

مقاله اصلی

اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بیان GLP-1 در بافت پانکراس رت‌های چاق دیابتی نوع ۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۱۹

خلاصه

مقدمه

دیابت نوع ۲ یک بیماری چند علتی است، بطوریکه هر دو فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در شیوع و گسترش آن موثرند. مطالعه تجربی حاضر با هدف تعیین اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بیان GLP1 در بافت پانکراس و همچنین سطوح گلوکز و انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

روش کار

جامعه آماری را کلیه رت‌های نر ویستار انستیتو پاستور ایران تشکیل داده اند که از بین آنها ۱۴ سر رت ۱۰ هفته ای با وزن 220 ± 20 گرم خریداری شدند. در ادامه رت‌های مورد مطالعه تحت اثر ۶ هفته رژیم غذایی پرچرب و تزریق STZ دیابتی نوع ۲ شدند و به شیوه تصادفی در دو گروه (کنترل و مقاومتی) قرار گرفتند. سپس گروه مقاومتی در یک دوره تمرینات مقاومتی به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته شرکت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، سطوح ناشتایی گلوکز و انسولین و بیان GLP1 در بافت پانکراس هر دو گروه اندازه گیری و توسط آزمون تی مستقل با یکدیگر مقایسه شدند. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت.

نتایج

تمرینات مقاومتی به بهبود سطوح گلوکز ناشتا در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. سطوح انسولین سرم و بیان GLP1 در بافت پانکراس گروه مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل به میزان معنی داری افزایش یافت. سطح معنی دار $\alpha = 5\%$ در نظر گرفته شد.

نتیجه گیری

بر پایه یافته‌های این پژوهش، افزایش انسولین در گروه تمرین را می‌توان به افزایش بیان GLP1 در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد.

کلمات کلیدی

تمرین مقاومتی، بافت پانکراس، دیابت نوع ۲، بیان ژن GLP1

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

زینب قاسمی^۱

سقا فرج تبار بهرستاق^{۱*}

بابی سان عسکری^۱

^۱گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

* گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

Email: farajtabarp@yahoo.com

مقدمه

مطالعه، یک دوره تمرینات ۱۲ هفته‌ای هوازی به افزایش سطوح GLP-1 همراه با کاهش گلوکز و لپتین سرم در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر شد (۸). در مطالعه دیگری، سطوح GLP-1 سرم پس از یک جلسه تمرین ورزشی متعاقب ۱۲ هفته تمرین ورزشی به میزان معنی‌داری نسبت به قبل از برنامه تمرینی (پس از یک جلسه ورزش) منجر شد (۹).

در یک مطالعه، ۳ ماه تمرین هوازی به افزایش بیان GLP-1R در بافت پانکراس همراه با افزایش سطوح انسولین و کاهش گلوکز خون همراه بود (۱۰). لی و همکاران (۲۰۱۵)، اثرات تمرینات هوازی و تناوبی بر سطوح گلوکز، مقاومت انسولین، لپتین و GLP-1 را در مردان دیابتی نوع ۲ مقایسه نمودند. یافته‌ها آشکار نمود که ۱۲ هفته تمرین هوازی به کاهش گلوکز، مقاومت انسولین، لپتین و GLP-1 منجر شد (۱۱). در پژوهش دیگری به بررسی اثر حاد تمرینات هوازی بر سطوح سرمی GLP-1، گلوکز و انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته شد. بر اساس یافته‌های این مطالعه یک جلسه ورزش هوازی با شدت متوسط تا سرحد و اماندگی در سطوح سرمی GLP-1، گلوکز و انسولین بیماران دیابتی مورد مطالعه تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد. با این حال بین سطوح GLP-1 و گلوکز ارتباط معنی‌داری وجود داشت (۱۲). همچنین در مطالعه‌ای افراسیابی در سال ۲۰۱۹ به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر IL-6، GLP-1 و پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی نوع دو پرداختند. بر اساس یافته‌های این مطالعه اثر ۱۲ هفته تمرین بر متغیرهای GLP-1 و IL-6 از لحاظ آماری معنی‌دار بود. همچنین تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها بر اثر تمرینات انجام شده در این شاخص‌ها مشاهده شد (۱۳). طبیی‌راد و همکاران در سال ۲۰۱۹ به

