Original Article

The Effect of 12 Weeks of Aerobic Training on GLP-1 Receptor Expression in Pancreatic Tissue and Glycemic Control in Type 2 Diabetic Rats

Mahsa Ramazani Rad[1], Masoud Hajirasouli[1]*, Mojtaba Eizadi[2]*

[1]*Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

[2]*Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran.*

[*]***Corresponding Author:*** **Masoud Hajirasouli**, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email: hajirasouli_m@yahoo.com

Received: 3 May, 2016

Accepted: 17 Jul, 2016

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

Abstract

Background and Objectives: Clinical evidences confirm the important role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in insulin secretion. This study aimed to investigate the effect of 12 weeks of aerobic training on GLP-1 receptors (GLP-1R) expression in pancreas tissue, insulin, and glucose concentration in type 2 diabetic rats.

Methods: In this quasi-experimental study, diabetes type 2 was induced in 14 male Wistar rats by intraperitoneal injection of nicotinamide-STZ and they were assigned to two groups of exercise (n=7) and control (n=7). Fasting levels of glucose, insulin, and GLP-1R expression in pancreas tissue, were measured in both groups after an aerobic exercise program in the form of running on treadmill for 12 weeks (5 sessions per week). The control group did not participate in exercise program. The obtained data were compared using independent t-test. The significance level was considered to be $p<0.05$.

Results: A significant improvement was observed in glycemic profile as a decrease in fasting glucose following aerobic trainings in the exercise group as compared to the control group ($p=0.001$). also, serum insulin concentrations ($p=0.008$) and relative expression of GLP-1R in the pancreas tissue ($p=0.033$), significantly increased in the exercise rats compared to the control group.

Conclusion: Based on the results of this study, long-term aerobic training effectively leads to improvement in insulin secretion and glycemic control. This improvement can be attributed to increased GLP-1R expression in the pancreas tissue.

Keywords**:** Diabetes mellitus, Type 2; Exercise; Insulin; Gene expression.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره یازدهم، شماره ششم، شهریور ۹۶
صفحه ۳۶ الی ۴۵

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان رسپتور GLP-1 در بافت پانکراس و کنترل گلیسمیک در رت‌های دیابتی نوع ۲

مهسا رمضانی‌راد[۱]، مسعود حاجی‌رسولی[۱*]، مجتبی ایزدی[۲]

[۱]گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلام‌شهر، تهران، ایران.

[۲]گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: شواهد کلینیکی، نقش مهم GLP-1 را در ترشح انسولین تأیید می‌کند. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان رسپتورهای GLP-1 (GLP-1R) در بافت پانکراس، انسولین و غلظت گلوکز در رت‌های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه نیمه‌تجربی، ۱۴ سر رت نر نژاد ویستار به‌وسیله تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید – استرپتوزوتوسین، دیابتی نوع ۲ شدند و در دو گروه تمرین (n=۸) و کنترل (n=۸) قرار گرفتند. سطوح ناشتایی گلوکز، انسولین و بیان GLP-1R در بافت پانکراس بعد از یک برنامه تمرینات هوازی، در قالب دویدن روی تریدمیل برای مدت ۱۲ هفته (به تعداد ۵ جلسه در هفته) در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. گروه کنترل در برنامه تمرینی شرکت نداشتند. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون تی مستقل با یکدیگر مقایسه شدند. سطح معنی‌داری، p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بهبود معنی‌داری در نیمرخ گلیسمیک، به‌صورت کاهش گلوکز ناشتا متعاقب تمرینات هوازی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید (p=۰/۰۰۱). همچنین غلظت‌های انسولین سرم (p=۰/۰۰۸) و بیان نسبی GLP-1R در بافت پانکراس (p=۰/۰۳۳) رت‌های گروه تمرین، به میزان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه، تمرینات هوازی طولانی‌مدت، به‌طور مؤثر به بهبود ترشح انسولین و کنترل گلیسمیک منجر می‌شود. این بهبود را می‌توان به افزایش بیان رسپتورهای GLP-1 در بافت پانکراس نسبت داد.

کلید واژه‌ها: دیابت ملیتوس نوع ۲؛ ورزش؛ انسولین؛ بیان ژن.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
مسعود حاجی‌رسولی، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلام‌شهر، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
hajirasouli_m@yahoo.com

تاریخ دریافت:۹۵/۲/۱۳

تاریخ پذیرش:۹۵/۴/۲۶

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Ramazani Rad M, Hajirasouli M, Eizadi M. The Effect of 12 weeks of aerobic training on glp-1 receptor expression in pancreatic tissue and glycemic control in type 2 diabetic rats. Qom Univ Med Sci J 2017;11(6):36-45. [Full Text in Persian]

