مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه فروردین- اردیبهشت ۱۳۹۱؛ دوره ۱۱ (شماره ۴) ۳۶۵-۳۵۸

تاثیر یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی بر بیان ژن A-FABP بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی

الهه طالبی گرکانی[1*]، رزیتا فتحی[1]، سلمان خدادادی تیرکلایی[1]، علیرضا صفرزاده[1]

چکیده

مقدمه: پروتئین متصل به اسید چرب سلول چربی (A-FABP) یکی از اعضای خانواده FABP است که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی و التهاب دارد. هدف از انجام این پژوهش، بررسی تاثیر یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی بر بیان ژن A-FABP بافت چربی موش‌های صحرایی دیابتی بود.

روش‌ها: ۲۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با میانگین وزن ۵ ± ۱۶۰ گرم پس از القای دیابت به طور تصادفی به ۱ گروه کنترل و ۳ گروه تمرینی تقسیم شدند (۵ سر در هر گروه). گروه‌های تمرین برای یک نوبت با سرعت ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۴۵ دقیقه روی نوارگردان دویدند. حیوانات در گروه‌های مجزا به ترتیب بلافاصله، ۴ ساعت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی بی‌هوش شدند و نمونه برداری از آن‌ها انجام شد.

یافته‌ها: بیان ژن A-FABP در گروه‌های بلافاصله و ۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی در مقایسه با گروه کنترل به طور غیر معنی‌دار (به ترتیب، P=۰/۵۳۰ و P=۰/۰۶۰) پایین‌تر بود. با وجود این در مقایسه با گروه ۲۴ ساعت پس از فعالیت، کاهش معنی‌دار در گروه ۴ ساعت پس از فعالیت (P=۰/۰۲۲) مشاهده شد. سطوح HDL و اسیدهای چرب آزاد پلاسمایی بلافاصله پس از فعالیت در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت (به ترتیب، P=۰/۰۱۱ و P=۰/۰۰۲).

نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن A-FABP بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی شود. کاهش بیان ژن A-FABP بر اثر فعالیت هوازی ممکن است در بهبود و جلوگیری از عوارض ناشی از دیابت موثر باشد. با وجود این مطالعات بیشتر جهت درک ساز و کارهای آن ضرورت دارد.

واژگان کلیدی: FABP4، aP2، موش‌های صحرایی دیابتی، فعالیت ورزشی، بیان ژن

۱- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران

نشانی: بابلسر، بلوار شهید ذوالفقاری، میدان ابوعلی سینا، بلوار دانشگاه، پردیس دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، تلفن: ۳۱۲۰۶۷۶-۰۹۱۱، نمابر: ۵۳۴۲۲۰۲-۰۱۱۲، پست الکترونیک: talebi_umz@yahoo.com

تاریخ دریافت:۹۰/۰۹/۱۴ **تاریخ درخواست اصلاح: ۹۰/۱۰/۲۶** **تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۲/۲۷**

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

پروتئین‌های متصل به اسید چرب[1] (FABPs) خانواده‌ای از چپرون‌های لیپیدِ درون سلولی[2] هستند که در تنظیم متابولیسم لیپید و التهاب شرکت دارند [۳-۱]. A-FABP[3] که FABP4 یا aP2 نیز نامیده می‌شود، یکی از اعضای خانواده FABP است که به طور برگشت‌پذیر با میل ترکیبی بالا به لیگاندهای آب‌گریزی[4] مانند اسیدهای چرب شاخه بلند اشباع و غیراشباع متصل می‌شود [۳،۲]. این پروتئین بیشتر در سلول‌های چربی بالغ و ماکروفاژهای فعال بیان می‌شود [۱]. A-FABP نقش مهمی در فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با لیپید دارد و از طریق عملکردش در وساطت مسیرهای متابولیک و التهابی در آدیپوسیت‌ها و ماکروفاژها با چاقی، دیابت ملیتوس، سندرم متابولیک و تصلب شرایین ارتباط دارد [۷-۴]. کاهش بیان A-FABP در بافت چرب با اثرات سودمندی بر قلب و عروق و سلامت متابولیکی همراه است [۸]. در مطالعه‌ای با ۷۸۹۹ آزمودنی گزارش شد، آزمودنی‌هایی که یک پلی‌مورفیزم T-87C در ژن A-FABP داشتند با کاهش کارایی نسخه برداری از ژن A-FABP و در نتیجه با پایین‌تر بودن سطوح تری‌گلیسرید سرمی و کاهش معنی‌دار احتمال خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب و دیابت نوع ۲ مواجه بوده‌اند [۸]. همچنین به تازگی نشان داده شده است که مهار شیمیایی A-FABP می‌تواند استراتژی درمانی علیه مقاومت انسولینی، دیابت، بیماری کبد چرب و تصلب شرایین در الگوهای تجربی باشد [۹].

