, Rezende LF, Silveira LR, Carneiro EM, Boschero AC. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. Journal of Endocrinology. 2011;208(3):257.
12. Oh KS, Kim M, Lee J, Kim MJ, Nam YS, Ham JE, et al. Liver PPARα and UCP2 are involved in the regulation of obesity and lipid metabolism by swim training in genetically obese db/db mice. Biochemical and biophysical research communications. 2006;345(3):1232-9.
13. Bo H, Jiang N, Ma G, Qu J, Zhang G, Cao D, et al. Regulation of mitochondrial uncoupling respiration during exercise in rat heart: role of reactive oxygen species (ROS) and uncoupling protein 2. Free Radical Biology and Medicine. 2008;44(7):1373-81.
14. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. Journal of Neuroscience. 2008;28(42):10766-71.

Copyright ©The authors

review of randomized controlled trials. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017.
24. B Chan C, Harper M-E. Uncoupling proteins: role in insulin resistance and insulin insufficiency. Current diabetes reviews. 2006;2(3):271-83.
25. Kazemi F, Ebrahim K, Asl SZ. Effect of regular exercise-induced apelin on dyslipidemia of type 2 diabetic rats. Res Med. 2016;39(4):163-8. [In Persian]
26. Wang H, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Maechler P, Wollheim CB. Molecular targets of a human HNF1α mutation responsible for pancreatic β-cell dysfunction. The EMBO journal. 2000;19(16):4257-64.
27. Lee F-YJ, Li Y, Yang EK, Yang SQ, Lin HZ, Trush MA, et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1999;276(2):C386-C94.
28. Li L-X, Yoshikawa H, Egeberg KW, Grill V. Interleukin-1β swiftly down-regulates UCP-2 mRNA in β-cells by mechanisms not directly coupled to toxicity. Cytokine. 2003;23(4-5):101-7.
29. Chan CB, MacDonald PE, Saleh MC, Johns DC, Marbàn E, Wheeler MB. Overexpression of uncoupling protein 2 inhibits glucose-stimulated insulin secretion from rat islets. Diabetes. 1999;48(7):1482-6.
30. Ghahramani Dereshki M, Banaeifar AA, Arshadi S, Soheily S. Effects of aerobic training on expression of HNF-4Î±and G6pase genes in hepatocyte of streptozotocin-nicotinamide induced type-2 diabetic male rats. Daneshvar Medicine. 2020;28(2):14-27. [In Persian]
31. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, De Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. The Journal of physiology. 2006;577(3):997-1007.
32. Bittencourt A, Schroeder HT, Porto RR, de Lemos Muller CH, Krause M, de Bittencourt Jr PIH. Heat shock response to exercise in
15. Tian XY, Ma S, Tse G, Wong WT, Huang Y. Uncoupling protein 2 in cardiovascular health and disease. Frontiers in Physiology. 2018;9:1060.
16. Aroda VR, Ratner RE. Metformin and type 2 diabetes prevention. Diabetes Spectrum. 2018;31(4):336-42.
17. Khosravi A, Khosravi P, Daneshyar S, Valipour Dehnou V. Interactive effect of aerobic exercise with Saffron extract on serum, tumor necrosis factor-α and C-reactive protein in rats following an aerobic exercise until exhaustion. Complementary Medicine Journal. 2022;11(4):358-71. [In Persian]
18. Soori R, Fardin Sohrabi F, Choobineh S, Ravasi A-A, Baesi K, Abbasian S. The Effect of 12-Week Aerobic Training on Protein Tyrosine Phosphatase 1B Gene Expression and Insulin Resistance in Diabetic Rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2017;19(11):57-67. [In Persian]
19. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. European Journal of Preventive Cardiology. 2007;14(6):837-43.
20. Bai Y, Zhang J, Jiang S, Sun J, Zheng C, Wang K, et al. Effects of the body fat mass and blood sugar and plasma resistin to slim exercise prescription for overweight and obesity students. Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research. 2013;42(4):538-42, 49.
21. Fluckey JD, Kraemer WJ, Farrell PA. Pancreatic islet insulin secretion is increased after resistance exercise in rats. Journal of applied physiology. 1995;79(4):1100-5.
22. Park S, Hong SM, Sung SR. Exendin-4 and exercise promotes β-cell function and mass through IRS2 induction in islets of diabetic rats. Life sciences. 2008;82(9-10):503-11.
23. Melo LC, Dativo-Medeiros J, Menezes-Silva CE, Barbosa FT, Sousa-Rodrigues CFd, Rabelo LA. Physical exercise on inflammatory markers in type 2 diabetes patients: a systematic

Copyright ©The authors

pancreatic islets of obese mice. Biochimie. 2020;168:28-40.

33. Colombo M, Gregersen S, Kruhoeffer M, Agger A, Xiao J, Jeppesen PB, et al. Prevention of hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats by exercise training: effects on gene expression in insulin-sensitive tissues determined by high-density oligonucleotide microarray analysis. Metabolism. 2005;54(12):1571-81.

34. Dejkam, Nasreen, Rezaian, Najmeh. (1400). The effect of six weeks of aerobic training on the response of meteorin-like factor and insulin resistance index in overweight and obese young women. Applied health studies in exercise physiology, 8(1), 28-35. doi: 10.22049/jahssp.2020.26893.1325. [In Persian].

Copyright ©The authors