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

مقدمه

دیابت شامل گروهی از بیماری‌های متابولیک است که به‌واسطه افزایش قند خون ناشی از برخی فاکتورهای هورمونی نظیر نقص ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دوی آنها حاصل می‌شود (۱). دیابت نوع ۲، از یک‌سو در پاسخ به مقاومت انسولین در بافت‌هایی نظیر عضله اسکلتی و بافت چربی و از سوی دیگر به‌واسطه ناتوانی سلول‌های بتای لوزالمعده برای جبران مقاومت انسولین به‌وجود می‌آید (۳،۲). این نارسایی‌ها در نتیجه هر دو فاکتور ژنتیکی و محیطی حاصل می‌شود (۴). برخی مطالعات اخیر از نقش مستقیم اختلالات ژنتیکی در کاهش عملکرد سلول‌های بتا، ترشح انسولین و متعاقب آن بروز یا افزایش شدت دیابت نوع ۲ حمایت کرده‌اند (۵). در این میان، نقش هورمون اینکرتینی GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) و رسپتورهای‌های آن GLP1-R (Glucagon-like Peptide 1 Receptor) در ترشح انسولین از سلول‌های پانکراس، مهم است (۶). به‌طوری‌که علاوه بر اثرات مستقیم روی ترشح انسولین؛ مصرف گلوکز، همچنین رونویسی و رهایی محرک‌های انسولین را تحریک می‌کند (۷). GLP-1 یک هورمون اینکرتینی مترشحه از سلول‌های L روده‌ای است که سنتز و رهایی آن در پاسخ به گلوکز و دیگر مواد تغذیه‌ای افزایش یافته و به‌واسطه اتصال به رسپتورهای خود در سلول‌های بتا به افزایش ترشح انسولین منجر می‌شود، به‌طوری‌که افزایش سنتز و رهایی انسولین از سلول‌های پانکراس، از مهم‌ترین ویژگی شناخته‌شده آن است (۸). به عبارتی، کاهش ترشح GLP-1، همچنین کاهش بیان رسپتورهای آن در سلول‌های پانکراس به کاهش عملکرد سلول‌های بتا و کاهش ترشح انسولین منجر می‌شود (۸). هر دو سطح سرمی GLP-1 و بیان رسپتورهای آن در سلول‌های پانکراس بیماران دیابتی نوع ۲ نسبت به افراد سالم کاهش می‌یابد (۹). از این‌رو، این فرضیه مطرح است که افزایش ترشح GLP-1 یا افزایش بیان رسپتورهای آن در پانکراس به‌واسطه مداخلات درونی یا بیرونی به افزایش سنتز و ترشح انسولین از این سلول‌ها منجر می‌گردد. لازم به ذکر است اثر GLP-1 روی ترشح انسولین به‌واسطه اتصال آن به رسپتورهایش در سلول‌های پانکراس نمایان می‌شود (۱۱،۱۰)؛ به‌طوری‌که اتصال GLP-1 به رسپتورهایشان به‌واسطه افزایش فعالیت آدنیلات سیکلاز و افزایش سطوح درون‌سلولی GLP-1 در سلول‌های بتای پانکراس، به افزایش ترشح انسولین منجر می‌شود (۶). برپایه شواهد موجود، گلوکز و سایر مواد مغذی به‌عنوان محرک‌های ترشح GLP-1 جهت سنتز و رهایی انسولین از پانکراس عمل می‌کنند (۱۲). در این میان، پاسخ GLP-1 سرم و برخی از دیگر فاکتورهای ژنتیکی یا هورمونی مؤثر در ترشح انسولین به سایر محرک‌های بیرونی نظیر اعمال تمرینات ورزشی با متدهای مختلف، قبلاً توسط برخی محققان گزارش شده است (۱۶-۱۳)، اگرچه یافته‌ها اندکی متناقض هستند به‌طور مثال، در مطالعه Lee و همکاران (سال ۲۰۱۵)، ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت پایین به کاهش گلوکز و سطوح لپتین سرم، همچنین افزایش معنی‌دار GLP-1 در پسران نوجوان مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر شد (۱۷)، اما در مطالعه Ueda و همکاران (سال ۲۰۱۳)، سطوح سرمی GLP-1 سرم متعاقب ۱۲ هفته تمرین ورزشی نسبت به قبل از برنامه تمرینی، دستخوش تغییر معنی‌داری نشد (۱۸). از طرفی، در مطالعه Eizadi و همکاران (سال ۲۰۱۶)، کاهش بیان TCF7L2 به‌عنوان یکی دیگر از فاکتورهای ژنتیکی مؤثر در سنتز و ترشح انسولین، در پاسخ به تمرینات مقاومتی طولانی‌مدت در رت‌های دیابتی نوع ۲ گزارش شده است (۱۹)، که از اثرات سودمند فعالیت ورزشی بر فاکتورهای ژنتیکی مؤثر در ترشح انسولین حمایت می‌کند. لازم به ذکر است افزایش بیان TCF7L2 در سلول‌های پانکراس بیماران دیابتی، به کاهش سنتز و ترشح انسولین منجر می‌شود (۲۰). علی‌رغم یافته‌های پژوهشی موجود، مطالعه درخصوص اثر تمرین ورزشی بر بیان رسپتورهای GLP-1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع ۲ وجود ندارد. از این‌رو، با توجه به نقش بالقوه بیان رسپتورهای GLP-1 در سنتز، ترشح انسولین و عدم وجود مطالعه با مداخله ورزشی در این زمینه، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان رسپتورهای GLP-1 در بافت پانکراس، سطوح ناشتایی گلوکز و انسولین سرم در رت‌های دیابتی نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی – کاربردی، از رت‌های نر نژاد ویستار (تهیه‌شده از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله) استفاده شد.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