دیابت گروهی از بیماری‌های متابولیکی را شامل می‌شود که با افزایش غلظت گلوکز خون (هایپرگلیسمی)[5] ناشی از نقصان ترشح انسولین، مقاومت انسولینی و یا ترکیبی از هر دو مورد مشخص می‌شود [۱۰]. هایپرگلیسمی منجر به تغییرات پاتولوژیکی بسیاری مانند نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی، اختلال معده‌ای-روده‌ای، نقص سیستم ایمنی، آسیب‌های عروقی و اختلال در ترمیم بافت می‌شود [۱۱]. التهاب مزمن خفیف سیستمی از ویژگی‌های بارز دیابت به شمار می‌آید [۱۲]. تصور بر این است که فعالیت ورزشی به وسیله کاهش سطوح لیپیدهای پلاسمایی و گلوکز خون، کاهش استرس اکسایشی و افزایش حساسیت انسولینی موجب بهبود و تعدیل عوارض ناشی از دیابت می‌شود [۱۳]. همچنین فعالیت ورزشی از طریق کاهش توده چربی احشایی و متعاقب آن کاهش رهایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ایجاد محیطی ضدالتهابی در کنترل بیمارهای مرتبط با التهاب، نظیر دیابت نقشی اساسی دارد [۱۴].

مطالعات انجام شده در خصوص اثر فعالیت ورزشی بر سطوح A-FABP بسیار اندک است. متعاقب ۳ ماه فعالیت ورزشی در زنان چاق، کاهش سطوح سرمی A-FABP گزارش گردیده است [۱۵]. به تازگی نشان داده شد که افزایش فعالیت بدنی هوازی منجر به کاهش سطوح پلاسمایی A-FABP، مستقل از کاهش وزن، خواهد شد [۱۶]. با وجود این، تغییرات سطوح A-FABP در پاسخ به فعالیت ورزشی در آزمودنی‌های دیابتی تا کنون بررسی نشده است. از این رو هدف این پژوهش، بررسی تاثیر یک جلسه فعالیت هوازی بر بیان ژن A-FABP بافت چربی احشایی در موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد.

روش‌ها

در این پژوهش ۲۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با میانگین وزن ۵ ± ۱۶۰ گرم استفاده شد. این حیوانات در قفس‌های مجزا از جنس پلی‌کربنات در گروه‌های پنج‌تایی و در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی/ تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه جوندگان نگهداری شدند.

پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه و نحوه دویدن روی تردمیل مخصوص جوندگان، به منظور القای دیابت از یک بار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزتوسین[6] (STZ) حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار و به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن، استفاده شد [۱۰]. پنج روز پس از تزریق، غلظت گلوکز خون جمع آوری شده از شبکه رتروارویتال چشم موش ها اندازه گیری شد.

1- Fatty Acid-Binding Proteins
2- Intracellular lipid chaperones
3- Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein
4- Hydrophobic ligands
5- Hyperglycemia
6- Streptozotocin

Archive of SID

www.SID.ir

ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود.

