

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح پروتئین‌های PPAR- α ، SREBP-1C و ChREBP- β کبدی در رت‌های دارای دیابت نوع دو

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۶ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۲۹

خلاصه

مقدمه: مقاومت به انسولین (IR) از مهمترین عوامل ایجادکننده اختلالات کبدی مشخص شده و با کاهش بیان گیرنده فعال شده با تکثیر پرواکسیزوم آلفا (PPAR- α)، افزایش بیان پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیمی استرول (SREBP-1C) و پروتئین متصل‌شونده به عنصر پاسخ‌دهنده کربوهیدرات (ChREBP- β) کبدی همراه است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح کبدی PPAR- α ، SREBP-1C و ChREBP- β موش‌های دیابتی نوع دو می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۲۷ سر موش نر ویستار، به صورت تصادفی به سه گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی تمرین تقسیم شدند. تمرینات هوازی با شدت متوسط و پیش‌رونده به مدت ۸ هفته و هر هفته پنج جلسه روی تردمیل انجام شد. پس از هشت هفته تمرین، میزان بیان پروتئین‌های PPAR- α ، SREBP-1C و ChREBP- β در بافت کبد به روش الایزا و میزان IR با استفاده از فرمول HOMA-IR اندازه‌گیری شد. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و داده‌ها در سطح $p < 0.05$ آزمایش شدند.

نتایج: نتایج آزمون تعقیبی کاهش معنادار IR در بین گروه تمرین در مقایسه با گروه دیابت کنترل را نشان داد ($P < 0.05$). بین گروه‌ها تغییر معناداری در سطح پروتئین‌های PPAR- α ، SREBP-1C و ChREBP- β مشاهده شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد تمرینات هوازی به مدت هشت هفته منجر به بهبود مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع دو شد. تفاوت معناداری در بیان پروتئین‌های کبدی در بین گروه‌ها مشاهده شد.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، دیابت نوع دو، PPAR- α ، SREBP-1C، ChREBP

پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

افسانه خسروی^۱

مهرداد فتیحی^{۲*}

مهتاب معظمی^۳

محمد مسافری ضیال‌الدینی^۴

^۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۲ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۴ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

Email: mfathei@um.ac.ir

مقدمه

بیماری دیابت نوع دو یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز در سراسر جهان است (۱) که با کاهش قابل توجه عملکرد سلول‌های بتا و هایپرگلیسمی در بافت‌های محیطی و کبدی مشخص می‌شود (۲، ۳). مقاومت به انسولین عضلات اسکلتی، باعث اختلال در جذب گلوکز عضلانی و در نتیجه افزایش میزان تحویل گلوکز به کبد و تحریک گلیکولیز سلولی شده و پیش‌ساز متابولیسمی برای لیپوژنز را فراهم می‌کند (۴، ۵) از طرف دیگر، مقاومت به انسولین در بافت چربی از سرکوب لیپولیز به واسطه انسولین جلوگیری کرده و منجر به ترشح گلیسرول و اسیدهای چرب می‌شود. هدایت مواد مغذی بیشتر به کبد، سنتز لیپیدهای کبدی و گلوکونئوژنز کبدی را فعال می‌کند. رابطه اختلالات کبدی و دیابت نوع دو رابطه پیچیده و دو طرفه است (۶)، کنترل مسیرهای متابولیسم لیپید در کبد بر عهده گروهی از عوامل رونویسی شامل: گیرنده فعال شده با تکثیر پرواکسیزوم آلفا (PPAR- α)^۱ و پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول (SREBP-1C)^۲ و پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ دهنده کربوهیدرات بتا (ChREBP- β)^۳ است (۷، ۸). مقاومت به انسولین منجر به کاهش بیان PPAR- α ، ژن تنظیم کننده اصلی متابولیسم چربی کبد می‌شود. بیان PPAR- α کبدی نقش حیاتی در تعدیل متابولیسم چربی کبد دارد و اختلالات کبدی را کاهش می‌دهد (۹، ۱۰). از سوی دیگر SREBP-1C کبدی، یک تنظیم کننده اصلی لیپوژنز کبد است که توسط سطح بالای انسولین تحریک می‌گردد بنابراین؛ تنظیم لیپوژنز کبدی به فعالیت SREBP-1C نیاز دارد (۱۱، ۱۲). ChREBP نیز یکی از تنظیم کننده‌های دیگر متابولیسم لیپید است که توسط غلظت‌های بالای گلوکز کبدی فعال می‌شود و باعث تحریک گلیکولیز سلولی و لیپوژنز مجدد کبدی می‌شود (۱۳). تمرینات ورزشی می‌تواند یک استراتژی مهم در بهبود مقاومت به انسولین و عملکرد کبد باشد و با افزایش بتا‌اکسیدان و کاهش لیپوژنز، به عنوان یکی از تنظیم