نمونه تحقیق شامل ۱۶ سر رت ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی ۲۰±۲۲۰ گرم بود که به شیوه تصادفی انتخاب شدند. رت‌های مورد مطالعه در محیط آزمایشگاه، در اطاقی به ابعاد ۵ در ۱۰ متر در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۳±۲۲ سانتیگراد و رطوبتی در دامنه ۶۰-۳۰) نگهداری شدند. تعداد ۳ رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی‌گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به‌گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند. پس از ۲ هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، القای دیابت نوع ۲ به‌وسیله تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید (۱۱۰ میلی‌گرم بر هرکیلوگرم وزن بدن) و استرپتوزوتوسین تازه تهیه‌شده STZ در بافر سیترات با PH=۴/۵ (۶۰ میلی‌گرم بر هرکیلوگرم وزن بدن) متعاقب یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت) انجام گرفت (۲۱). گروه کنترل سالم فقط بافر سیترات با همان حجم را دریافت کردند. جهت اطمینان از دیابتی‌شدن رت‌ها، یک‌هفته بعد، رت دارای قند خون ناشتای بالاتر از ۱۵ میلی‌گرم بردسی‌لیتر؛ دیابتی در نظر گرفته شد (۲۲). در ادامه، رت‌های دیابتی‌شده به شیوه تصادفی در دو گروه تمرین (۱۲ هفته تمرین هوازی) و کنترل ۸ تایی قرار گرفتند.

برنامه تمرینات هوازی برای مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش تدریجی سرعت (۱۸ الی ۲۶ متر در دقیقه) و زمان (۱۰ الی ۵۵ دقیقه) در قالب دویدن روی تریدمیل مطابق با الگوی جدول شماره ۱ انجام گرفت.

جدول شماره ۱: الگوی تمرینات هوازی به تفکیک زمان و سرعت دویدن در ۱۲ هفته در رت‌های گروه ورزش

زمان فعالیت (هفته)	زمان دویدن (دقیقه)	سرعت دویدن (متر در 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

نمونه‌گیری خون و استخراج بافت پانکراس متعاقب ۱۲ ساعت گرسنگی شبانه در فاصله ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام گرفت. جهت بیهوش‌کردن رت‌ها، از تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰٪ (با دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) و زایلازین ۲٪ (با دوز ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) استفاده شد. سپس با شکافتن قفسه سینه حیوان، نمونه خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت پانکراس رت‌ها، نمونه‌برداری و پس از شست‌وشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™ با نسبت ۲۰٪ جهت انجام آزمایشهای ژنتیک غوطه‌ور گردید.

از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس‌آزمون)، مقادیر گلوکز ناشتا اندازه‌گیری شد.

انسولین سرم به روش ELISA و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic Insulin ELIZA، ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد. استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit (شرکت QIAGEN) انجام گرفت (۲۳). تعیین GLP mRNA با RT-Real time PCR به‌وسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ و با استفاده از کیت تک‌مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA (ساخت شرکت تاکارا) مطابق با دستورالعمل شرکت انجام شد. از RNA Polymrasell به‌عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان GLP-1 استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول شماره ۲ بیان شده‌اند. CTهای مربوط به واکنش‌ها توسط نرم‌افزار دستگاه Real time-PCR، استخراج و ثبت گردید. جهت کمّی‌سازی بیان GLPmRNA، از روش $\Delta\Delta CT$ مقایسه‌ای استفاده شد.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

جدول شماره ۲: الگوی پرایمرهای GLP-1 و ژن کنترل (RNA PolymraseII) در مطالعه

Genes	Primer sequence	Product size	Tm	Gene Bank
GLP-1	For: GGGCTTTATGGTGGCTGTCTTG Rev: GTTTCATGCTGCTGTCCCTCTG	bp۱۵۹	۶۰	NM_۰۰۱۱۹۱۰۵۲,۱
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	bp۱۶۴	۶۰	XM_۰۰۸۷۵۹۲۶۵,۱