پس از تایید دیابتی شدن، حیوانات به یک گروه کنترل و ۳ گروه مجزای تمرینی (بلافاصله پس از فعالیت، ۴ ساعت پس از فعالیت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت) تقسیم شدند (۵ سر موش صحرایی در هر گروه). برنامه فعالیت ورزشی شامل ۴۵ دقیقه دویدن روی تردمیل با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه بود. به منظور اجرای مراحل گرم و سردکردن، حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه در ابتدا و ۵ دقیقه در انتهای پروتکل اصلی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدند که به زمان فعالیت اضافه گردید. بر اساس جدول زمان بندی گروه های تمرینی در ساعاتی تمرین داده شدند که زمان نمونه گیری از آن ها بین ساعت ۸:۰۰ الی ۱۲:۰۰ باشد. تمامی نمونه گیری ها در وضعیت غیرناشتا انجام شد. بی هوش کردن حیوانات با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰mg/kg) و زایلوزین (۵mg/kg–۳) انجام شد. با توجه به زمان بندی از پیش تعیین شده با برش در ناحیه شکم و قفسه سینه حدود ۱۰ میلی لیتر خون به طور مستقیم از قلب گرفته و در لوله های حاوی EDTA[1] ریخته شد. به منظور جداسازی پلاسما نمونه های جمع آوری شده به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. نمونه‌برداری چربی احشایی از بخش امنتال انجام شد که پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک در تیوپ‌های عاری از RNAase و DNAase قرار داده و سپس در نیتروژن مایع منجمد گردید و نمونه‌ها به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت.

بیان نسبی ژن A-FABP به بتا اکتین با استفاده از روش نیمه کمی RT-PCR[2] مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور نمونه چربی منجمد شده با استفاده از هاون پودر شد و مقدار ۵۰ میلی‌گرم از آن برای جداسازی RNA استفاده شد. تخلیص RNA از روش گوانیدین تیوسیانات انجام شد و mRNA با استفاده از کیت جداسازی mRNA مطابق با دستورالعمل کارخانه سازنده (روچ[3] آلمان) تخلیص گردید. ۲۰۰ نانوگرم از mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA با استفاده از کیت سنتز (فرمنتاز[4] آلمان) به کار رفت. پرایمرهای زیر برای تکثیر cDNA از A-FABP و بتااکتین (به عنوان کنترل داخلی) استفاده شد.

Forward- A-FAB:
5`-CACCGAGATTTCCTTCAAAC-3`
Reverse- A-FAB: 5`-GACACATTCCACCACCAG-3`
Forward-beta-act:
5`-TTGTAACCAACTGGGACCCCCGATATG-3`
Reverse-beta-act:
5`-CGCTCTTGCCGATAGTGATG-3`

مواد حاصل از PCR روی ژل آگارز الکتروفروز شد و به وسیله رنگ‌آمیزی با اتیدیوم برماید[5] باندهای آن قابل رویت و با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری (Kodak, CT) کمیت دهی شدند.

غلظت گلوکز پلاسما با روش رنگ سنجی- آنزیمی با فناوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۱/۸٪ و ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. به منظور سنجش غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) و کلسترول تام (TC) از روش فتومتریک- آنزیمی (شرکت پارس آزمون، ایران) و تری‌گلیسرید (TG) از روش رنگ سنجی- آنزیمی (شرکت پارس آزمون، ایران) استفاده شد. غلظت اسیدهای چرب استریفه نشده۶ (NEFA) از روش آنزیمی- رنگ سنجی (Wako chemicals GmbH) اندازه‌گیری شد. غلظت لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) از روش محاسباتی Friedewald و همکاران تعیین گردید [۱۷]. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب برای HDL-C، ۲/۲٪ و ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر؛ کلسترول، ۱/۲٪ و ۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر؛ تری گلیسرید، ۲/۴٪ و ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و NEFA، ۳/۱٪ و ۰/۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

جهت تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. تمامی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام و سطح معنی‌داری آزمون‌ها P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

1 Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
2 Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction method
3 Roche
4 Fermentase
5 Ethidium bromide
6 Non-Esterified Fatty Acid