کننده‌های اصلی متابولیسم کبد محسوب شود (۱۴-۱۶) که با کاهش و افزایش تنظیمی بیان برخی از پروتئین‌های مرتبط با سنتز و اکسیداسیون لیپید در ارتباط است (۱۷، ۱۸). نتایج تحقیقات متعددی حاکی از آن است که مقاومت به انسولین از مهم‌ترین عوامل تجمع چربی و اختلال در کبد می‌باشد؛ از طرفی اثر تمرین هوازی بهبود مقاومت به انسولین و سطوح پروتئین‌های PPAR- α ، SREBP-1C، ChREBP کبدی که نقش محوری در سوخت و ساز چربی‌ها کبد دارد، مشخص نیست و نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۱۹، ۲۰). پژوهش حاضر درصدد بررسی اثر تمرینات هوازی با شدت متوسط بر بهبود مقاومت به انسولین و بیان پروتئین‌های کبدی، در موش‌های دیابتی نوع دو می‌باشد.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و کاربردی و همچنین به لحاظ روش کار، این پژوهش از نوع تجربی می‌باشد. جهت انجام پژوهش، ۲۷ سر موش صحرایی نر و بیستار ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۰۰-۲۳۵ گرم به عنوان نمونه تحقیق از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی لرستان به طور تصادفی خریداری شدند و در زمستان ۱۳۹۹ انجام گرفت. آزمودنی‌ها پس از دو هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، به روش تصادفی ساده به سه گروه تقسیم شدند. گروه‌ها بر اساس وزن همسان سازی شدند. پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط و پیشرونده به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته انجام شد. گروه کنترل سالم، حیوانات سالمی بودند که هیچ‌گونه تزریقی دریافت نکردند و فعالیت ورزشی بر روی آن‌ها انجام نشد. کنترل دیابتی، حیواناتی بودند که از طریق داروی نیکوتین آمید (۹۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش که در محلول سالین حل شد) و پس از ۱۵ دقیقه استرپتوزوسین STZ (۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) به صورت درون صفاقی تزریق و دیابتی شدند و در هیچ‌گونه برنامه تمرینی شرکت نکردند. دیابتی تمرین، حیواناتی بودند که از طریق داروی نیکوتین آمید و تزریق درون صفاقی STZ دیابتی شدند و از هفته دوازدهم زندگی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین هوازی انجام دادند. پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط و پیشرونده به مدت ۸

1. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

2. Sterol regulatory element-binding protein

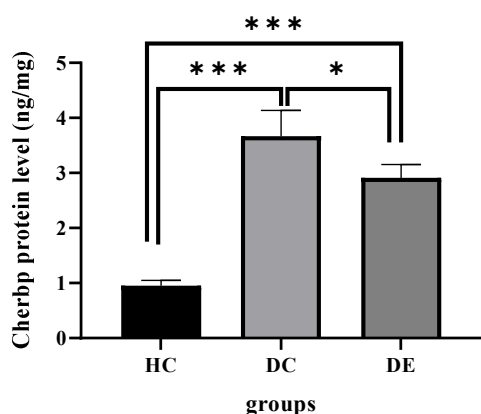
3. Carbohydrate-response element-binding protein