امروزه چاقی و دیابت نوع ۲ بعنوان یک اپیدمی جهانی شناخته شده‌اند. دیابت نوع ۲ شایع‌ترین بیماری درون ریز است که ناشی از عدم تحمل گلوکز در اثر تعادل بین ذخایر و تقاضای انسولین می‌باشد (۱). GLP-1 یک هورمون اینکرتینی مترشح از سلول‌های L روده‌ای است که سنتز و رهایی آن در پاسخ به گلوکز و دیگر مواد تغذیه‌ای افزایش یافته و بواسطه اتصال به گیرنده‌های خود در سلول‌های بتای پانکراس به افزایش ترشح انسولین منجر می‌شود. نقش هورمون اینکرتینی GLP-1 و رسپتورهای آن (GLP-1R) در سلول‌های پانکراس در ترشح انسولین برجسته است (۱). بطوریکه، علاوه بر اثرات مستقیم روی ترشح انسولین، مصرف گلوکز و همچنین رونویسی و رهایی محرک‌های انسولین را تحریک می‌کنند (۲). اگرچه مهار ترشح گلوکاگون، کاهش تخلیه معده از عملکردهای GLP-1R به شمار می‌روند، اما افزایش سنتز و رهایی انسولین از سلول‌های پانکراس از مهمترین ویژگی شناخته شده آن است (۳). به عبارتی، مطالعات کلینیکی اشاره نموده‌اند که کاهش ترشح GLP-1 و همچنین کاهش بیان رسپتورهای آن در سلول‌های پانکراس به کاهش عملکرد سلول‌های بتا و همچنین کاهش ترشح انسولین منجر می‌شود (۴). از طرفی، مشخص شده است که هر دو سطح سرمی GLP-1 و بیان رسپتورهای آن در سلول‌های پانکراس بیماران دیابتی نوع ۲ نسبت به افراد سالم کاهش می‌یابد (۵).

برخی مطالعات در دو دهه اخیر پاسخ GLP-1 سرم و دیگر فاکتورهای ژنتیکی یا هورمونی موثر در ترشح انسولین به سایر محرک‌های بیرونی نظیر تمرینات ورزشی مختلف را در جمعیت‌های مختلف سالم یا بیمار گزارش نموده‌اند که البته یافته‌هایی که مستقیماً GLP-1 را هدف قرار داده باشند، محدود هستند (۶،۷). بطوریکه در یک

تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد رت‌ها که از شرکت خوراکی پارس دام خریداری گردید، ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد (۱۵). یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۵).

پروتکل تمرینی: (گروه مقاومتی): این گروه عبارتند از ۷ سر رت نر و بیستار ۱۰ هفته ای که از طریق رژیم غذایی پرچرب و STZ دیابتی شدند و از هفته شانزدهم در یک دوره تمرینات مقاومتی به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۴ ست و ۵ تکرار در هر ست در قالب صعود از نردبان ۲۶ پله‌ای به ارتفاع یک متر با شیب عمودی ۸۰ درصد، شرکت کردند. فواصل استراحتی بین ست‌ها ۲ دقیقه و فواصل استراحتی بین تکرارها در هر ست ۳۰ ثانیه می‌باشد. قبل و بعد از هر جلسه تمرین ۳ صعود بدون مقاومت روی نردبان جهت گرم و سرد کردن در نظر گرفته شد. در این پروتکل هفته اول تمرین با وزنه ۳۰ درصد وزنشان شروع شد و در هفته ششم با ۱۰۰ درصد وزن بدن خاتمه یافت. همه موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی به صورت ناشتا، تشریح شدند. اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم موش‌ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن در طول دوره تمرینی است (۱۶) (جدول ۱).

