Archive of SID

پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۸، شمارهٔ ۱، بهار ۱۳۹۵
ص ص : ۶۱- ۵۱

تأثیر شش هفته تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی لیپوکالین ۲، انسولین و مقاومت به انسولین در موش‌های نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

افسانه شمشکی[۱] - مهشید حسینی*[۲] – مرضیه ثاقب جو[۳] - رضا عارفی [۴]

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه الزهرا، تهران ، ایران ۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه اصفهان، اصفهان ، ایران ۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی گروه تربیت بدنی دانشگاه بیرجند، بیرجند ، ایران . ۴. دکتری فیزیولوژی ورزشی گروه تربیت بدنی دانشگاه بیرجند ، بیرجند ، ایران.

(تاریخ دریافت : ۰۵/ ۱۱ /۱۳۹۳، تاریخ تصویب : ۱۷ / ۰۲ /۱۳۹۴)

چکیده

لیپوکالین۲ یک آدیپوکاین است که با چاقی، دیابت نوع دوم و مقاومت به انسولین ارتباط نزدیکی دارد. پژوهش حاضر اثر تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی لیپوکالین۲، انسولین و مقاومت به انسولین در موش های نر دیابتی را بررسی می‌کند. تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۲ هفته‌ای با وزن ۱۸۰ تا ۲۴۰ گرم به طور تصادفی به ۳ گروه تمرین دیابتی، کنترل دیابتی و کنترل سالم تقسیم شدند. موش‌های گروه تمرین دیابتی به مدت شش هفته و پنج روز در هفته برای ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۰متر در دقیقه و شیب پنج درجه، تمرین استقامتی انجام دادند. تمام موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی بیهوش و خون گیری شدند. سطوح پلاسمایی لیپوکالین۲ و انسولین به روش الایزا اندازه گیری شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که شش هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معناداری در سطح پلاسمایی لیپوکالین۲ (P=۰/۰۰۳) و کاهش معنادار شاخص مقاومت به انسولین (P=۰ /۰۰۷) در گروه تمرین دیابتی شد. در حالی که تغییرات معناداری در سطوح انسولین در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی (P=۰/۵۸۷) دیده نشد. این پژوهش نشان داد که شش هفته تمرین هوازی ممکن است از طریق افزایش سطح لیپوکالین۲ و کاهش مقاومت به انسولین در بهبود اختلالات متابولیکی در بیماری دیابت نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی

لیپوکالین۲، مقاومت به انسولین، دیابت، چاقی، گلوکز.

* - نویسنده مسئول : تلفن : ۰۹۱۵۱۶۴۲۸۴۷

Email:hoseyni_mahshid68@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

چاقی یکی از فاکتورهای اصلی خطر ابتلا به مقاومت به انسولین، مشخصه دیابت نوع ۲ و سایر عوارض متابولیک مانند کبد چرب، چربی خون و آترواسکلروز است. بافت چربی نقش مهمی در تعادل وزن بدن، التهاب و مقاومت به انسولین از طریق تنظیم متابولیسم و ذخیره سازی چربی و انتشار طیف وسیعی از سایتوکاین‌ها / آدیپوکین‌ها بازی می کند (۵، ۱۹).

دیابت شامل یک گروه بیماری‌های متابولیک با مشخصه افزایش گلوکز خون می‌باشد که در نتیجه کاهش ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دو ایجاد می‌شود (۳۱). دیابت نوع دو با تغییر در فاکتورهای خونی و میانجی‌های بدن مانند افزایش برخی از سایتوکین ها، کلسترول، اسید چرب و سایر موارد ارتباط گسترده ای دارد، که می توانند عامل های تشدید کننده و حتی القا کننده‌ی دیابت محسوب گردند (۱۰). این بیماری، با عوارض چشمی، کلیوی، قلبی و عصبی همراه است. دیابت کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد و بار قابل توجه‌ای بر سیستم‌های سلامت وارد می‌آورد (۳۴). بنابراین تلاش پژوهشگران در پیشگیری و درمان، این است که فاکتورهای تشدید کننده را شناسایی و در صورت امکان توسط روش‌های درمانی مانند تمرین های ورزشی آن ها را بهبود بخشند (۱۰). تصور بر این است که فعالیت ورزشی به وسیله‌ی کاهش سطح لیپیدهای پلاسمایی و گلوکز خون، کاهش استرس اکسایشی و افزایش حساسیت انسولینی موجب بهبود و تعدیل عوارض ناشی از دیابت شود (۳۴).