هفته و ۵ جلسه در هفته انجام شد. تمامی رت‌ها در اتاقی در محل نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی لرستان در گروه‌های سه تایی در محیطی با میانگین دمای $22 \pm$ درجه سانتی‌گراد، و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و رژیم غذایی استاندارد آزادانه دسترسی داشتند (۲۱) و میزان میانگین مصرف غذای گروه‌ها به صورت هفتگی ثبت شد. غذای رت‌ها از شرکت خوراک دام پارس تهیه شد. در تمام مراحل پژوهش، رت‌ها توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری شده و آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. در پژوهش حاضر کار با حیوانات بر اساس کلیه اصول اخلاقی تأیید شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه فردوسی مشهد با کد اخلاق IR.U.M.REC.1399.113 و دستورالعمل‌های سازمان بین‌المللی مطالعه درد (IASP) انجام گرفت. در طول مرحله آشناسازی، به منظور خونگیری به شرایط آزمایشگاه، نوارگردان و دست‌کاری، حیوانات ۵ روز در هفته به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰-۵ متر در دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند و با نوارگردان و چگونگی دویدن بر آن آشنا شدند. سپس دیابت با استفاده از داروی نیکوتین آمید و STZ القا شد (۱۰). ابتدا نیکوتین آمید (۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش که در محلول سالی‌ن حل شد) به صورت درون‌صفافی تزریق شد و پس از ۱۵ دقیقه، ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم STZ که در محلول بافر سترات ۰/۱ مولار با PH برابر ۴/۵ حل شدند به صورت درون‌صفافی تزریق شد. برای تشخیص دیابتی بودن رت‌ها، ۵ روز پس از تزریق با ایجاد جراحی کوچک توسط لانس در دم حیوان یک قطره خون روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و مقدار قند خون اندازه‌گیری و قند خون ۱۶۰-۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۲۲)، نشان‌دهنده دیابتی شدن آنها در نظر گرفته شد. در پژوهش حاضر شدت تمرین در هفته اول با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه شروع و در هفته‌های بعد به صورت تدریجی به سرعت و مدت تمرین اضافه شد. گروه‌های ورزشی در معرض تمرین نوارگردان برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته قرار گرفتند.

سرعت و مدت تمرین نوارگردان به تدریج افزایش یافته و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۵ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم، ۱۸-۱۷ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم، ۱۸-۱۷ متر در دقیقه برای ۴۰ دقیقه در هفته ششم، به ۲۰ متر در دقیقه برای ۴۰ دقیقه در هفته هفتم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری‌های به‌دست‌آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته هشتم) ثابت نگه‌داشته شد (۲۳). به منظور اجتناب از تفسیر اشتباه داده‌ها به دلیل آثار باقی‌مانده از آخرین جلسه فعالیت ورزشی، رت‌ها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه با ترکیبی از داروی زایلازین (۸ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت تزریق درون‌صفافی بی‌هوش شدند. سپس نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان به میزان ۱۰ سی‌سی گرفته شد و سانتریفیوژ شد و نمونه سرم در دمای ۸۰- نگهداری شد. همچنین، شکم حیوان شکافته و در کمتر از یک دقیقه بافت کبد جدا و با محلول سالی‌ن به خوبی شستشو داده شد تا خون اضافی روی بافت پاک شود. پس از شستشو بافت کبد در محلول تثبیت‌کننده قوطه‌ور و برای سنجش‌های بعدی به فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. به منظور بررسی بیان نسبی پروتئین، از کیت‌های الیزا (CUSABIO) جهت ارزیابی SREBP-1C، PPAR- α و کیت الیزا (ABCAM) جهت ارزیابی CHERBP و از کیت الیزا (CUSABIO) جهت اندازه‌گیری انسولین استفاده شد. پس از جمع‌آوری و وارد کردن داده‌ها در محیط نرم افزار SPSS نسخه ۲۲، با استفاده از این نرم افزار داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت برای اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و جهت اطمینان از همسان بودن واریانس‌ها بین گروهی از آزمون لوین استفاده شد. برای تعیین تفاوت میانگین‌های بین گروهی از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معناداری $P < 0.05$ مورد آزمایش قرار گرفت.

نتایج

کنترل در مقایسه با گروه سالم کنترل شد ($P=0/001$)، که مداخله درمانی تمرین هوازی در گروه دیابت تمرین ($P=0/043$)، پس از هشت هفته در مقایسه با گروه دیابت کنترل سبب کاهش معنی‌داری سطح پروتئین ChREBP کبدی شد (نمودار ۲).