جدول ۱: پروتکل تمرینی

جلسات تمرین (هفته)	مرحله فعالیت (شیب ۸۰ درصد)
اول	وزنه با ۳۰ درصد وزن
دوم	وزنه با ۴۵ درصد وزن
سوم	وزنه با ۶۰ درصد وزن
چهارم	وزنه با ۷۵ درصد وزن
پنجم	وزنه با ۹۰ درصد وزن
ششم	وزنه با ۱۰۰ درصد وزن

بررسی تاثیر تمرین هوازی بر GLP-1 در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند. نتایج نشان داد که تمرین هوازی و متعاقب آن کاهش وزن در گروه تجربی با افزایش معناداری در سطح GLP-1 همراه است (۱۴). علیرغم شواهد مذکور، مطالعاتی که اثر تمرینات ورزشی بویژه تمرینات مقاومتی را بر بیان GLP-1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی چاق به عنوان یکی از موثرترین محرک‌های سنتز انسولین کمتر مطالعه شده است. از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بیان GLP-1 در بافت پانکراس همچنین سطوح انسولین سرم و گلوکز خون در رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ اندازه‌گیری می‌شود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده که به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شد. در تحقیق حاضر، تمام اعمال انجام شده حیوانات مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد اخلاق **IR.SSRI.REC.1400.1035** صورت گرفت. جامعه آماری مطالعه حاضر را رت‌های نر و بیستار انستیتو پاستور تهران تشکیل می‌دهند. نمونه آماری عبارتند از ۱۴ سر رت نر و بیستار ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی 220 ± 20 گرم که از جامعه آماری انتخاب شده و در ادامه پس از القای دیابت نوع ۲ به گروه‌های کنترل و مقاومتی تقسیم شدند. برای نگهداری رت‌ها از قفس‌های جنس پلی کربنات شفاف با قابلیت اتو کلاو استفاده شد.

شیوه القاء دیابت نوع ۲ (رژیم غذایی پرچرب + استرپتوزوتوسین)

برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پرچرب برای مدت ۶ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با $PH=4/5$ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام گرفت (۱۵). جهت

کشتار موش و نمونه برداری بافتی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر دو گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت پانکراس رت‌ها نمونه‌برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع^۱ RNAlater با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردید و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد.

طراحی، آماده سازی پرایمر جهت پروسه Real Time PCR

پس از طراحی پرایمر توسط متخصص ژنتیک، سفارش ساخت آن داده شد و متعاقب یک هفته آماده سازی شد. از ژن RNA-polymerz2 سلولی به عنوان ژن کنترل استفاده شد. جدول شماره ۲ الگوی پرایمرها را نمایش می‌دهد.

جدول ۲. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Pro duc t size	T m	Gene Bank
GLP-1	For:	159 bp	6 0	NM_001 191052.1
	GGGCTTTATGGT			
	GGCTGTCTTG			
	Rev:			
RNA Poly mrse II	For:	164 bp	6 0	XM_008 759265.1
	ACTTTGATGACG			
	TGGAGGAGGAC			
	Rev:			
GTTGGCCTGCGG		TCGTTC		

استخراج RNA

^۱ RNA Stabilization reagent 50 mL

RNA توسط کیت RNeasy protect mini kit (QIAGEN) از بافت پانکراس مطابق با دستورالعمل شرکت استخراج شد. بطوریکه ۲۰ میلی‌گرم از بافت را با استفاده از اسکالپر خرد نموده و وارد میکروتیوب شده و سپس RNA با استفاده از کیت RNeasy Protect مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده آلمانی استخراج شد.

اندازه گیری گلوکز:

غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌آزمون و برون‌آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است.

اندازه گیری انسولین:

انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demedtec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌آزمون و برون‌آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ می‌باشد.