Archive of SID

www.SID.ir

یافته‌ها

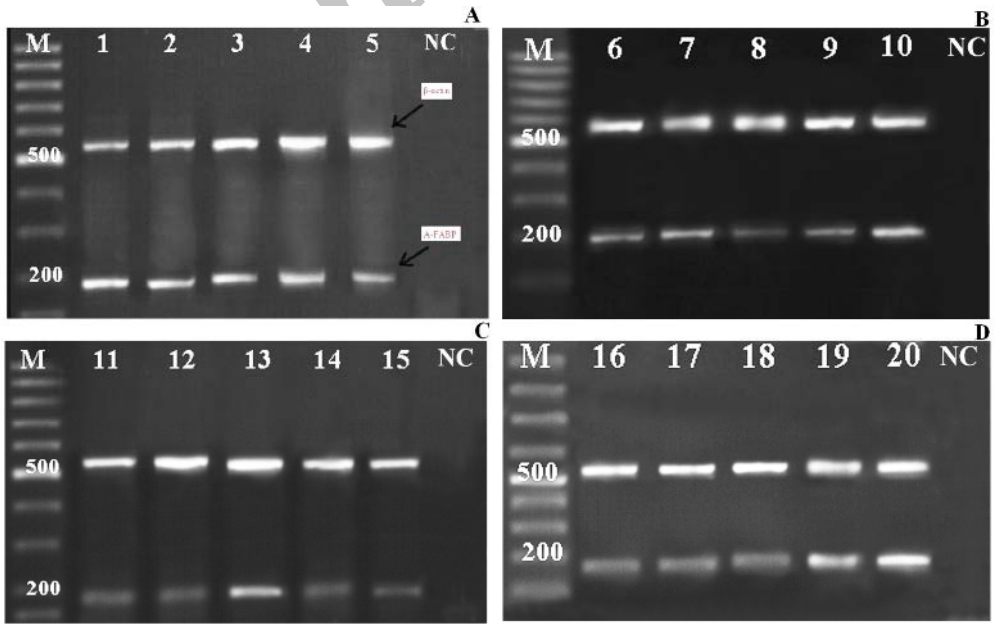
القای دیابت در موش‌های صحرایی موجب افزایش سطوح پلاسمایی گلوکز شد. چنانچه در جدول ۱ آمده است در گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل سطوح پلاسمایی گلوکز پایین‌تر ولی غیرمعنی‌دار بود. در گروه بلافاصله پس از فعالیت این تفاوت از نظر آماری به سطح معنی‌داری نزدیک بود (P=۰/۰۶۲). اختلاف معنی‌داری در سطوح پلاسمایی کلسترول و LDL-C در گروه‌های مختلف مشاهده نشد. با وجود این در گروه بلافاصله پس از فعالیت سطح تری‌گلیسیرید کاهش غیرمعنی‌دار و سطوح HDL-C (P=۰/۰۱۱) و NEFA (P=۰/۰۰۲) افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد.

جدول ۱- مقادیر سرمی گلوکز و نیم‌رخ لیپیدی در موش‌های صحرایی دیابتی پس از یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی

گروه‌ها / متغیر	کنترل	بلافاصله پس از فعالیت	۴ ساعت پس از فعالیت	۲۴ ساعت پس از فعالیت
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۴۱۲/۰ ± ۲۴/۵	۳۴۰/۸ ± ۳۷/۵	۳۶۰/۴ ± ۶۸/۴	۳۸۲/۰ ± ۷۶/۹
لیپوپروتئین با چگالی بالا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۲۹/۱ ± ۵/۶	* ۳۸/۲ ± ۶/۱	۲۸/۰ ± ۳/۲	۲۷/۳ ± ۴/۵
لیپوپروتئین با چگالی پایین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۷۸/۵ ± ۳/۵	۸۰/۴ ± ۲۳/۶	۸۲/۸ ± ۹/۳	۸۰/۳ ± ۱۶/۲
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۳۰/۸ ± ۹/۰	۱۳۵/۶ ± ۱۸/۹	۱۳۰/۴ ± ۱۵/۶	۱۲۸/۸ ± ۱۲/۷
تری گلیسیرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۱۵/۸ ± ۴۴/۹	۸۵/۲ ± ۱۱/۹	۹۷/۸ ± ۴۱/۶	۱۰۵/۸ ± ۴۰/۳
اسید چرب استریفه نشده (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۴/۵۷ ± ۱/۲۵	* ۶/۶۴ ± ۰/۹۸	۴/۴۱ ± ۰/۵۸	۴/۹۶ ± ۰/۵۴

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و تعقیبی LSD به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده‌اند. در هر گروه ۵ سر موش وجود داشت. * تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل (P < ۰/۰۵).

سطوح نسبی پایین‌تر بیان ژن A-FABP به بتا اکتین در گروه‌های بلافاصله و ۴ ساعت پس از فعالیت در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. اگرچه این مقدار از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی در گروه ۴ ساعت پس از فعالیت به سطح معنی‌داری نزدیک بود (P=۰/۰۶۰). این درحالی است که سطوح نسبی بیان ژن A-FABP به بتا اکتین در گروه ۴ ساعت پس از فعالیت در مقایسه با گروه ۲۴ ساعت پس از فعالیت، پایین تر و از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۲۲). سطوح نسبی بیان ژن A-FABP به بتا اکتین ۲۴ ساعت پس از فعالیت به سطوح اولیه برگشت. تصاویر ژل الکتروفورز ژن های بتا اکتین و A-FABP در گروه‌های مختلف در شکل ۱ و مقادیر سطوح نسبی بیان ژن A-FABP به بتا اکتین در نمودار ۱ آورده شده است.