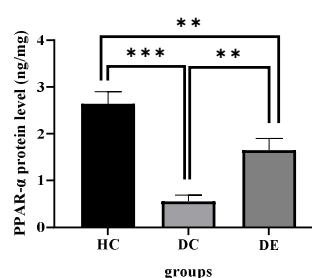


نمودار ۲: سطح پروتئین ChREBP در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو. نشانه معنی‌داری بین گروه‌ها *، ** و *** به ترتیب نشان‌دهنده معنی‌داری در سطح $p < 0/05$ ، $p < 0/01$ و $p < 0/001$ است. سالم کنترل (HC)، دیابت کنترل (DC)، دیابت تمرین (DE)

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه تفاوت معناداری بین گروه‌ها در بیان سطح پروتئین SREBP-1C وجود دارد ($F=16/110$ ، $P=0/004$). مقایسه گروه‌های با استفاده از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که دیابت نوع دو سبب افزایش معنی‌دار سطح پروتئین SREBP-1C در بافت کبد موش‌های گروه دیابت کنترل در مقایسه با گروه سالم کنترل شد ($P=0/001$)، که مداخله درمانی تمرین هوازی در گروه دیابت تمرین ($P=0/135$)، پس از هشت هفته در مقایسه با گروه دیابت کنترل سبب کاهش سطح پروتئین SREBP-1C کبدی شد (نمودار ۳).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در پایان اجرای پروتکل پژوهش نشان داد که تفاوت معنی‌داری در وزن بدن موش‌ها در بین گروه‌های تحت مطالعه وجود ندارد. مقایسه گروه‌های دیابتی در پایان هفته‌ی هشتم اجرای پروتکل پژوهش نشان داد که وزن بدن موش‌های گروه دیابت کنترل با میانگین $228/12 \pm 7/71$ گرم با گروه دیابت تمرین با میانگین $233/25 \pm 4/71$ گرم معنی‌دار نبود ($p=0/484$).

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه تفاوت معناداری بین گروه‌ها در بیان پروتئین PPAR- α وجود دارد ($F=64.648$ ، $P=0/000$). مقایسه گروه‌های با استفاده از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که دیابت نوع دو سبب کاهش معنی‌دار سطح پروتئین PPAR- α در بافت کبد موش‌های گروه دیابت کنترل در مقایسه با گروه سالم کنترل شد ($P=0/001$)، که مداخله درمانی تمرین هوازی در گروه دیابت تمرین ($P=0/001$) پس از هشت هفته در مقایسه با گروه دیابت کنترل سبب افزایش معنی‌داری سطح پروتئین PPAR- α کبدی شد (نمودار ۱).

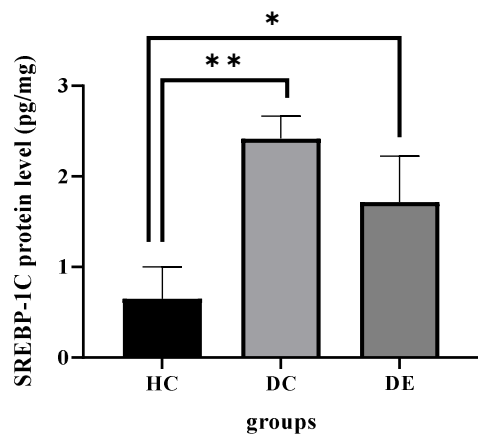


نمودار ۱: سطح پروتئین PPAR- α در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو. نشانه معنی‌داری بین گروه‌ها *، ** و *** به ترتیب نشان‌دهنده معنی‌داری در سطح $p < 0/05$ ، $p < 0/01$ و $p < 0/001$ است. سالم کنترل (HC)، دیابت کنترل (DC)، دیابت تمرین (DE)

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه تفاوت معناداری بین گروه‌ها در بیان سطح پروتئین ChREBP وجود دارد ($F=64.175$ ، $P=0/000$). مقایسه گروه‌های با استفاده از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که دیابت نوع دو سبب افزایش معنی‌دار سطح پروتئین ChREBP در بافت کبد موش‌های گروه دیابت

بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی بر سطوح پروتئین‌های مهم درگیر در متابولیسم لیپید کبدی در موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو بود، که بدین منظور سطوح پروتئین‌های مورد نظر در بافت کبد، مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. نتایج نشان داد پروتکل تمرین هوازی در این پژوهش موجب کاهش وزن، گلوکز خون ناشتا و مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه کنترل شد (۲۴). علاوه بر این تمرین موجب افزایش سطح پروتئین $\text{PPAR-}\alpha$ و کاهش سطوح SREBP-1C و ChREBP شد. مقاومت به انسولین و افزایش قند خون از عوامل مهم در لیپوژنز کبد می‌باشد. فعال شدن سیگنالینگ انسولین کبدی تولید گلوکز کبدی را مهار کرده و لیپوژنز کبدی را فعال می‌کند. دیابت نوع دو، مقاومت انسولین انتخابی کبدی را ایجاد می‌کند که در آن انسولین قادر به سرکوب گلوکوژنوژنز نیست و لیپوژنز را همچنان فعال می‌کند و اختلال سه‌گانه هایپرانسولینمی، هایپرگلیسمی و هایپرتری‌گلیسیریدمی ایجاد می‌کند (۶) پاتوژنز بیماری کبد چرب حاصل چند فرایند می‌باشد. در ضربه‌ی اول مقاومت به انسولین سبب تجمع تری-گلیسرید در هیاتوسیت‌ها شده و استئاتوزیس کبدی را بوجود می‌آورد. ضربه‌ی دوم یک استرس اکسیداتیو ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در میتوکندری‌ها است که در نتیجه با ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی منجر به التهاب و شروع استئاتوهپاتیت می‌گردد. ضربه‌ی سوم شامل تولید مجدد ناکافی سلول‌های کبدی جهت احیای بافت کبد است و مقاومت به انسولین نقش کلیدی در تمام مراحل پاتوژنز دارد (۱۴). پژوهشگران معتقد هستند متابولیسم لیپید کبدی توسط عوامل رونویسی شامل: $\text{PPAR-}\alpha$ ، SREBP-1C و ChREBP تنظیم می‌شود (۷، ۸) انسولین نقش مهمی در مهار و بیان این ژن‌ها دارد. $\text{PPAR-}\alpha$ از طریق فعال‌سازی و یا سرکوب عوامل درگیر در سنتز و یا اکسیداسیون لیپید در بافت‌ها، یکپارچگی متابولیسم لیپید را تنظیم می‌کند (۷). براساس نتایج مطالعه حاضر، دیابت نوع دو سطح پروتئین $\text{PPAR-}\alpha$ را به طور معنی‌داری در کبد موش‌های صحرایی کاهش داد و

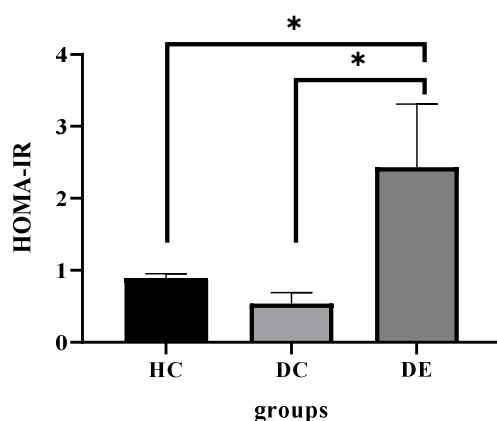


نمودار ۳: سطح پروتئین SREBP-1C در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو. نشانه معنی‌داری بین گروه‌ها *، ** و *** به ترتیب نشان‌دهنده معنی‌داری در سطح $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ و $p < 0.001$ است. سالم کنترل (HC)، دیابت کنترل (DC)، دیابت تمرین (DE)

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه تفاوت معناداری بین گروه‌ها در بیان سطح پروتئین HOMA-IR وجود دارد) $F=11/501$

، $P=0/009$. مقایسه گروه‌های با استفاده از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنی‌داری در HOMA-IR بافت کبد موش‌های گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابت وجود نداشت ($P=0/885$). در گروه دیابت کنترل با گروه دیابت تمرین تفاوت معنی‌دار داشت ($P=0/005$).