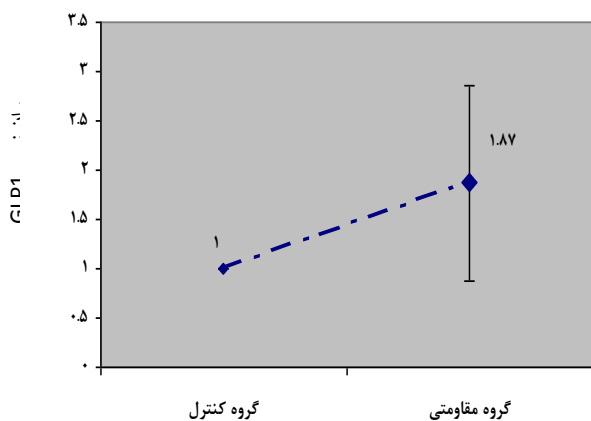
آنالیز آماری: از آزمون شاپیرو ویلک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. برای توصیف داده‌ها و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معنی‌دار نیز $\alpha = 5\%$ در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت.

نتایج

تغییرات وزن بدن در هر دو گروه در شرایط قبل و پس از مداخله ورزشی در جدول ۳ خلاصه شده است. یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که در

عبارتی، ۶ هفته تمرین مقاومتی به افزایش معنی دار انسولین سرم در گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل منجر شد. (جدول ۵)

نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر کاهش معنی دار سطوح گلوکز خون در پاسخ به تمرینات مقاومتی است. به عبارتی، ۶ هفته تمرین مقاومتی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا در گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل منجر شد (جدول ۵).



نمودار ۱: الگوی تغییرات بیان نسبی GLP1 در گروه های مورد مطالعه

جدول ۵- سطوح گلوکز و انسولین سرم در گروه های مقاومتی و کنترل

Sig	گروه مقاومتی	گروه کنترل	متغیر
۰/۰۴۲*	± ۰/۳۳	۵/۶۴ ± ۰/۵۷	انسولین (μIU/ml)
< ۰/۰۰۰۱*	۲۳۰ ± ۲۵	۳۰۵ ± ۱۴	گلوکز (mg/dL)

بحث

یافته های مطالعه حاضر آشکار نمودند که اجرای تمرینات مقاومتی به افزایش بیان رسپتورهای GLP-1 در بافت پانکراس می شود. به عبارتی، ۶ هفته تمرین مقاومتی در قالب ۵ جلسه در هفته به افزایش بیان GLP-1 در بافت پانکراس رت های دیابتی نوع ۲ منجر

شرایط قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی داری در وزن بدن بین دو گروه وجود ندارد (P = ۰/۸۵۶).

جدول ۳. وزن بدن (گرم) در شرایط قبل مداخله های تمرینی در گروه های مورد مطالعه (انحراف استاندارد + میانگین).

گروه	قبل از مداخله	پس از مداخله	Sig (تی همبسته)
کنترل	۲۸۲ ± ۱۱	۳۸۳ ± ۱۲	< ۰/۰۰۱*
مقاومتی	۲۸۳ ± ۶	۴۰۵ ± ۱۹	< ۰/۰۰۱*
Sig (مستقل)	۰/۸۵۶	۰/۰۲۱*	-----

از طرفی، مقایسه تغییرات درون گروهی وزن بدن در هر دو گروه توسط آزمون تی همبسته نشان داد که سطوح وزن بدن در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در هر دو گروه مقاومتی (P < ۰/۰۰۰۱) و کنترل (P < ۰/۰۰۰۱) به میزان معنی داری افزایش یافته است، همچنین یافته های حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر تفاوت معنی دار وزن بدن بین دو گروه در پایان مطالعه بود. به عبارتی، در پایان مطالعه وزن بدن در گروه مقاومتی به میزان معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود (P = ۰/۰۲۱). نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر افزایش معنی دار بیان GLP1 در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات مقاومتی است. به عبارتی، تمرین مقاومتی به افزایش معنی دار در بیان نسبی GLP1 در بافت پانکراس گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل منجر شد. (جدول ۴) (نمودار ۱).