مقایسه داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل در محیط نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت. از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. سطح معنی‌داری، کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در شرایط قبل از مداخله ورزشی، بین دو گروه تمرین و کنترل، تفاوت معنی‌داری در وزن بدن مشاهده نشد (p=۰/۱۳۴). همچنین پس از مداخله ورزشی، تفاوت معنی‌داری در وزن رت‌ها بین دو گروه دیده نشد (p=۰/۱۳۴). به عبارتی، برنامه تمرین در گروه تجربی، وزن بدن رت‌ها را نسبت به گروه کنترل دستخوش تغییر معنی‌داری نکرده بود (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: تغییرات وزن بدن در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی، در دو گروه تمرین و کنترل

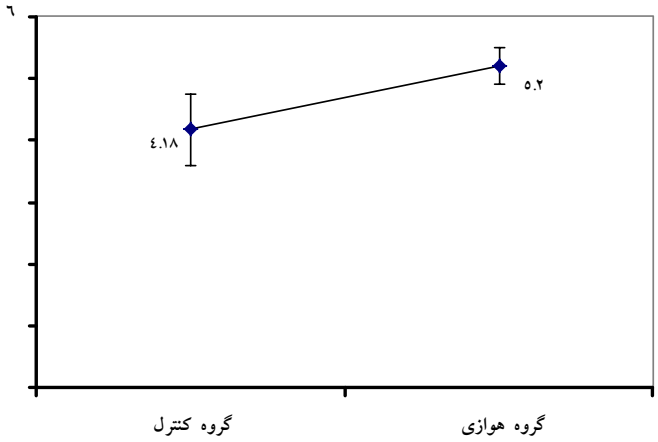
گروه	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی‌داری
کنترل	۲۲۹±۲۱	۲۲۳±۲۳	p=۰/۳۴۵
تجربی	۲۴۵±۴۶	۲۵۱±۳۸	p=۰/۲۱۱

پس از مداخله ورزشی، سطوح گلوکز ناشتا در گروه تمرین در پاسخ به ۱۲ تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل، به میزان معنی‌داری کاهش یافت (p=۰/۰۰۱، جدول شماره ۲).

همچنین تمرینات هوازی منجر به افزایش معنی‌دار انسولین سرم در مقایسه با گروه کنترل (که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند) گردید (p=۰/۰۰۸، جدول شماره ۴، نمودار شماره ۱).

جدول شماره ٤: وزن بدن (گرم)، گلوکز و انسولین متعاقب مداخله تمرینی، در دو گروه تمرین و کنترل

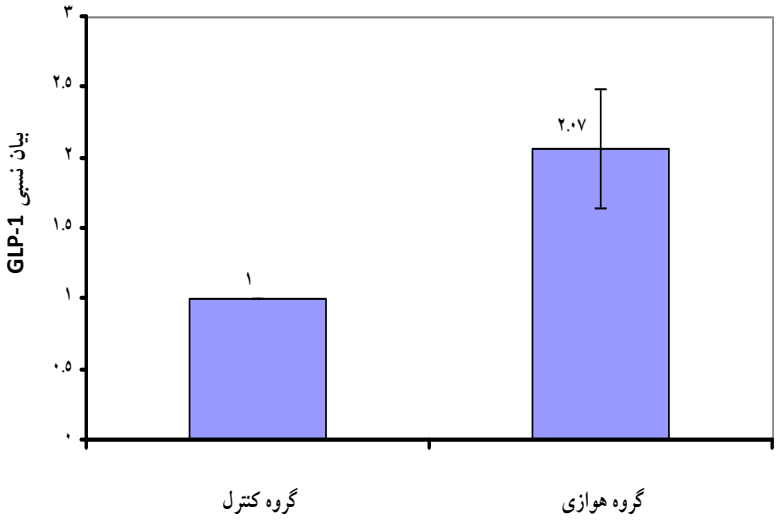
متغیر / گروه	کنترل	ورزش	سطح معنی‌داری
گلوکز (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۲۹۲±۱۲	۲۴۱±۱۶	p=۰/۰۰۱
انسولین سرم (میلی‌واحد برلیتر)	۴/۱۸±۰/۵۸	۵/۲۰±۰/۲۹	p=۰/۰۰۸



نمودار شماره ۱: سطوح انسولین سرم در گروه‌های تمرین و کنترل.

۱۲ هفته تمرین هوازی با افزایش معنی‌دار انسولین سرم در مقایسه با گروه کنترل همراه بوده است.

تمرینات هوازی باعث افزایش معنی‌دار در بیان نسبی ژن GLP-1 در رت‌های گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل شد (p=۰/۰۳۳، نمودار شماره ۲)؛ به‌طوری‌که بیان GLP-1 در بافت پانکراس رت‌های گروه تمرین به میزان دو برابر نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.



نمودار شماره ۲: بیان نسبی GLP-1 در بافت پانکراس گروه های تمرین و کنترل.