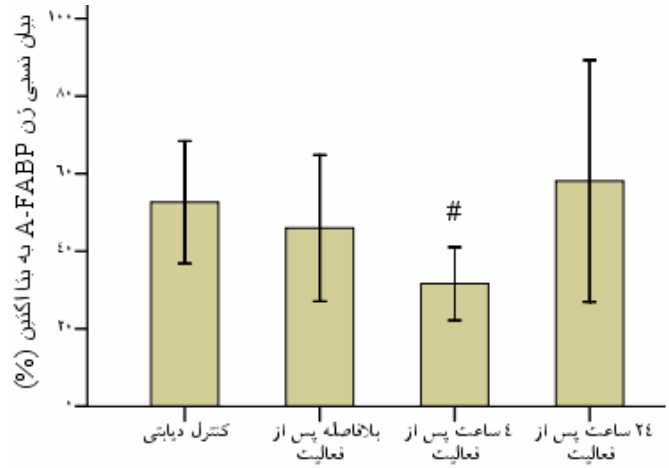


A: کنترل (n=۵)، B: بلافاصله پس از فعالیت (n=۵)، C: ۴ ساعت پس از فعالیت (n=۵)، D: ۲۴ ساعت پس از فعالیت (n=۵)، M: مارکر، NC: کنترل منفی

شکل ۱- تصاویر ژل الکتروفورز ژن‌های بتا اکتین و A-FABP بافت چربی احشایی موش های صحرایی دیابتی

Archive of SID

www.SID.ir



نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و تعقیبی LSD که به صورت میانگین ± انحراف استاندارد آورده شده‌اند.
در هر گروه ۵ سر موش بود. # تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه ۲۴ ساعت پس از فعالیت

نمودار ۱- بیان نسبی ژن A-FABP به بتا اکتین پس از یک جلسه فعالیت هوازی روی تردمیل.

بحث

یافته مهم این پژوهش، کاهش بیان ژن A-FABP در بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی پس از یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی است. A-FABP پروتئین کوچکی است که به مقدار زیادی در بافت چربی و ماکروفاژها بیان می‌شود. این پروتئین یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های سیتوپلاسمی در آدیپوسیت‌های بالغ است [۱۸]. عملکردهای مختلفی برای FABP سیتوپلاسمی پیشنهاد شده که شامل افزایش حلالیت و انتقال اسیدهای چرب آزاد[1] (FFA) به قسمت‌های مختلف سلول است که حاوی آنزیم‌های خاص می‌باشد؛ مانند انتقال به میتوکندری و پرکسیزوم‌ها برای اکسایش، به شبکه اندوپلاسمی جهت استریفه شدن، به آدیپوسیت برای ذخیره شدن یا به هسته جهت تنظیم بیان ژن [۱،۱۹]. اگرچه نقش بیولوژیکی این پروتئین هنوز به خوبی مشخص نیست، بررسی‌ها نشان می‌دهد که عملکرد آن با حساسیت انسولینی، متابولیسم لیپید و التهاب همبستگی دارد [۲۰].

اسیدهای چرب زنجیره بلند سوبسترای اصلی به هنگام فعالیت ورزشی بلند مدت با شدت پایین تا متوسط می‌باشد. ورود این مواد به درون بافت به مقدار زیادی به وسیله پروتئین‌های انتقال دهنده تنظیم می‌شود که FABP یکی از آن‌ها است [۲۱]. مطالعات پیشین بیانگر افزایش بیان این ژن در بافت عضلانی پس از یک جلسه [۲۲] یا یک دوره فعالیت ورزشی هوازی [۲۳،۲۴] است. در مطالعه‌ای مقطعی نیز مقادیر بالاتر FABP در عضلات آزمودنی‌هایی که حداقل ۲ سال تمرین استقامتی داشتند در مقایسه با آزمودنی‌های غیرفعال مشاهده شد [۲۲]. در مجموع نتایج این مطالعات حاکی از آن است که بیان FABP در بافت عضلانی با تمرین استقامتی تنظیم افزایشی شده و احتمالاً در افزایش میزان اکسایش اسیدهای چرب آزاد اثرگذار است [۲۱].