جدول ۴. بیان نسبی GLP1 در گروه های مقاومتی و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه مقاومتی	Sig
بیان نسبی GLP1	۱	± ۰/۹۹	۰/۰۳۸
			۱/۸۷

نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر افزایش سطوح انسولین سرم در پاسخ به تمرینات مقاومتی است. به

بهبود نیمرخ گلیسیمیک منجر می‌شود. مطالعات پژوهشی آشکار نموده‌اند که تمرینات ورزشی مداوم از طریق هر دو فرآیند هایپرپلازی و هایپر تروفی سلول‌های بتا ترمیم این سلول‌ها را به همراه دارند که پیامد آن افزایش سنتز و ترشح انسولین از پانکراس می‌باشد (۲۶). در این زمینه، ایزدی و همکاران (۲۰۱۷)، افزایش انسولین سرم همراه با کاهش گلوکز خون را در پاسخ به تمرینات HIIT طولانی مدت در رت‌های دیابتی نوع ۲ گزارش نموده‌اند (۲۷). همچنین رشیدی و همکاران (۲۰۱۶) گزارش نموده‌اند که ۱۲ هفته تمرین هوازی به افزایش سطوح سرمی انسولین و کاهش گلوکز خون در رت‌های دیابتی نوع ۲ گزارش منجر می‌شود (۲۸).

از طرفی، افزایش سنتز و ترشح انسولین از پانکراس ریشه در مسیرهای سنتز گلوکز در سلول‌های بتای پانکراس دارد و مولفه‌های هورمونی و ژنتیکی متعددی در این مسیر نقش دارند. در این زمینه، مطالعات پیوستگی ژنی از نقش موثر GLP-1 در سنتز انسولین در سلول‌های سازنده انسولین در پانکراس حمایت نموده‌اند. در این زمینه عنوان شده است که تخریب سلول‌های بتای پانکراس با آسیب عملکرد هورمون‌های اینکرتین‌ها همراه است. مطالعات کلینیکی آشکار نموده‌اند که سرعت آپوپتوز یا مرگ سلولی در سلول‌های بتا به مراتب بیشتر از تکثیر سلول‌های جدید هستند (۲۹). اما غلظت‌های بالای گیرنده‌های GLP-1 یا افزایش بیان آنها در این سلول‌ها قادر به افزایش تکثیر سلول‌های بتا و نوزایی و افزایش توده سلول‌ها می‌باشند (۲۹). در یک مطالعه، ۱۲ هفته تمرین هوازی کم شدت به کاهش گلوکز و سطوح لپتین سرم و همچنین افزایش معنی‌دار GLP-1 در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر شد (۳۰).

از طرفی، یافته‌های مطالعه کلینیکی فاریلا و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد که حذف GLP-1 در سلول‌های پانکراس ایزوله شده انسان به افزایش مرگ

می‌شود. افزایش بیان GLP-1 در مطالعه حاضر با افزایش سطوح انسولین سرم و کاهش گلوکز ناشتا در رت‌های گروه مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. در خصوص کاهش گلوکز ناشتا در پاسخ به تمرینات ورزشی اگرچه برخی مطالعات عدم تغییر آن را گزارش نموده‌اند اما همسو با مطالعه حاضر، اغلب مطالعات به اثربخشی تمرینات ورزشی اشاره نموده‌اند. برای مثال علی‌رغم عدم تغییر گلوکز متعاقب ۴ ماه تمرین مقاومتی (۱۷)، ۲۰ هفته تمرین هوازی (۱۸) یا ۶ هفته تمرین هوازی (۱۹) که در مطالعات پیشین گزارش شده‌اند، اما مطالعه شو و همکاران (۲۰۰۴)، ۱۲ هفته تمرین هوازی در ترکیب با رژیم غذایی به کاهش معنی‌دار گلوکز همراه با افزایش آدیپونکتین در زنان چاق غیر دیابتی منجر شد (۲۰). در مطالعه دیگری، ۱۲ هفته فعالیت ورزشی به تعداد سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب پیاده‌روی به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا منجر شد (۲۱). در مطالعه گالاتز و همکاران (۲۰۰۹)، متعاقب ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی، بهبود بالاتر در سطوح گلوکز خون در آن دسته از بیمارانی که با شدت بیشتری فعالیت داشتند، مشاهده شد (۲۲). بهبود گلوکز خون در پاسخ تمرینات ورزشی همچنین توسط چانا و همکاران (۲۰۱۵)، سوری و همکاران (۲۰۱۷) و جورج و همکاران (۲۰۱۱) گزارش شده است (۲۳، ۲۴، ۲۵).