$P=11/501$



نمودار 4: سطح HOMA-IR در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو. نشانه معنی‌داری بین گروه‌ها *، ** و *** به ترتیب نشان‌دهنده معنی‌داری در سطح $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ و $p < 0.001$ است. سالم کنترل (HC)، دیابت کنترل (DC)، دیابت تمرین (DE)

افزایش جذب گلوکز در کبد و فعال شدن ChREBP و فعالیت گلیکولیز کبدی می‌شود. بنابراین، مقاومت به انسولین به طور غیر مستقیم منجر به افزایش لیپوژنز و اختلالات کبدی می‌شود (۶). یافته‌ها پژوهش حاضر نشان داد، هشت هفته تمرین هوازی موجب کاهش پروتئین ChREBP در بافت کبد موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو شد و این اثرات در مقایسه با گروه دیابت کنترل معنی‌دار بود؛ این نتایج با یافته‌های آلبرت و همکاران (۲۰۱۸) همسو بود (۲۴). بنابراین، تمرینات ورزشی منجر به بهبود اختلالات کبدی با افزایش پروتئین PPAR- α و کاهش پروتئین‌های SREBP-1C و CHREBP می‌شود. در کل، PPAR- α به‌طور منفی باعث تنظیم فعالیت SREBP-1C و CHREBP شده و مسیرهای لیپوژنیک را سرکوب می‌کند؛ در مقابل، فعال شدن SREBP-1C، مهار PPAR- α و متعاقب آن افزایش سنتز لیپید و کاهش میزان اکسیداسیون چربی را به دنبال خواهد داشت (۱۸).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد هشت هفته تمرین هوازی با بهبود حساسیت به انسولین و افزایش پروتئین PPAR- α و کاهش پروتئین‌های SREBP-1C و CHREBP منجر به بهبود اختلالات کبدی شد. بنابراین، از مهمترین علل به وجود آمدن آسیب‌های کبدی مقاومت به انسولین است که با فاکتورهای مختلف سندرم متابولیک در ارتباط است. این وضعیت حتی در شرایط نبود چاقی و اضافه وزن مشاهده شده است و مطالعات رابطه منفی بین تجمع چربی و التهاب در کبد با حساسیت به انسولین را به اثبات رسانده‌اند.

تشکر و قدردانی: این مطالعه، مستخرج از رساله دکتری تخصصی مصوب دانشگاه فردوسی مشهد با کد 53490 می‌باشد. از حمایت مالی این رساله توسط صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور، صمیمانه قدردانی و تشکر می‌گردد.

هشت هفته تمرین هوازی سبب افزایش سطوح پروتئین PPAR- α در بافت کبد موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو شد و این اثرات در مقایسه با گروه دیابت کنترل معنی‌دار است. تمرین هوازی با فعال کردن PPAR- α کبدی، نقشی حیاتی در تنظیم ژن‌های درگیر در تعدیل متابولیسم چربی و اکسیداسیون چربی کبدی دارد و اختلالات کبدی را کاهش می‌دهد (۹)؛ بنابراین افزایش سطوح PPAR- α کبدی به عنوان تعدیل‌کننده قدرتمند، استراتژی امیدوارکننده‌ای برای درمان اختلالات کبدی است (۱۰). این نتایج با نتایج ژانگ و همکاران (۲۰۱۸) همسو بود (۲۵)، در این پژوهش تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن PPAR- α در موش‌های دیابتی شد. SREBP-1C از طریق انسولین فعال شده و رونویسی از ژن‌های سنتز اسید چرب را فعال می‌کند؛ از طریق تأثیر بر عوامل لیپوژنیک نظیر اسید چرب سنتاز (FAS) و استیل کوآکربوکسیلاز (ACC) در تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب و کلسترول دخالت می‌کند (۲). تمرین هوازی سطح پروتئین SREBP-1C در بافت کبد موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو در مقایسه کاهش داد. نتایج این پژوهش با نتایج ابراهیمی و همکاران که تأثیر تمرین هوازی بر بیان ژن SREBP-1C در کبد موش صحرایی بررسی کرده بودند همسو بود (۲۶). SREBP-1C فراوان‌ترین نوع ایزوفرم است که بیشترین بیان را در بافت کبد دارد و به عنوان یکی از تنظیم‌کننده اصلی لیپوژنز کبد محسوب می‌شود (۱۱). کاهش سطوح پروتئین SREBP-1C در کبد به دنبال تمرینات هوازی می‌تواند نشان دهنده مهار مسیرهای لیپوژنیک وابسته به SREBP-1C باشد؛ بهبود کنترل قند، اکسیداسیون چربی از طریق افزایش حمل و نقل گلوکز با GLUT4 در عضله، بیان و فعالیت آنزیم گلیکوژن سنتاز در گیرنده‌های انسولینی، ذخیره گلیکوژن در عضله و کبد، کاهش انباشت متابولیت‌های اسیدهای چرب و سرکوب حالت التهابی مرتبط با مقاومت انسولینی، این چرخه را نقض می‌کند (۳۳) و افزایش سطوح پروتئین SREBP-1C در کبد منجر به افزایش لیپوژنز مجدد کبدی می‌شود (۲۷). همچنین، مقاومت به انسولین منجر به