در گروه تمرین، بیان GLP-1 به میزان معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته

بحث

یافته اصلی مطالعه حاضر، افزایش بیان رسپتورهای GLP-1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع ۲ در پاسخ به مداخله تمرینی بود. به عبارتی، ۳ ماه تمرین هوازی منجر به افزایش معنی‌دار بیان نسبی GLP-1R در رت‌ها دیابتی نوع ۲ در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل (که در مداخله تمرینی شرکت نداشتند) گردید. از طرفی، کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا و افزایش انسولین سرم در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل در پاسخ به مداخله تمرینات هوازی نیز از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر بود. اگرچه اثر تمرین ورزشی بر بیان رسپتورهای GLP-1 در دیابتی‌های نوع ۲ تاکنون مطالعه نشده، اما مطالعات متعددی با هدف تأثیر مداخلات تمرینی بر سطوح گلوکز خون، انسولین سرم، مقاومت انسولین و فاکتورهای هورمونی یا ژنتیکی مؤثر در این متغیرها در دیابتی‌های نوع ۲ و سایر جمعیت‌های سالم یا بیمار انجام شده است. در این زمینه، برخی مطالعات به کاهش ترشح انسولین متعاقب تمرینات ورزشی اشاره کرده‌اند. برای مثال، در پژوهش Rawal و همکاران (سال ۲۰۱۳)، ۱۲ هفته تمرین هوازی به کاهش سطوح انسولین در مردان سالم منجر شد (۲۴).

اما در یک مطالعه دیگر بر روی موش‌های دیابتی، ورزش طولانی‌مدت باعث افزایش ۵۷ درصدی سطوح انسولین پلاسما در مقایسه با گروه کنترل گردید (۲۵). در مطالعه دیگری بر روی رت‌های دیابتی نیز افزایش معنی‌دار انسولین پلاسما متعاقب ۵ هفته تمرین ورزشی مشاهده شد (۲۶). با این وجود، همسو با مطالعه حاضر، همه مطالعات مذکور کاهش معنی‌داری را در سطوح گلوکز خون گزارش کرده‌اند. برپایه این شواهد، محققان این‌گونه نتیجه گرفته‌اند که پاسخ سنتز، ترشح انسولین و عملکرد سلول‌های بتا در انسان یا گونه‌های حیوانی، بسته به حضور یا عدم حضور دیابت، شدت دیابت، همچنین سن القای دیابت در حیوان و سن ورود به تمرین؛ متفاوت از یکدیگرند که تا اندازه‌ای یافته‌ها را متأثر می‌کند (۲۷،۲۴). محققان بر این باورند که بیشترین اثرات سودمند ورزش و فعالیت بدنی روی سطوح گلوکز خون در افراد سالم غیردیابتی نظیر افراد چاق، به‌واسطه کاهش مقاومت انسولین بافت‌های جانبی، به‌ویژه عضلات اسکلتی نمایان می‌شود (۲۸). سطوح پلاسمایی گلوکز به‌شدت به‌وسیله عملکرد همزمان انسولین و گلوکاگون به‌عنوان دو هورمون مشتق از پانکراس که دارای عملکردهای متناقض روی نیمرخ گلیسمیک هستند تنظیم می‌شود (۱۲).

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

بیماران دیابتی نوع ۲ اغلب دارای کاهش عملکرد سلول‌های بتا هستند که پیامد آن کاهش ترشح انسولین از این سلول‌ها می‌باشد. از طرفی، براساس منابع علمی، دیابت نوع ۲ در پاسخ به هر دو کاهش عملکرد سلول‌های بتا و افزایش مقاومت به انسولین حاصل می‌شود، اگرچه افزایش رهایی گلوکز وابسته به گلوکاگون از ذخایر کبدی و افزایش سریع جذب گلوکز از مواد غذایی، از دیگر عوامل افزایش گلوکز خون در این بیماران است (۲۹)، در این میان، تأثیر برخی فاکتورهای ژنتیکی یا هورمونی مؤثر در سنتز، ترشح و عملکرد انسولین در سلول‌های هدف را نیز نباید نادیده گرفت. ازجمله عوامل مهم درمانی در دیابت نوع ۲، می‌توان به GLP-1 و رسپتورهای آن (GLP-1R) یا برخی فاکتورهای ژنتیکی دیگر نظیر TCF7L2 اشاره کرد (۳۰).