پروتئین‌های خانواده لیپوکالین شامل A- FABP[1] ، لیپوکالین۲[2] (LCN-2) و RBP4[3] می‌باشند که پژوهش‌ها به ارتباط بین این پروتئین‌ها با چاقی و دیابت نوع دوم و سندرم متابولیک اشاره دارند (۹). لیپوکالین۲ (همچنین به عنوان نوتروفیل ژلاتیناز مرتبط با لیپوکالین[4] (NGAL) شناخته شده است) یکی از اعضای زیرخانواده لیپوکالین، به تازگی بعنوان یک سایتوکاین مشتق از بافت چربی شناخته شده است (۳۷). لیپوکالین-۲ پروتئین ۲۵ کیلو دالتونی است که در آغاز از نوتروفیل‌های انسانی و سایر سلولها و بافتها در دستگاه تنفسی و دستگاه گوارش که در گردش خون ترشح می شود مشخص شد (۱۹). مطالعات قبلی نشان داده اند که بیان ژن LCN-2 در بافت چربی و کبد حیوانات چاق ژنتیکی تنظیم مثبت دارد (۱۹،۳۷). لیپوکالین۲ به وفور از سلول‌های چربی تولید می‌شود (۲۲). بیان و ترشح این پروتئین پس از تبدیل سلول‌های چربی نابالغ به سلول‌های چربی بالغ به شدت افزایش می‌یابد (۱۱).

لیپوکالین۲ اولین بار به عنوان یک پروتئین القاکننده قوی در پاسخ به فاکتور های رشد فیبروبلاست که از سلول های 3T3 ترشح می شود، شناخته شد. در آن زمان هملتون و همکارانش (۱۹۸۱) آن را SIP24[5]نامیدند. آنها در یافتند این پروتئین در پاسخ به فاکتور های رشد فیبروبلاست به عنوان یک القاکننده قوی از سلول های 3T3 ترشح می شود (۲۰). لیپوکالین‌ها در اعمال مختلفی مانند: انتقال رتینول‌ها و فرمون‌ها، سنتز پروستاگلاندین‌ها، انتقال آهن و اسید های چرب، مهار رشد باکتریایی و تعدیل پاسخ های التهابی نقش دارند (۷،۱۷). مشخص شده میانجی‌های التهابی نظیر LCN-2 و پروتئین واکنشی C (CRP)[6] در بیماران دیابتی افزایش یافته که با توسعه و پیشرفت مشکلات قلبی عروقی همراه است (۳۶). البته به تازگی بیان شده

1 . Fatty acid binding protein
2 . Lipocalin-2
3 . Retinol-binding protein 4
4 . Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
5 . Superinducible protein-24
6 . C-reactive Protein

www.SID.ir

Archive of SID

LCN-2 ممکن است اثرات ضد التهابی داشته باشد، به‌گونه ای که گزارش شده است افزایش سطح LCN-2 در چاقی و مقاومت به انسولین، سازوکار حفاظتی علیه التهاب است (۳۷).

بررسی‌های انجام شده پیرامون اثر فعالیت ورزشی بر سطح LCN-2 بسیار محدود و یافته‌های آن متناقض است. مقدسی و همکاران (۲۰۱۴) تاثیر دو نوع تمرین مقاومتی و استقامتی را به مدت هشت هفته بر سطح LCN-2 پلاسما مردان جوان سالم مورد مطالعه قرار دادند، نتایج آنها نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی و مقاومتی باعث کاهش معنی دار LCN-2 بدون تغییر در پروتیئین واکنشگر C و مقاومت انسولینی در مردان جوان سالم می‌شود (۲۶). محمدی و خواجه‌لندی (۲۰۱۴) تاثیر هشت هفته تمرین هوازی را بر مردان سالم دارای اضافه وزن بررسی کردند که نتایج آنها نشان داد هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش LCN-2 می‌شود (۲۷). چوی و همکاران (۲۰۰۹) با بررسی اثرات سه ماه تمرین هوازی و قدرتی بر روی پروتئین های خانواده لیپوکالین و نشانه های التهابی در زنان چاق و غیر چاق ، نشان دادند غلظت LCN-2 قبل و پس از سه ماه تمرین تفاوت معناداری نداشت (۹). اسپیروپولوس و همکاران (۲۰۱۰) با بررسی ۱۰ دونده شرکت کننده در مسابقه فوق ماراتن نشان دادند که سطوح در گردش LCN-2 بلافاصله پس از فعالیت ورزشی افزایش داشت و ۴۸ ساعت پس از آن به سطح پایه نزدیک شد (۳۲). در پژوهش گرکانی و همکاران (۱۳۹۰) بیان ژن LCN-2 پس از یک جلسه فعالیت ورزشی در موش های صحرایی دیابتی به طور معنا داری کاهش یافت (۲). هالو وهمکاران (۲۰۱۲) در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ملیتوس افزایش معناداری درسطوح سرمی RBP-4، LCN-2 و همبستگی منفی ضعیف بین LCN-2 و شاخص B-HOMA را نشان دادند (۱۴). تمرینات هوازی نوع رایج فعالیت ورزشی در معالجه ی افراد دیابتی نوع ۲ است که باعث بهبود در کنترل گلیسیمیک، وضعیت لیپید، کاهش چربی بدن و کاهش گلوکز خون ناشتا می شود (۴). مطالعات گوناگونی نشان داده اند که افزایش سطح فعالیت بدنی از جمله تمرینات هوازی در کاهش توده چربی برخی متغیرهای بیوشیمیایی که موجب بروز التهاب در بدن می‌شود اثر مثبتی دارد(۳،۳۰). فعالیت ورزشی از راه کاهش توده چربی احشایی به دنبال آن کاهش رهایی سایتوکین‌های پیش التهابی و ایجاد محیطی ضد التهابی در کنترل بیماری‌های مرتبط با التهاب، نظیر دیابت نقش اساسی دارد(۱۸). با توجه به اطلاعات موجود، مبنی بر تأثیر تمرین هوازی بر متابولیسم گلوکز و سطوح LCN-2 در افراد سالم و نبودن پژوهش مشابه در زمینه تاثیر تمرین هوازی در نمونه‌های دیابتی، بررسی اثر تمرین هوازی بر LCN-2 در نمونه‌های دیابتی ضروری به نظر می رسد. تنها مطالعه ی انجام شده روی نمونه‌های دیابتی ، مطالعه گرکانی و همکاران (۱۳۹۰) می‌باشد که تاثیر یک جلسه فعالیت بدنی را روی موش های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار دادند. بنابراین هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر شش هفته تمرین هوازی بر سطوح LCN-2، انسولین و مقاومت به انسولین در موش‌های نر دیابتی است.