References

1. Esmaeilinasab M, Ebrahimi M, Mokarrar MH, Rahmati L, Mahjouri MY, Arzaghi SM. Type II diabetes and personality; a study to explore other psychosomatic aspects of diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. ۲۰۱۶;۱۵(۱):۱-۵

۲. Ghorbani S, Alizadeh R, Moradi L. The effect of high intensity interval training along with consumption of caraway seeds (*Carum carvi* L.) on liver enzymes, lipid profile, and blood glucose in obese and overweight women. *Ebnesina*. ۲۰۱۷;۱۹(۲):.۱۲-۲۰
۳. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell metabolism*. ۲۰۱۸;۲۷(۱):.۲۲-۴۱
۴. Torabi S, Asad MR, Tabrizi A. The effect of endurance training with cinnamon supplementation on plasma concentrations of liver enzymes (ALT, AST) in women with type II diabetes. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications*. ۲۰۱۶;۷۴(۶):.۴۳۳-۴۱
۵. Sartorius T, Peter A, Schulz N, Drescher A, Bergheim I, Machann J, et al. Cinnamon extract improves insulin sensitivity in the brain and lowers liver fat in mouse models of obesity. *PloS one*. ۲۰۱۴;۹(۳):e.۹۲۳۵۸
۶. Mu W, Cheng X-f, Liu Y, Lv Q-z, Liu G-l, Zhang J-g, et al. Potential nexus of non-alcoholic fatty liver disease and type ۲ diabetes mellitus: insulin resistance between hepatic and peripheral tissues. *Frontiers in pharmacology*. ۲۰۱۹;۹:۱۵۶۶
۷. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. ۲۰۲۰;۳۳(۳):۶۲;۲۰۱۵
۸. Shabani M, Salesi M, Daryanoosh F. The Effect of High-Intensity Interval Training on the Level of Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and PR domain containing ۱ β Proteins in Adipose Tissue in Overweight Type ۲ Diabetic Male Sprague-Dawley Rats with Diabetes. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*. ۲۰۱۸;۱۶(۴):.۱-۹
۹. Tuzcu Z, Orhan C, Sahin N, Juturu V, Sahin K. Cinnamon polyphenol extract inhibits hyperlipidemia and inflammation by modulation of transcription factors in high-fat diet-fed rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*. ۲۰۱۷;۲۰۱۷
۱۰. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. *Clinical Biochemistry Tietz: analyte and Pathophysiology*. Translate by: Amirrasouli H ۱st ed Tehran: Ketab Arjmand publication. ۲۰۱۱
۱۱. Cho J, Lee I, Kim D, Koh Y, Kong J, Lee S, et al. Effect of aerobic exercise training on non-alcoholic fatty liver disease induced by a high fat diet in C δ YBL/ β mice. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. ۲۰۱۴;۱۸(۴):.۳۳۹
۱۲. Ross R, Soni S, Houle S. Negative energy balance induced by exercise or diet: Effects on visceral adipose tissue and liver fat. *Nutrients*. ۲۰۲۰;۱۲(۴):.۸۹۱
۱۳. Ortega-Prieto P, Postic C. Carbohydrate sensing through the transcription factor ChREBP. *Frontiers in genetics*. ۲۰۲۰;۱۰:۴۷۲;۲۰۱۹
۱۴. Nikroo H, Hosseini SRA, Fathi M, Sardar MA, Khazaei M. The effect of aerobic, resistance, and combined training on PPAR- α , SIRT ۱ gene expression, and insulin resistance in high-fat diet-induced NAFLD male rats. *Physiology & Behavior*. ۲۰۲۰;۲۲۷:۱۱۳۱۴۹
۱۵. Shamsoddini A, Sobhani V, Chehreh MEG, Alavian SM, Zaree A. Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatitis monthly*. ۲۰۱۵;(۱۰)۱۵
۱۶. Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, et al. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific reports*. ۲۰۱۷;۷(۱):.۱-۱۲
۱۷. Azarbayjani M, Banaeifar A, Arshadi S. The Effect of Aerobic Training and Adenosine on the Expression of SREBP-۱C and A ۱ Receptor in Hepatic Fat-fed Rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. ۲۰۱۹;۱۴(۱):.۱-۹
۱۸. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of hepatology*. ۲۰۱۷;۶۶(۱):۱۴۲-۵۲
۱۹. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients*. ۲۰۲۰;۱۲(۴):.۹۲۵
۲۰. MacLaren D, Morton J. *Biochemistry for sport and exercise metabolism*: John Wiley & Sons; ۲۰۱۱