فرآیندهای پیام‌رسانی GLP-1 به‌واسطه اتصال به رسپتورها، همچنین افزایش فعالیت آن در سلول‌های بتای پانکراس آغاز می‌شود. سپس GLP-1R فعال‌شده با اتصال به کمپلکس G-protein، رهایی $G\alpha_s$ فعال‌شده از کمپلکس G-protein را تسهیل کرده که به‌نوبه خود آدنیل سیکلاز متصل به غشای پلاسمایی را جهت تولید cAMP فعال می‌کند (۳۱). این فرآیند، به‌ویژه در حضور افزایش بیان GLP-1R در سلول‌های بتای پانکراس حاصل می‌گردد (۳۲). افزایش فعالیت آدنیل سیکلاز متصل به غشای پلاسما به تولید سریع cAMP منجر می‌شود. اگرچه میزان فعالیت آدنیل سیکلاز متصل به غشای پلاسما در پاسخ به سایر مسیرهای وابسته به غلظت بالای گلوکز نیز افزایش می‌یابد، اما به مراتب کمتر از GLP-1R تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۳۳). مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند در حضور افزایش غلظت گلوکز خون، تولید سریع و بالاتر cAMP به‌واسطه تحریک آدنیل سیکلاز متصل به غشای پلاسما وابسته به GLP-1R، میزان ترشح انسولین از سلول‌های بتا افزایش می‌یابد (۶). همچنین این مطالعات عنوان کرده‌اند افزایش بیان TCF7L2 و کاهش بیان GLP-1R در بافت پانکراس به کاهش عملکرد سلول‌های بتا، کاهش سنتز و ترشح انسولین از این سلول‌ها منجر می‌شود (۲۰،۹). در این رابطه، اجرای ۱۲ هفته تمرین مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار بیان TCF7L2 در بافت پانکراس همراه با افزایش سطوح سرمی انسولین و کاهش گلوکز خون در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌شود (۱۹). با این وجود، تاکنون مطالعه‌ای‌که اثر تمرینات ورزشی را روی بیان GLP-1R در سلول‌های پانکراس بیماران دیابتی نوع ۲ اندازه‌گیری کند، انجام نشده است. عملکرد بهینه GLP-1 روی ترشح انسولین، به‌هنگام اتصال آن به رسپتورهای آن و افزایش بیان این رسپتورها در سلول‌های بتای پانکراس نمایان می‌شود (۶). از این‌رو، به‌نظر می‌رسد ارائه محرک‌های دارویی یا غیردارویی که با افزایش بیان رسپتورهای GLP-1 همراه باشد، نتیجه‌بخش است.

در مطالعه حاضر اجرای تمرینات هوازی، به افزایش همزمان بیان رسپتورهای GLP-1 همراه با افزایش سطوح انسولین سرم منجر شد. بدون شک این تغییرات در کاهش سطوح گلوکز ناشتا یا بهبود نیمرخ گلیسمیک نقش دارند. از طرفی، مطالعات کلینیکی به نقش مؤثر GLP-1، گیرنده‌های آن در سنتز و ترشح انسولین بارها اشاره کرده‌اند. در یک مطالعه در سالهای اخیر، ۱۲ هفته تمرین هوازی به افزایش ۷-۵ برابری سطوح GLP-1 در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر شد (۳۴). افزایش سطوح سرم یا پلاسمایی GLP-1 متعاقب تمرینات ورزشی توسط برخی مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (۱۸،۱۷)، اگرچه برخی مطالعات نیز عدم تغییر GLP-1 را گزارش کرده‌اند (۳۶،۳۵)، که به‌نظر می‌رسد این تناقض به‌علت تفاوت در شیوه‌های تمرینی باشد. برپایه یافته‌های مطالعه حاضر و با استناد به پیشینه‌های علمی درخصوص نقش GLP-1 و رسپتورهای آن به‌عنوان محرک ترشح انسولین از پانکراس، شاید بتوان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که در مطالعه حاضر افزایش سطوح سرمی انسولین در پاسخ به تمرینات هوازی، ریشه در افزایش بیان GLP-1R در رت دیابتی مورد مطالعه داشته است، اگرچه نقش سایر محرک‌های هورمونی یا ژنتیکی را نیز نباید نادیده گرفت. لازم به ذکر است عدم وجود گروه‌های غیردیابتی تمرین و کنترل از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر بود؛ چراکه اگر پاسخ GLP-1R، گلوکز و انسولین سرم به تمرین هوازی در گروه غیردیابتی نیز اندازه‌گیری می‌شد به نتایج کامل‌تر و ارائه یک نتیجه‌گیری جامع در این زمینه منتهی می‌گشت. محققان بر این باورند که تخریب سلول‌های بتای پانکراس از ویژگی‌های بارز دیابت نوع ۲ بوده که با کاهش سنتز و ترشح انسولین توأم است.