مواد و روش ها

تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۲ هفته-ای با وزن بین ۱۸۰ تا ۲۴۰ گرم از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی بیرجند خریداری شد. موش ها در قفس‌های پلی کربنات در درجه حرارت ۲±۲۱ سانتی گراد و با رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵٪ نگهداری شدند و چرخه تاریکی و روشنایی به صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی کنترل شد. موش ها با غذای

www.SID.ir

Archive of SID

استاندارد موش تغذیه شدند. پس از یک هفته سازگاری موش‌ها به محیط آزمایشگاه، ۲۰ سر موش (به جز ۱۰ سر موش گروه کنترل سالم) با محلول استرپتوزوتوسین با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش در بافر ۰/۱ مولار سیترات با اسیدیته ۴/۵، دیابتی شدند (۸). پس از یک هفته کنترل قند خون (معیار دیابتی بودن قند خون بالای ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر بود)، موش‌ها به طور تصادفی به ۳ گروه تمرین دیابتی ،کنترل دیابتی و کنترل سالم تقسیم شدند. موش‌های گروه تمرین دیابتی به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته، در برنامه تمرین هوازی شرکت داده شدند (جدول ۱) (۲۳).

جدول۱. برنامه تمرین هوازی

مرحله	هفته	مدت تمرین	سرعت تمرین	شیب تمرین
آشنایی	اول (۵جلسه)	۱۵دقیقه	۵-۱۰متردردقیقه	بدون شیب
اضافه بار	دوم(۵جلسه)	۲۵ دقیقه	۱۰متردردقیقه	۵ درجه
اضافه بار	سوم(۵جلسه)	۳۰دقیقه	۱۵متردردقیقه	۵ درجه
اضافه بار	چهارم(۵جلسه)	۳۵ دقیقه	۱۵متردردقیقه	۵ درجه
حفظ وتثبیت	پنجم(۵جلسه)	۴۰دقیقه	۲۰متردردقیقه	۵ درجه
حفظ وتثبیت	ششم(۵جلسه)	۴۰دقیقه	۲۰متردردقیقه	۵ درجه

*هر جلسه تمرین شامل ۵ دقیقه گرم کردن در ابتدا به صورت افزایش سرعت و۵دقیقه سرد کردن در انتها به صورت کاهش سرعت وشیب ثابت روی نوارگردان انجام شد .هم چنین سرعت نوار گردان متناسب با هر جلسه تمرینی درگرم کردن و سردکردن تنظیم شد.

جلسه تمرین ساعت ۹ تا ۱۱ هر روز انجام شد. به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن در صورت نیاز از شوک الکتریکی با ولتاژ کم استفاده شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، موش ها با اتر بی‌هوش شدند. با برش ناحیه ی شکم و قفسه سینه حدود ۱۰میلی لیتر خون مستقیما از قلب موش‌ها توسط سرنگ گرفته شد و به لوله آزمایش منتقل گردید. پس از مخلوط کردن نمونه‌های خونی در لوله آزمایش با محلول اشباع EDTA، نمونه های خونی برای جداسازی پلاسما به مدت ده دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده و پلاسمای حاصل از آن در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد منجمد و ذخیره شدند. برای آنالیز بیوشیمیایی و سنجش مقادیر پلاسمایی LCN-2 از کیت پژوهشی مربوطه از شرکت کازابایو[1] ساخت کشور چین و به روش الایزا با ٪۸/۳ = CV و حساسیت ۰/۰۷۸ ng/ml و برای سنجش سطوح انسولین پلاسما نیز از کیت مربوطه از شرکت مرکودیا[2] ساخت کشور سوئد و به روش الایزا با ٪۴/۹= CV و حساسیت ۰/۱۵ µg/l استفاده شد. همچنین جهت ارزیابی مقاومت به انسولین از غلظت های پلاسمایی گلوکز و انسولین استفاده شد و با استفاده از فرمول :