بر پایه شواهد بالینی و آزمایشگاهی، در کنار دیگر عوامل اثرگذار، کاهش سطوح گلوکز را می‌توان به افزایش انسولین سرم نسبت داد. به عبارتی، افزایش سطوح انسولین سرم در پاسخ به تمرینات مقاومتی در مطالعه حاضر به افزایش انتقال غشایی گلوکز در سلول‌های هدف منجر می‌شود. این پدیده به نوعی پاسخی جبرانی به مقاومت انسولین در این بیماران است. بطوریکه مستقل از تغییرات انسولین در سطوح بافت هدف نظیر بافت چربی و عضله، افزایش سطوح سرمی انسولین در پاسخ به ورزش به کاهش گلوکز خون و

مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (۳۳). از طرفی، افزایش سطوح سرمی یا بیان GLP-1R در سایر بافت‌های بدن در پاسخ به تمرینات ورزشی گزارش شده است. بطوریکه در مطالعه ای، ۶ هفته تمرین مقاومتی به افزایش معنی‌دار بیان GLP-1 در بطن چپ رت‌های دیابتی نوع ۲ منجر شد (۳۵). با وجود تاثیر تمرینات مختلف ورزشی بر بیان GLP-1، شناخت مکانیسم‌های عهده‌دار سنتز و تولید انسولین از پانکراس نیازمند مطالعات بیشتر است. همچنین انجام مطالعات بیشتر با هدف تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان سایر ژن‌های موثر در سنتز انسولین در بافت پانکراس و نیز تعیین اثر سایر روش‌های تمرینی بر بیان GLP-1 و دیگر ژن‌های موثر بر سنتز انسولین در بافت پانکراس و دیگر بافت‌های بدن، ضروری می‌باشد.

نتیجه‌گیری

بر پایه یافته‌های مطالعه حاضر، تمرینات مقاومتی در قالب ۵ جلسه در هفته به مدت ۶ هفته به کاهش گلوکز ناشتا در رت‌های دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود. با توجه به نقش انسولینوتروپیکی GLP-1، بهبود گلوکز خون را می‌توان به افزایش انسولین وابسته به GLP-1 نسبت داد. به عبارتی، افزایش بیان GLP-1 در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات مقاومتی به افزایش سنتز و ترشح انسولین منجر می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر می‌باشد که نویسندگان از حمایت‌های آنان تشکر می‌نمایند.

سلولی منجر می‌شود. در حالی که درمان با GLP-1 به کاهش آپوپتوز، افزایش تکثیر و توده سلول‌های بتا منجر می‌شود (۳۱). در مطالعه دیگری مشخص شد که GLP-1 به افزایش بیان برخی فاکتورهای رونویسی که دارای اثرات پلئوتروپی نظیر سنتز DNA در سلول‌های بتای پانکراس، بیان ژن آنزیم‌های متابولیکی و بیوسنتز انسولین هستند، را افزایش می‌دهد (۳۲). همچنین افزایش ترشح انسولین وابسته به گلوکز توسط اینکرتین‌ها بواسطه تزریق GLP-1 به انسان‌های سالم نیز مشاهده شده است (۳۳). از این رو، بر پایه شواهد موجود و با استناد به نقش موثر GLP-1R در سنتز و ترشح انسولین، افزایش سطوح انسولین سرم در مطالعه حاضر را شاید بتوان به افزایش بیان GLP-1R در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات HIIT نسبت داد.