این تخریب همچنین با آسیب عملکرد هورمون‌های اینکرتین نیز همراه است. مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند سرعت آپوپتوز یا مرگ سلولی در سلول‌های بتا به مراتب بیشتر از تکثیر سلول‌های جدید بوده که این فرآیند در دیابتی‌های بارز است (۳۷)، به‌طوری‌که حذف GLP-1 در سلول‌های پانکراس ایزوله‌شده انسان به افزایش مرگ سلولی منجر می‌گردد؛ درحالی‌که درمان با GLP-1 باعث کاهش آپوپتوز، افزایش تکثیر و توده سلول‌های بتا می‌شود (۳۸). این امکان نیز وجود دارد که اثرات بهینه GLP-1 و رسپتورهای آن روی سنتز و ترشح انسولین، به‌واسطه سایر سازوکارهای مؤثر در ترشح انسولین در سلول‌های بتا صورت گیرد. در این زمینه براساس مشاهدات آزمایشگاهی، غلظت‌های بالای گیرنده‌های GLP-1 یا افزایش بیان آنها در این سلول‌ها؛ به افزایش تکثیر سلول‌های بتا، نوزایی و افزایش توده سلول‌ها منجر می‌گردد (۳۷). از این‌رو، افزایش ترشح انسولین در رت‌های دیابتی مطالعه حاضر را شاید بتوان به افزایش تکثیر و نوزایی سلول‌های بتای ناشی از افزایش بیان GLP-1R در پاسخ به تمرینات هوازی؛ حتی در غیاب تغییر سطوح سرمی GLP-1 نسبت داد. همچنین اختلال هموستاز رتیکولوم آندوپلاسمیک به بیوسنتز انسولین، بقای سلول‌های بتا و هموستاز گلوکز آسیب می‌رساند. مشخص شده است مدل‌های حیوانی مبتلا به دیابت با گسترش استرس رتیکولوم آندوپلاسمیک در سلول‌های بتا همراه بوده و درمان با آگونیست‌های GLP-1R به میزان معنی‌داری، مارکرهای بیوشیمیایی استرس رتیکولوم آندوپلاسمیک را کاهش می‌دهد (۳۹).

برپایه شواهد مطالعه حاضر، این امکان نیز وجود دارد که اجرای تمرینات هوازی به‌عنوان یک مداخله درمانی غیردارویی، به‌واسطه افزایش بیان رسپتورهای GLP-1 که با کاهش استرس رتیکولوم آندوپلاسمیک سلول‌های بتا همراه است، می‌تواند در بهبود ترشح انسولین مؤثر واقع شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد ۱۲ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنی‌دار بیان GLP-1R در بافت پانکراس همراه با افزایش انسولین و بهبود نیمرخ گلیسمیک در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌شود. برپایه این یافته‌ها، همچنین شواهد آزمایشگاهی موجود درخصوص عملکرد GLP-1R روی سنتز و ترشح انسولین در پانکراس، به‌نظر می‌رسد سطوح انسولین سرم در پاسخ به افزایش بیان GLP-1R متعاقب تمرینات هوازی افزایش می‌یابد. اگرچه دستیابی به یک نتیجه‌گیری کلی، نیازمند مطالعات سلولی مولکولی بیشتری در این زمینه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان این مقاله، از همکاری کارکنان انستیتو پاستور، به‌ویژه آقای دکتر کاظم باعصی در آزمایشهای ژنتیکی تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

1. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. J Appl Physiol 2007;102(6):2165-71.

2. Wang J, Chen C, Wang RY. Influence of short- and long-term treadmill exercises on levels of ghrelin, obestatin and NPY in plasma and brain extraction of obese rats. Endocrine 2008;33(1):77-83.

3. Zeng Q, Fu L, Takekoshi K, Kawakami Y, Isobe K. Effects of short-term exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. J Atheroscler Thromb 2007;14(5):261-5.

4. Imbeault P. Environmental influences on adiponectin levels in humans. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32(3):505-11.

5. Ruchat SM, Rankinen T, Weisnagel SJ, Rice T, Rao DC, Bergman RN, et al. Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by PPARG Pro12Ala variant: Results from the HERITAGE Family Study. Diabetologia 2010;53(4):679-89.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

6. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. J Diabetes Investig 2010;1(1-2):8-23.

7. MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ, Salapatek AM, Light PE, Wheeler MB. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose stimulated insulin secretion. Diabetes 2002;51(3):434-42.

8. Leech CA, Dzhura I, Chepurny OG. Molecular physiology of glucagon- like peptide-1 insulin secretagogue action in pancreatic β cells. Prog Biophys Mol Biol 2011;107(2):236-47.

9. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84(10):3434-8.

10. Volz A, Goke R, Lankat-Buttgereit B, Fehmann HC, Bode HP, Göke B. Molecular cloning, functional expression, and signal transduction of the GIP-receptor cloned from a human insulinoma. FEBS Lett 1995;373(1):23-9.

11. Wheeler MB, Gelling RW, McIntosh CH, Georgiou J, Brown JC, Pederson RA. Functional expression of the rat pancreatic islet glucose-dependent insulinotrpoic polypeptide receptor: Ligand binding and intracellular signaling properties. Endocrinology 1995;136(10):4629-39.

12. Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. Diabetes Obes Metabl 2013;15:15-27.