طبق بررسی‌های انجام شده تا کنون گزارشی در خصوص تاثیر فعالیت ورزشی بر بیان یا مقادیر این پروتئین در بافت چرب مشاهده نشد و این مطالعه برای اولین بار تاثیر یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی بر بیان A-FABP در بافت چربی احشایی آزمودنی‌های دیابتی را مورد ارزیابی قرار داده است. برخلاف مطالعات پیشین که بیانگر افزایش بیان A-FABP در بافت عضلانی بر اثر فعالیت ورزشی می‌باشد، در تحقیق حاضر کاهش بیان این ژن در بافت چربی احشایی مشاهده گردید. لذا با توجه به افزایش بیان A-FABP در بافت عضلانی و کاهش آن در بافت چربی احشایی پس از فعالیت ورزشی می‌توان چنین فرض نمود که این تغییرات در راستای افزایش انتقال اسیدهای چرب

1- Free Fatty Acids

Archive of SID

www.SID.ir

به بافت عضلانی جهت تامین انرژی و کاهش انتقال آن به بافت چربی به منظور ذخیره‌سازی باشد. چرا که نشان داده شده است فعالیت ورزشی هوازی موجب بهبود حساسیت انسولینی [۲۵] و افزایش اکسایش چربی در بافت عضلانی می‌گردد [۲۶].

سازوکارهای دخیل در تنظیم بیان A-FABP هنوز به درستی مشخص نیست. با وجود این، نشان داده شد که نسخه‌برداری ژن A-FABP به هنگام رشد آدیپوسیت‌ها کنترل و به وسیله آگونیست‌های گامای گیرنده فعال تکثیر پروکسیزوم[1] (PPAR-γ)، انسولین و اسیدهای چرب تنظیم می‌شود [۲۷]. عقیده بر این است که فعالیت ورزشی هوازی به وسیله تنظیم القای عوامل نسخه‌برداری ژن‌های متابولیک موجب بهبود حساسیت انسولینی و افزایش اکسیداسیون چربی می‌گردد [۲۸]. Russell و همکاران کاهش PPAR- γ در بافت عضلانی را پس از یک جلسه فعالیت هوازی مشاهده کردند [۲۸]، این در حالی است که افزایش بیان آن در بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی بر اثر تمرینات هوازی گزارش شده است [۲۹،۳۰]. همچنین ناشتایی موجب کاهش بیان PPAR γ در بافت چربی موش‌های صحرایی شد که با افزایش بیان A-FABP همراه بود [۳۱]. بنابراین به نظر می‌رسد در مطالعه حاضر کاهش بیان A-FABP در بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی تا اندازه‌ای ناشی از تغییرات بیان PPAR γ باشد.

از طرف دیگر اسیدهای چرب و انسولین نیز از عوامل موثر در تنظیم بیان A-FABP محسوب می‌شوند [۲۷]. کاهش انسولین و افزایش FFA پس از یک جلسه فعالیت ورزشی در افراد سالم [۳۲،۳۳] و آزمودنی‌های مبتلا به دیابت [۳۶-۳۴] در مطالعات پیشین نشان داده شده است. در مطالعه حاضر نیز افزایش غلظت FFA بلافاصله پس از فعالیت در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. بنابراین به نظر می‌رسد افزایش غلظت FFA پس از فعالیت ورزشی از دیگر عوامل موثر در کاهش بیان A-FABP مشاهده شده در تحقیق حاضر باشد.

همچنین گزارش شده است پس از یک جلسه فعالیت هوازی روی تردمیل بیان ژن آنژیوپوئیتین-۲[2] و نسبت بیان ژن آنژیوپوئیتین-۲ به آنژیوپوئیتین-۱ افزایش می‌یابد [۳۷]. از طرفی آنژیوپوئیتین-۱ که همراه با آنژیوپوئیتین-۲ در پایداری و نوآرایی عروق خونی نقش دارند، موجب مهار بیان ژن A-FABP می‌گردد [۳۸]. اگرچه در تحقیق حاضر سطوح آنژیوپوئیتین اندازه‌گیری نشد، به نظر می‌آید کاهش بیان ژن A-FABP در تحقیق حاضر ناشی از افزایش بیان آنژیوپوئیتین باشد.