$$HOMA - IR = \frac{[\text{انسولین ناشتا (mmol/l)} \times \text{گلوکز ناشتا (mmol/l)}]}{۲۲/۵}$$

محاسبه شد (۳۵). پس از تایید توزیع نرمال داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه اختلاف بین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبه‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS19 و در سطح معنی داری P<۰/۰۵ انجام شد.

1 . Cusabio

2 . Mercodia

www.SID.ir

Archive of SID

یافته ها

سطح گلوکز پلاسما پس از یک هفته تزریق استرپتوزوتوسین در موش‌ها گروه کنترل دیابتی و تمرین دیابتی افزایش داشت. پس از شش هفته تمرین هوازی سطح پلاسمایی گلوکز همان طور که در جدول ۱ آمده در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی پایین تر بود. نتایج نشان داد که سطح LCN-2 پلاسما در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی به طور معناداری بیشتر است (P=۰/۰۱۱)، هم چنین این متغیر در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه سالم نیز به طور معناداری بالاتر است (P=۰/۰۰۳). از طرفی سطح پلاسمایی انسولین در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش اندکی را نشان داد ولی معنادار نبود (P=۰/۵۸۷) و تنها نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معناداری را نشان داد (P=۰/۰۱۷). علاوه براین مقاومت به انسولین آزمودنی ها بر اثر شش هفته تمرین هوازی کاهش معناداری را نشان داد (P=۰/۰۱۶) و تفاوت در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم معنادار نبود (P=۰/۸۴۵).

جدول ۲- تغییرات شاخص های اندازه گیری شده در موش های دیابتی

	گروه / زمان	کنترل سالم (n=۸)	متغیر	تمرین دیابتی (n=۶)
وزن (گرم)	پیش آزمون	۲۲۳/۱۲ ±۱۱/۵۹	۱۸۳ ± ۸/۳۳	۲۰۶/۵۰ ±۱۸/۰۶
	پس آزمون	۲۳۹/۲۵ ±۱۹/۵۸	۱۵۲/۶۳ ±۱۳/۱۲	۱۹۹/۸۳ ±۵۶/۲۶
گلوکز پلاسما (میلی گرم در دسی لیتر)	پیش آزمون	۸۶/۵۰±۱۳/۵۴	۳۶۴±۲۷	*۳۷۵/۳۳ ±۷۳/۹۰
	پس آزمون	۷۸/۲۵ ±۹/۳۹	۳۷۶±۱۵/۰۱	*۲۰۱/۶۶ ±۱۱۲/۸۹
انسولین پلاسما (میلی واحد در لیتر)	پس آزمون	۱۳/۰۲ ±۵/۲۶	۴/۷۸ ±۰/۵۹	*۶/۷۶ ±۳/۶۳
مقاومت انسولینی	پس آزمون	۲/۵۵ ±۱/۲۴	۴/۳۵ ±۰/۶۵	*۲/۹۰ ±۱/۰۹
لیپوکالین-۲ پلاسما (نانوگرم در میلی لیتر)	پس آزمون	۳/۹۳ ±۱/۱۵	۴/۵۰ ±۱/۶۸	*۸/۰۳ ±۲/۹۲

* بیانگر تفاوت معنی دار بین گروه

بحث و نتیجه گیری

اگر چه بیش از یک دهه است که از شناسایی LCN-2 می‌گذرد اما هنوز عملکرد فیزیولوژیک آن ناشناخته است. بررسی های اولیه در زمینه این پروتئین، بیشتر بر نقش آن در پاسخ ایمنی به عفونت‌های باکتریایی و آپوپتوز بوده است (۱۶). در حالی‌که یافته‌های اخیر فیزیولوژیست‌ها نشان می‌دهد که LCN-2 شاخص چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی است (۳۶). پژوهش های اندکی تاکنون تاثیر تمرین های ورزشی بر سطوح LCN-2 را مورد بررسی قرار دادند. بنابراین پژوهش حاضر به منظور تعیین تاثیر شش هفته تمرین هوازی بر سطوح LCN-2، انسولین و مقاومت به انسولین در موش های نر دیابتی انجام شد. یافته‌ها کاهش سطح گلوکز پلاسمایی را پس از شش هفته تمرین هوازی نشان داد. فعالیت ورزشی از راه ساز و کارهای مختلفی می توانند موجب بهبود دریافت و مصرف گلوکز خون به هنگام و پس از فعالیت ورزشی شوند. برخی از این سازوکارها عبارتند از افزایش جریان خون عضلانی، افزایش اتصال انسولین به گیرنده‌ی آن، افزایش تغییر و تبدیل گیرنده‌ی انسولین و افزایش انتقال گلوکز به وسیله ی تحریک در

www.SID.ir

Archive of SID

جابجایی GLUT-4 به سطح سلول عضلانی می‌باشد (۲۵،۳۸).