13. Eizadi M, Kiani F, Khorshidi D, Masouleh M. Evaluation of a short-time exercise on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. Qom Univ Med Sci J 2012;6(4):50-56. [Full Text in Persian]

14. Karimi E, Gholami J, Rezaei P, Mazidi M. The effect of oral coriander seed extracts on lipids, blood glucose, and oxidative stress indicators in streptozotocin-induced diabetic rats. Qom Univ Med Sci J 2015;8(1):85-92. [Full Text in Persian]

15. Malekyian-Fini E, Kaviani-Nia A, Mahmoudi F. The interactive effect of aerobic training and resveratrol supplementation on C-reactive protein and metabolic profiles in women with type 2 diabetes. Feyz 2015;19(5):372-81. [Full Text in Persian]

16. Eizadi M, Behboudi L, Zahedmanesh F, Afsharmand Z. Effect of acute and chronic exercise on beta-cell function in diabetic patients. Diabetes Care 2009;32(10):1807-11.

17. Lee SS, Yoo JH, So YS. Effect of the low- versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus. J Phys Ther Sci 2015;27(10):3063-8.

18. Ueda SY, Miyamoto T, Nakahara H, Shishido T, Usui T, Katsura Y, et al. Effects of exercise training on gut hormone levels after a single bout of exercise in middle-aged Japanese women. Springerplus 2013;2(1):83.

19. Eizadi M, Ravasi Ali A, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The effect of three months resistance training on TCF7L2 expression in pancreas tissues of type 2 Diabetic rats. Fyze 2017;21(1):1-8. [Full Text in Persian]

20. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 2006;38(3):320–3.

21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346(6):393-403.

22. Garrow JS. Obesity: Definition, etiology and assessment. In: Allen LH, Prentice A, Caballero B, Editors. Encyclopedia of human nutrition. 3rd ed. New York: Academic press; 2013. p. 1430-34.

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;15(3):640-5.

24. Rawal S, Huang HH, Novikova L, Hamedi T, Smirnova IV, Stehno-Bittel L, et al. Effect of exercise on pancreatic islets in zucker diabetic fatty rats. J Diabetes Metabl 2013.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 5:40 IRST on Saturday September 23rd 2017

25. Király MA, Bates HE, Kaniuk NA, Yue JT, Brumell JH, Matthews SG, et al. Swim training prevents hyperglycemia in ZDF rats: mechanisms involved in the partial maintenance of beta-cell function. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;294(2):E271-83.

26. Colombo M, Gregersena S, Kruhoefferb M, Aggera A, Xiaoa 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. Met Clin Exp 2005;54(12):1571-81.

27. Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, Galbo H. Physical training may enhance beta-cell function in type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287(5):1024-031.

28. Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. Am J Physiol 1997;273(6 Pt 1):1039-51.

29. Yakubovich N, Hertzel C, Gerstein HC. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: The role of hypoglycemia. Circulation 2011;123:342-48.

30. Kang G, Chepurny OG, Holz GG. cAMP regulated guanine nucleotide exchange factor II (Epac2) mediates Ca2+-induced Ca2+ release in INS-1 pancreatic beta-cells. J Physiol 2001;536(Pt 2):375-85.

31. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide1 in thepancreas. Pharmacol Ther 2007;113(3):546-93.

32. Song WJ, Seshadri M, Ashraf U, Mdluli T, Mondal P, Keil M, et al. snapin mediates incretin action and augments glucose-dependent insulin secretion. Cell Metab 2011;13(3):308-19.

33. Ramos LS, Zippin JH, Kamenetsky M, Buc kJ, Levin LR. Glucose and GLP-1 stimulates cAMP production via distinct adenylyl cyclases in INS-1E Einsulinoma cells. J Gen Physiol 2008;132(3):329–38.

34. Dela F, Stallknecht B. Effect of physical training on insulin secretion and action in skeletal muscle and adipose tissue of first-degree relatives of type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010;299(1):E80-91.

35. Svidnicki PV, de Carvalho Leite N, Venturelli AC, Camargo RL, Vicari MR, de Almeida MC, et al. Swim training restores glucagon-like peptide-1 insulinotropic action in pancreatic islets from monosodium glutamate-obese rats. Acta Physiol (Oxf) 2013;209(1):34-44.

36. Eshghi SR, Bell GJ, Boulé NG. Effects of aerobic exercise with or without metformin on plasma incretins in type 2 diabetes. Can J Diabetes 2013;37(6):375-80.

37. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath GW, Wändell P. Self- reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). Diabetes Res Clin Pract 2011;92(1):19-25.

38. Christensen TF, Randlőv J, Kristensen LE, Eldrup E, Hejlesen OK, Struijk JJ. QT measurement and heart rate correction during hypoglycemia: is there abias? Cardiol Res Pract 2010(2010):961290.

39. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, Koehler JA, Holland DP, Li H, et al. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. Cell Metab 2006;4(5):391-406.