در پژوهش حاضر علاوه بر کاهش بیان A-FABP در بافت چربی احشایی، افزایش غلظت HDL-C و FFA پلاسمایی بلافاصله پس از فعالیت مشاهده شد. هم‌راستا با این یافته مطالعات بسیاری چنین نتایجی را مشاهده نمودند و این تغییرات را تا اندازه‌ای به تغییرات حجم پلاسمایی بلافاصله پس از فعالیت نسبت داده‌اند [۳۵-۴۱،۳۹]. همچنین افزایش میزان لیپولیز بر اثر فعالیت ورزشی از عوامل موثر بر افزایش غلظت FFA بلافاصله پس از فعالیت می‌باشد [۳۵،۴۱]. در خصوص افزایش HDL-C پس از یک جلسه فعالیت ورزشی اسوریدوف و همکاران[3] نشان دادند که این تغییرات می‌تواند بر اثر افزایش میزان apoA-I و pre-β HDL به عنوان پیش‌سازهای HDL-C باشد [۴۰].

چنانچه انتظار می‌رفت القای دیابت موجب افزایش سطوح پلاسمایی گلوکز شد. سطوح گلوکز بلافاصله پس از فعالیت ورزشی با کاهش نسبی همراه بود. فعالیت‌های ورزشی از طریق سازوکارهای مختلفی می‌توانند موجب بهبود دریافت و مصرف گلوکز خون به هنگام و پس از فعالیت ورزشی شوند. برخی از این ساز و کارها عبارتند از افزایش جریان خون عضلانی، افزایش اتصال انسولین به گیرنده آن، افزایش تغییر و تبدیل[4] گیرنده انسولین و افزایش انتقال گلوکز به وسیله تحریک در جابجایی GLUT4 به سطح سلول عضلانی [۴۲،۴۳].

در مجموع یافته‌های تحقیق حاضر حاکی از کاهش بیان ژن A-FABP در بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی پس از یک جلسه فعالیت ورزشی است. کاهش بیان

1- Peroxisome proliferator–activated receptor- γ agonists

2- Anigiopoietin-2
3- Sviridov et al.
4- Turnover

Archive of SID

www.SID.ir

ژن A-FABP بر اثر فعالیت ورزشی ممکن است یکی از ساز و کارهای موثر بر پیشگیری از عوارض ناشی از دیابت باشد. هرچند به منظور درک بیشتر و دقیق این ساز و کارها مطالعات بیشتر ضرورت دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از خانم دکتر فاطمه رهبری‌زاده به دلیل مشاوره و همکاری علمی تشکر و قدردانی می‌نمایند. این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه مازندران انجام شده است.

مأخذ

1. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006; 47: 39-48.
2. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimon F, Plana N, et al. Plasma fatty acid binding protein4 isa ssociated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *J Lipid Res* 2008; 49: 1746-51.
3. Haluzík MM, Anderlová K, Dolezalová R, Adamíková A, Haluzíková D, Housová J, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: the influence of fenofibrate treatment. *Physiol Res* 2009; 58: 93–9.
4. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006; 52: 405–413.
5. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 489–503.
6. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CHY, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2667–2672.
7. Furuhashi M, Fucho R, Gorgun CZ, Tuncman G, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 2640–2650.
8. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6970-5.
9. Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature* 2007; 447: 959-65.
10. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 145-54.
11. Morrison EY, Ragoobirsingh D, Thompson H, Fletcher C, Smith-Richardson S, McFarlane S, et al. Phasic insulin dependent diabetes mellitus: manifestations and cellular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1996-2001
12. Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, Apostolopoulos NV, Makrilakis K, Syriou V, et al. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation. *J Clin Immunol* 2008; 28: 314-21.
13. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 1-15.
14. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 607-15.
15. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol* 2009; 70:569-74.
16. Lazaro L, Ferre R, Plana N, Aragones G, Girona J, Merino J, et al. Lifestyle Changes Lower FABP4 Plasma Concentration in Patients With Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(2): 152-157.
17. Rifai N, Warnick GR, McNamara JR, Belcher JD, Grinstead GF, Frantz ID Jr. Measurement of low-density-lipoprotein cholesterol in serum: a status report. *Clin Chem* 1992; 38:150-60.
18. Maeda K, Cao H, Kono K, Gorgun CZ, Furuhashi M, Uysal KT, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab* 2005; 1(2):107-19.
19. Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59(7):1096-116.
20. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins--the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr* 2004; 134(9):2464S-2468S.
21. Pelsers MM, Stellingwerff T, van Loon LJ. The role of membrane fatty-acid transporters in regulating skeletal muscle substrate use during exercise. *Sports Med* 2008; 38(5):387-99.