این پژوهش نشان داد که سطوح LCN-2 پس از شش هفته تمرین هوازی در گروه تجربی افزایش معناداری داشته است. در این راستا اسپیروپولوس و همکاران (۲۰۱۰) با بررسی ۱۰ دونده شرکت کننده در مسابقه فوق ماراتن نشان دادند که سطوح در گردش LCN-2 بلافاصله پس از فعالیت ورزشی افزایش داشت و ۴۸ ساعت پس از آن به سطح پایه نزدیک شد (۳۲). هم چنین دمیرچی و همکاران (۲۰۱۱) تاثیر یک جلسه فعالیت ورزشی فزاینده بر روی نوارگردان را در افراد چاق بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که سطوح LCN-2 به عنوان یک شاخص التهابی پس از انجام یک نوبت فعالیت ورزشی فزاینده وامانده ساز در افراد چاق افزایش یافت (۱۲). افزایش LCN-2 در پژوهش اسپیروپولوس و دمیرچی احتمالا بیانگر افزایش التهاب ناشی از ورزش بوده است. مقدسی و همکاران (۲۰۱۴) تاثیر دو نوع تمرین مقاومتی و استقامتی را به مدت هشت هفته بر سطح LCN-2 پلاسما مردان جوان سالم مورد مطالعه قرار دادند، نتایج آنها نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی و مقاومتی باعث کاهش معنی دار LCN-2 بدون تغییر در پروتیئین واکنشگر C و مقاومت انسولینی در مردان جوان سالم می‌شود (۲۶). محمدی و خواجه‌لندی (۲۰۱۴) تاثیر هشت هفته تمرین هوازی را بر مردان سالم دارای اضافه وزن بررسی کردند که نتایج آنها نشان داد هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش LCN-2 می‌شود (۲۷). چوی و همکاران (۲۰۰۹) با بررسی اثرات سه ماه تمرین هوازی و قدرتی را بر روی پروتئین های خانواده لیپوکالین و نشانه های التهابی در زنان چاق و غیر چاق، نشان دادند غلظت LCN-2 قبل و پس از سه ماه تمرین تفاوت معناداری نداشت (۹).

مشخص شده است که LCN-2 به عنوان یک عامل پاسخ دهنده به سیگنال های التهابی عمل می کند و بیان این مولکول نیز در مواجه با فشار اکسایشی و عوامل التهابی افزایش می یابد (۲۸،۲۱). این در حالی است که در پژوهش کنونی افزایش LCN-2 احتمالا می تواند هم در اثر دیابت و هم ناشی از تمرین باشد و به نظر می رسد علت احتمالی آن تاثیر تمرین در بهبود مقاومت به انسولین است.

به تازگی برای نشان دادن اثرات ضد التهابی LCN-2 ادعا شده است که افزایش سطح LCN-2 در برابر چاقی و مقاومت به انسولین ممکن است یک مکانیسم حفاظتی در برابر التهاب باشد. علاوه بر این، LCN-2، باعث افزایش گیرنده فعال پروکسی زوم گاما[1] (PPAR-γ) و ژن هدف آن، آدیپونکتین، لپتین، اسید چرب سنتاز و لیپو پروتئین لیپاز در سلول‌های چربی می‌شود و به طور همزمان، LCN-2 با اثرات فاکتور نکروز تومور (TNF-α) در ماکروفاژها و سلول‌های چربی مخالفت می‌کند و از سلول‌های چربی در برابر تولید IL-6 و MCP-1 ناشی از TNF-α محافظت می‌کند و اثرات TNF-α را بر روی مصرف گلوکز کاهش می‌دهد و مهار TNF-α را از ترشح لپتین و آدیپونکتین از سلول‌های چربی کاملا معکوس می‌کند. هم چنین اثرات تحریکی لیپوپلی ساکارید بر بیان ژن سایتوکاین ها در ماکروفاژها به طور معناداری توسط LCN-2کاهش می‌یابد. سرکوب ژنی LCN-2 منجر به کاهش بیان PPAR-γ می‌شود که موجب اثرات ضد التهابی LCN-2 از طریق سازوکار مستقیم یا غیر مستقیم با کمک مهار فعالیت NF-KB می شود. نشان داده شده است که LCN-2 ممکن است به عنوان یک عامل ضد التهابی با سرکوب ترشح TNF-α و لیپوپلی ساکارید القایی سیتوکین/ کموکاین عمل کند (۳۷). به

1 . Peroxisome proliferator–activated receptor- γ

www.SID.ir

Archive of SID

نظر می رسد LCN-2 در برابر مقاومت به انسولین ناشی از TNF- α در بافت چربی محافظت می کند. برخلاف RBP4، افزایش تولید LCN-2 در چاقی ممکن است یک مکانیسم محافظتی در برابر التهاب و مقاومت به انسولین باشد (۱۵).