مکانیسم‌های دقیقی که اتصال GLP-1 به گیرنده‌های آن (GLP-1R) با افزایش رهایی انسولین از سلول‌های بتا را توجیه نماید، هنوز ناشناخته مانده‌اند. با این وجود مشخص شده است که حضور GLP-1 جهت فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی cAMP و پروتئین کیناز A (PKA) که بواسطه اتصال G-protein به رسپتورهای GLP-1 میسر می‌شود، مورد نیاز است. این فرایند بویژه در حضور افزایش بیان رسپتورهای GLP-1 در سلول‌های بتای پانکراس حاصل می‌شود. دومین مکانیسم اثر GLP-1 روی ترشح انسولین که مستقل از PKA است به ترشح انسولین وابسته به گلوکز که به فاکتورهای تبادل گوانین نوکلئوتید cAMP (cAMP-GEF) وابسته است، بر می‌گردد (۳۴). به نظر می‌رسد فعالیت PKA جهت بهینه کردن اثر اینکرتین روی تحریک و زیکول‌های اگزوسیتوز انسولین ضروری است (۳۳). افزایش سطوح سرم یا پلاسمایی GLP-1 متعاقب تمرینات ورزشی توسط برخی

References

1. 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.

2. 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 (Suppl3): 434-442.
3. 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; 104: 236-247.
4. Drucker DJ, Philippe J, Mojsos 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*. 1987 May; U.S.A. 84 (10): 3434-8.
5. Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013; 5: 15-27.
6. 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.
7. 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(S1) :85-92
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 Oct;27(10):3063-8.
12. Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter E. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise-emerging candidates. *Acta physiologica*. 2011;202(3):323-35.
13. Afrasyabi S, Marandi M, Kargarfard M. The Effect Of 12 Weeks Of High Intensity Training On IL-6, GLP-1 And Lipid Profiles In Type 2 Diabetic Patients. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2019;18(1):29-40.
14. Tabibirad S, Abednatanzi H, Nikbakht h, Ghazalian F, Gholami M. Effect Of Aerobic Training On Dipeptidyl Peptidase-4 And Glucagon-Like Peptide-1 In Obese women With Type 2 Diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2019;18(5):275-81.
15. Sun YP, Lu NC, Parmley WW, Hollenbeck CB. Effect of cholesterol diets on vascular function and Atherogenesis in rabbits. *Proc Soc Exp Bio Med*. 2000; 224(3): 166-71.
16. Kalhor H, Peeri M, Matin Homae H, Izadi M. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HITT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats. *IJDO*. 2018; 10 (1) :42-49.
17. Maltais ML, Perreault K, Courchesne-Loyer A, Lagacé JC, Barsalani R, Dionne IJ. Effect of Resistance Training and Various Sources of Protein Supplementation on Body Fat Mass and Metabolic Profile in Sarcopenic Overweight Older Adult Men: A Pilot Study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2016 Feb; 26(1):71-7.
18. Vancea DM, Vancea JN, Pires MI, Reis MA, Moura RB, Dib SA. Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92(1):23-30.
19. Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*. 1997 Aug;93(2):127-35.
20. Sheu, W.H., Chang, T.M., Lee, W.J., Ou, H.C., Wu, C.M., & Tseng, L.N. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2004. 16(5), 1033-8.
21. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care*. 2003; Jan;26(1):24-9.