Archive of SID

www.SID.ir

22. Kiens B, Roepstorff C, Glatz JF, Bonen A, Schjerling P, Knudsen J, et al. Lipid-binding proteins and lipoprotein lipase activity in human skeletal muscle: influence of physical activity and gender. *J Appl Physiol* 2004; 97(4):1209-18.
23. Turcotte LP, Swenberger JR, Tucker MZ, Yee AJ. Training-induced elevation in FABP(PM) is associated with increased palmitate use in contracting muscle. *J Appl Physiol* 1999; 87(1):285-93
24. Holloway GP, Lally J, Nickerson JG, Alkhateeb H, Snook LA, Heigenhauser GJ, et al. Fatty acid binding protein facilitates sarcolemmal fatty acid transport but not mitochondrial oxidation in rat and human skeletal muscle. *J Physiol* 2007; 582(Pt 1):393-405.
25. Dela F, Mikines KJ, von Linstow M, Secher NH, Galbo H. Effect of training on insulin-mediated glucose uptake in human muscle. *Am J Physiol* 1992; 263(6 Pt 1): E1134-43.
26. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1984; 56(4):831-8.
27. Maeda K. Role of adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77S:S17–S22.
28. Russell AP, Hesselink MK, Lo SK, Schrauwen P. Regulation of metabolic transcriptional co-activators and transcription factors with acute exercise. *FASEB J* 2005; 19(8):986-8.
29. Yan ZC, Liu DY, Zhang LL, Shen CY, Ma QL, Cao TB, et al. Exercise reduces adipose tissue via cannabinoid receptor type 1 which is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-delta. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354(2):427-33.
30. Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, Koyama CH, Batista ML Jr, Seelaender M. Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue. *Cytokine* 2009; 45(2):80-5.
31. Kajita K, Mune T, Ikeda T, Matsumoto M, Uno Y, Sugiyama C, et al. Effect of fasting on PPARgamma and AMPK activity in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(2):144-9.
32. Short KR, Pratt LV, Teague AM. The acute and residual effect of a single exercise session on meal glucose tolerance in sedentary young adults. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 278678.
33. Heinonen I, Kemppainen J, Kaskinoro K, Peltonen JE, Sipilä HT, Nuutila P, et al. Effects of adenosine, exercise, and moderate acute hypoxia on energy substrate utilization of human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302(3):R385-90.
34. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(6):1289-94.
35. Brugnara L, Vinaixa M, Murillo S, Samino S, Rodriguez MA, Beltran A, et al. Metabolomics approach for analyzing the effects of exercise in subjects with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One* 2012; 7(7):e40600.
36. Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, Garrido P, Sereno J, Mascarenhas-Melo F, et al. Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2011; 2011:253061.
37. Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 1668–1678.
38. Daly C, Wong V, Burova E, Wei Y, Zabski S, Griffiths J, et al. Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1). *Genes Dev* 2004; 18: 1060-71.
39. Gordon PM, Fowler S, Warty V, Danduran M, Visich P, Keteyian S. Effects of acute exercise on high density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein subfractions in moderately trained females. *Br J Sports Med* 1998; 32(1):63-7.
40. Sviridov D, Kingwell B, Hoang A, Dart A, Nestel P. Single session exercise stimulates formation of pre beta 1-HDL in leg muscle. *J Lipid Res* 2003; 44(3):522-6.
41. Cambri LT, de Araujo GG, Ghezzi AC, Botezelli JD, Mello MA. Metabolic responses to acute physical exercise in young rats recovered from fetal protein malnutrition with a fructose-rich diet. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 164.
42. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 73-7.
43. Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Callis A, Préfaut C, Mercier J. Effect of training on the GH/IGF-1 axis during exercise in middle-aged men: Relationship to glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 929-36.

Archive of SID

www.SID.ir