لاو و همکاران (۲۰۱۰) بیان کردند که کمبود سطوح LCN-2 موجب مقاومت به انسولین همراه با چاقی و پیری می شود (۲۴). به نظر می‌رسد با توجه به یافته های بدست آمده در پژوهش حاضر مبنی بر افزایش سطوح LCN-2 وکاهش شاخص مقاومت به انسولین بعد از شش هفته تمرین، بتوان نقش LCN-2 را در بهبود مقاومت به انسولین مشابه با یافته‌های پژوهش لاو (۲۰۰۹) در نظر گرفت. تان و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که هایپر انسولینمی به وجود آمده با تزریق انسولین، سبب افزایش سطوح LCN-2 در گردش خون شده است (۳۳). در پژوهش حاضر نیزافزایش سطوح LCN-2 پس از شش هفته تمرین هوازی مشاهده شد. علت احتمالی آن تاثیر تمرین در بهبود مقاومت به انسولین است. گیو و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که در موش های فاقد LCN-2 عوامل التهابی و گلوکونئوژنز کبدی و مقاومت به انسولین افزایش می یابد (۱۹).

از دیگر یافته های پژوهش کنونی افزایش اندک سطوح پلاسمایی انسولین درگروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی بود اما این افزایش معنادار نبود. به نظر می رسد احتمالا طول مدت تمرین کافی نبوده است. هم چنین اندازه‌گیری مقاومت انسولینی نشان داد مقاومت به انسولین در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی به طور معنا داری کاهش داشت که این مهم می تواند نشان از سازگاری های سطح سلولی ناشی از تمرین باشد. یافته های بدست آمده از انسولین و مقاومت به انسولین در پژوهش حاضر با یافته های بلوم و همکاران (۲۰۰۸) هم راستا بود. آنها اظهار داشتند که فعالیت ورزشی کوتاه مدت با شدت متوسط نه تنها موجب کاهش مقاومت انسولین درافراد دارای تحمل گلوکز آسیب دیده می شود بلکه موجب بهبود عملکرد سلول های بتای پانکراس نیز می شود (۶). به نظر می رسد در پژوهش حاضر تغییرات انسولین در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی احتمالا با بهبود عملکرد سلول های بتای پانکراس قابل توجیه باشد. در انسان های دیابتی تمرین ورزشی منظم، پاسخ انسولین به هایپرگلیسیمی را افزایش می‌دهد، که به اثر ورزش روی سلول‌های بتا اشاره می‌نماید. فعالیت ورزشی، به عنوان یک عامل موجب افزایش حساسیت انسولین تحت شرایط نرمال و بهبود عملکرد انسولین در اشخاص و مدل های حیوانی مقاوم به انسولین می شود؛ اگر چه اثر آن بر توده و عملکرد سلول های بتا در افراد چاق یا بیماران دیابتی، کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۱). با این وجود با استناد به مطالعات پیشین، می توان این گونه نتیجه گیری کرد که فعالیت ورزشی منظم، نه تنها از طریق کاهش مقاومت انسولین، بلکه به واسطه افزایش توده و عملکرد سلول های بتا، هموستاز گلوکز را بهبود می بخشد (۲۹،۱).

در کل، یافته‌های بدست آمده از این پژوهش، یافته‌های پژوهش های قبلی را مبنی بر بهبود مقاومت به انسولین که ناشی از تمرینات ورزشی است مورد تایید قرار می دهد و نشان داده شد که شش هفته تمرین هوازی منجر به افزایش سطوح پلاسمایی LCN-2 می شود و این یافته ها ممکن است بیانگر کاهش التهاب ناشی از دیابت و نقش ضد التهابی لیپوکالین ۲ (۳۷،۱۵) پس از ۶ هفته تمرین ورزشی باشد. با این حال با توجه به نقشی که این پروتئین در مقاومت به انسولین، دیابت، التهاب ناشی از دیابت و انتقال آهن دارد انجام پژوهش های بیشتری

www.SID.ir

Archive of SID

برای روشن شدن عملکرد آن و تاثیر جنبه های مختلف تمرینات ورزشی، ضروری است.

منابع و مآخذ

۱. ایزدی مجتبی، سخنگویی یحیی، اقدامی انوش، بنائی فر عبدالعلی؛ ۱۳۹۳. **نقش فعالیت ورزشی هوازی بر شاخص عملکرد سلول های بتای پانکراس در مردان چاق بزرگسال**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. دوره ۲۱، شماره ۲، صفحه ۲۰۳-۲۱۰.