22. Glans F, Eriksson KF, Segerström A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L. Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jul; 85(1):69-74.
23. Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, de Almeida JA, Araujo RC, Grubert Campbell CS, Lewis JE, Simões HG. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *Cell biochemistry and function.* 2015 Oct 1;33(7):435-42.
24. Soori R, Rashidi M, Choobineh S, Ravasi A A, Baesi K, Rashidy-Pour A. Effects of 12 weeks resistant training on MTNR1B gene expression in the pancreas and glucose and insulin levels in type 2 diabetic rats. *koomesh.* 2017; 19 (1) :46-55.
25. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, Resende ES, Ropelle ER, Carvalheira JB, Espindola FS, Jorge PT, Geloneze B. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2011 Sep;60(9):1244-52.
26. Sunmin P, Sang MH, Ji EL, So RS. 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* November. 2007; 103(5): 1764-1771.
27. Eizadi M, Soory R, Ravasi A, Baesy K, Choobineh S. Relationship between TCF7L2 Relative Expression in Pancreas Tissue with Changes in Insulin by High Intensity Interval Training (HIIT) in Type 2 Diabetes Rats . *JSSU.* 2017; 24 (12) :981-993.
28. Rashidi M, Soori R, Choobineh S, Ravasi AA, Baesi K. The Effect of an Aerobic Exercise on MTNR1B Gene Expression, Insulin and Glucose Levels in Pancreas of Induced Diabetic Rat with Streptozotocin-Nicotinamide. *Journal of Knowledge & Health.* 2016; 11(3): 40-48.
29. Garber AJ. Incretin effects on beta-cell function, replication, and mass. *Diabetes Care.* 2011 May; 34(Suppl 2): 258-263.
30. 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 Oct; 27(10):3063-8.
31. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, et al. Glucagon-Like Peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology.* 2003, 144 (12): 5149-5158.
32. Buteau J, Roduit R, Susini S, and Prentki M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia.* 1999 Jul;42(7):856-64.
33. Garber AJ. *The Role of GLP-1 and GLP-1 Agonist in Type 2 Diabetes.* Living Medical eTextbook, Point in Knowledge. Little Falls, New Jersey. 2012.
34. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet.* 1964; Jul 4;2(7349):20-1.
35. Kalhor H, Peeri M, Matin Homae H, Izadi M. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HIT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats. *IJDO.* 2018; 10(1): 42-49.

Original Article

The effect of 6-week resistance training on GLP-1 expression in pancreas tissue in Obese type 2 diabetic rats

Received: 11/09/2021 - Accepted: 10/03/2022

Zeinab Ghasemi¹
Saqqa Farajtabar Behrestaq^{1*}
Babisan Askari¹

¹Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

* Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

Email: farajtabarp@yahoo.com

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes is a multifactorial disease, with both genetic and environmental factors influencing its prevalence. The aim of this experimental study was to determine the effect of 6 weeks of resistance training on GLP1 expression in pancreatic tissue as well as glucose and insulin levels in type 2 diabetic rats.

Materials and Methods: The statistical population consisted of all male Wistar rats of Pasteur Institute of Iran, from which 14 10-week-old rats weighing 220 ± 20 g were purchased. The studied rats were exposed to 6 weeks of high-fat diet and STZ injection of type 2 diabetes and were randomly divided into two groups (control and resistance). The resistance group then participated in a resistance training course for 6 weeks with 5 sessions per week. 48 hours after the last training session, fasting glucose and insulin levels and GLP1 expression in pancreatic tissue of both groups were measured and compared by independent t-test. All statistical analyzes were performed using SPSS / Win software version 16.

Results: Resistance training improved fasting glucose levels compared to the control group. Serum insulin levels and GLP1 expression in pancreatic tissue of the resistance group increased significantly compared to the control group. Significant level of $\alpha = \% 5$ was considered.

Conclusion: Based on the findings of this study, increased serum insulin in response to resistance training in T2D rats may be attributed with increased Mafa expression in pancreas tissue.

Key words: Resistance training, Pancreas tissue, Type 2 diabetes, GLP-1 gene expression

Acknowledgement: There is no conflict of interest.