۲. طالبی گرکانی الهه، حسینی اندارگلی میرهادی، فتحی رزیتا، صفرزاده علیرضا؛ ۱۳۹۱. **تغییرات بیان ژن لیپوکالین۲ بافت چربی در پاسخ به یک جلسه فعالیت ورزشی در موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین؛** مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران؛ دوره ۱۴, شماره ۲ (مسلسل ۶۲) ; صفحه ۱۷۸- ۱۸۴.

۳. مهربانی جواد، دمیرچی ارسلان، رحمانی نیا فرهاد؛ ۱۳۹۳. **اثر دو شدت تمرین هوازی بر سطوح لیپوکالین ۲، اینترلوکین ۱ و شاخص مقاومت به انسولین در مردان چاق غیر فعال**؛ مجله فیزیولوژی ورزشی؛ شماره ۲۱؛ صفحه ۹۵-۱۰۸.

۴. یوسفی پور پیمان، تأدیبی وحید، بهپور ناصر، پرنو عبدالحسین، دلبری محمد احسان، رشیدی صیاد؛ ۱۳۹۳. **بررسی اثر فعالیت ورزشی هوازی بر کنترل قند خون و عوامل خطرزای قلبی- عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲**؛ مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ سال ۵۷؛ شماره ۹؛ صفحه ۹۷۶- ۹۸۴.

5. Attie, A. D., and Scherer, P. E. (2009). "**Adipocyte metabolism and obesity**." Journal of lipid research, 50(Supplement), S395-S399.
6. Bloem, C. J., and Chang, A. M. (2008). "**Short-term exercise improves β-cell function and insulin resistance in older people with impaired glucose tolerance.**" The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(2), 387-392.
7. Bu, D.-x., Hemdahl, A.-L., Gabrielsen, A., Fuxe, J., Zhu, C., Eriksson, P., and Yan, Z.-q. (2006). "**Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-κB**." The American journal of pathology, 169(6), 2245-2253.
8. Chis, I. C., Baltaru, D., Maier, M., Muresan, A., and Clichici, S. (2013). "**Effects of Quercetin and Chronic (Training) Exercise on Oxidative Stress Status in Animals with Streptozotocin-Induced Diabetes**." Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine, 70(1), 31-39.
9. Choi, K., Kim, T., Yoo, H., Lee, K., Cho, G., Hwang, T., Baik, S., Choi, D., and Kim, S. (2009). "**Effect of exercise training on A‐FABP, lipocalin‐2 and RBP4 levels in obese women**." Clinical endocrinology, 70(4), 569-574.
10. Consultation, W. (1999). "**Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**." Geneva, Switzerland: World Health Organization, 31(3), 1-59.

www.SID.ir

Archive of SID

11. Cowland, J. B., Muta, T., and Borregaard, N. (2006). "**IL-1β-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IκB-ζ.**" The Journal of Immunology, 176(9), 5559-5566.
12. Damirchi, A., Rahmani-Nia, F., and Mehrabani, J. (2011). "**Lipocalin-2: Response to a Progressive Treadmill Protocol in Obese and Normal-weight Men.**" Asian journal of sports medicine, 2(1), 44.
13. Devireddy, L. R., Teodoro, J. G., Richard, F. A., and Green, M. R. (2001). "**Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation.**" Science, 293(5531), 829-834.
14. El-Mesallamy, H. O., Hamdy, N. M., and Al-aliaa, M. S. (2013). "**Effect of obesity and glycemic control on serum lipocalins and insulin-like growth factor axis in type 2 diabetic patients**." Acta diabetologica, 50(5), 679-685.
15. Esteve, E., Ricart, W., and Fernández-Real, J. M. (2009). "**Adipocytokines and Insulin Resistance The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin**." Diabetes care, 32(suppl 2), S362-S367.
16. Flo, T. H., Smith, K. D., Sato, S., Rodriguez, D. J., Holmes, M. A., Strong, R. K., Akira, S., and Aderem, A. (2004). "**Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestrating iron**." Nature, 432(7019), 917-921.
17. Flower, D. R., North, A. C., and Sansom, C. E. (2000). "**The lipocalin protein family: structural and sequence overview.**" Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology, 1482(1), 9-24.
18. Gleeson M., Bishop N.C., Stensel D.J., Lindley M.R., Mastana S.S., Nimmo M.A.(2011). "**The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease**." Nat Rev Immunol, 11(9), 607-15.
19. Guo, H., Jin, D., Zhang, Y., Wright, W., Bazuine, M., Brockman, D. A., Bernlohr, D. A., and Chen, X. (2010). "**Lipocalin-2 deficiency impairs thermogenesis and potentiates diet-induced insulin resistance in mice**." Diabetes, 59(6), 1376-1385.
20. Hamilton, R. T., Nilsen Hamilton, M., and Adams, G. (1985). "**Superinduction by cycloheximide of mitogen□induced secreted proteins produced by Balb/c 3T3 cells**." Journal of cellular physiology, 123(2), 201-208.
21. Hemdahl, A.-L., Gabrielsen, A., Zhu, C., Eriksson, P., Hedin, U., Kastrup, J., Thorén, P., and Hansson, G. K. (2006). "**Expression of neutrophil gelatinase–associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction.**" Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 26(1), 136-142.
22. Jessen, B. A., and Stevens, G. J. (2002). "**Expression profiling during adipocyte differentiation of 3T3-L1 fibroblasts**." Gene, 299(1), 95-100.
23. Kim, H.-J., Park, J. Y., Oh, S. L., Kim, Y.-A., So, B., Seong, J. K., and Song, W. (2013). "**Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in zucker diabetic fatty rats**." Diabetes & metabolism journal, 37(5), 358-364.

www.SID.ir

Archive of SID

24. Law, I. K., Xu, A., Lam, K. S., Berger, T., Mak, T. W., Vanhoutte, P. M., Liu, J. T., Sweeney, G., Zhou, M., and Yang, B. (2010). "**Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with aging and obesity.**" Diabetes, 59(4), 872-882.
25. Manetta, J., Brun, J. F., Maimoun, L., Callis, A., Préfaut, C., and Mercier, J. (2002). "**Effect of training on the GH/IGF-I axis during exercise in middle-aged men: relationship to glucose homeostasis.**" American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 283(5), E929-E936.
26. Moghadasi, M., and Domieh, A. M. (2014). "**Effects of Resistance versus Endurance Training on Plasma Lipocalin-2 in Young Men**." Asian Journal of Sports Medicine, 108-114.
27. Mohammadi, A., and Khajehlandi, A. (2014). "**Hs-CRP and Adipokin (Lcn2): Response to Exercise Training in Obese Men.**" Biomedical & Pharmacology Journal, Vol. 7(1), 17-22.
28. Owen, H. C., Roberts, S. J., Ahmed, S. F., and Farquharson, C. (2008). "**Dexamethasone-induced expression of the glucocorticoid response gene lipocalin 2 in chondrocytes**." American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 294(6), E1023-E1034.
29. Park, S., Hong, S. M., Lee, J. E., and Sung, S. R. (2007). "**Exercise improves glucose homeostasis that has been impaired by a high-fat diet by potentiating pancreatic β-cell function and mass through IRS2 in diabetic rats.**" Journal of applied physiology, 103(5), 1764-1771.
30. Pedersen, B.K.(2007)." **IL-6 signalling in exercise and disease**." Biochem Soc T, 35(5), 1295-7.
31. Saito, F. H., Damasceno, D. C., Dallaqua, B., Linhares, I. M., Rudge, M. V. C., Calderon, I. D. M. P., and Witkin, S. S. (2013). "**Heat shock protein production and immunity and altered fetal development in diabetic pregnant rats**." Cell Stress and Chaperones, 18(1), 25-33.
32. Spiropoulos, A., Goussetis, E., Margeli, A., Premetis, E., Skenderi, K., Graphakos, S., Baltopoulos, P., Tsironi, M., and Papassotiriou, I. (2010). "**Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis.**" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 48(2), 199-203.
33. Tan, B. K., Adya, R., Shan, X., Syed, F., Lewandowski, K. C., O'Hare, J. P., and Randeva, H. S. (2009). "**Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin.**" Diabetes Care, 32(1), 129-131.
34. Teixeira-Lemos, E., Nunes, S., Teixeira, F., and Reis, F. (2011). "**Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties.**" Cardiovasc Diabetol, 28(3), 10-19.
35. Turner, R.C., Levy ,J.C., Rudesnki, A.S., Hammersley ,M., Page, R. (1993) ."**Measurement of insulin resistance and β-cell function: the HOMA and CIGMA approach**". Diabetes Research Laboratories, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK ,12, 66-75.

www.SID.ir

Archive of SID

36. Wang, Y., Lam, K. S., Kraegen, E. W., Sweeney, G., Zhang, J., Tso, A. W., Chow, W.-S., Wat, N. M., Xu, J. Y., and Hoo, R. L. (2007). "**Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans.**" Clinical chemistry, 53(1), 34-41.
37. Zhang, J., Wu, Y., Zhang, Y., LeRoith, D., Bernlohr, D. A., and Chen, X. (2008). "**The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages.**" Molecular Endocrinology, 22(6), 1416-1426.
38. Zinman, B., Ruderman, N., Campaigne, B., Devlin, J., and Schneider, S. (2003). "**Physical activity/exercise and diabetes mellitus.**" Diabetes care, 26, S73-7.

www.SID.ir