۲۱. Homayounfar R, Ehrampoush E, Koochpaye SA, Meshkibaf MH, Taghizade S, Almasi A, et al. Diet-induced metabolic syndrome model in rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. ۲۰۱۳;۲(۴):۲۸۸-۹۶.
۲۲. Pierre W, Gildas AJH, Ulrich MC, Modeste W-N, azTélesphore Benoît N, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type ۲ diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*. ۲۰۱۲;۱۲(۱):۱-۶.
۲۳. Keshvari M, Rahmati M, Mirnasouri R, Chehelcheraghi F. Effects of endurance exercise and *Urtica dioica* on the functional, histological and molecular aspects of the hippocampus in STZ-Induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*. ۲۰۲۰;۲۵۶:۱۱۲۸۰۱.
۲۴. Linden AG, Li S, Choi HY, Fang F, Fukasawa M, Uyeda K, et al. Interplay between ChREBP and SREBP-۱c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice [S]. *Journal of lipid research*. ۲۰۱۸;۵۹(۳):۴۷۵-۸۷.
۲۵. Zhang Q, Xu L, Xia J, Wang D, Qian M, Ding S. Treatment of diabetic mice with a combination of ketogenic diet and aerobic exercise via modulations of PPARs gene programs. *PPAR research*. ۲۰۱۸;۲۰۱۸.
۲۶. Ebrahimi M, Fathi R, Pirsaraei ZA, Garakani ET, Najafi M. How high-fat diet and high-intensity interval training affect lipid metabolism in the liver and visceral adipose tissue of rats. *Comparative exercise physiology*. ۲۰۱۸;۱۴(۱):۵۵-۶۲.
۲۷. Bagheri M, Azamian Nazari A, Bani Talebi E, Nasr Esfahani M. A Comparison Between the Effects of Eight Weeks of High Intensity Interval Training and Low Intensity Endurance Training on Expression of Higd and Intrahepatic Lipid Content in Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. *Armaghane danesh*. ۲۰۱۹;۲۳(۶):۶۶۶-۸۲.

*Original Article***The Effect of Eight-week Aerobic Exercise on the Levels of PPAR- α , SREBP-1C and CHREBP Liver Proteins in Type 2 Diabetic male rats**

Received: 28/08/2021 - Accepted: 18/04/2022

Afsaneh khosravi¹
Mehrdad Fathi^{2*}
Mahtab Moazzami³
Mohammad Mosaferi Ziaaldini⁴

¹ Student of Exercise Physiology ,
Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi
University Of Mashhad

² Associate Professor Department of
Exercise Physiology , Faculty of Sport
Sciences, Ferdowsi University Of
Mashhad

³ Associate Professor Department of
Exercise Physiology , Faculty of Sport
Sciences, Ferdowsi University Of
Mashhad

⁴ Associate Professor Department of
Exercise Physiology , Faculty of Sport
Sciences, Ferdowsi University Of
Mashhad

Email: mfathei@um.ac.ir

Abstract

Introduction: Insulin resistance (IR) is known as the most important cause of Liver Disorders, Which is associated with decreased expression of Peroxisome proliferator-Activated Receptor-alpha (PPAR- α) and increased expression of Sterol regulatory Element Binding Proteins (SREBP-1C) and Carbohydrate response element binding protein (CHREBP) in diabetic type 2 male rats. The aim of this study was to evaluate the effect of eight weeks of aerobic exercise on hepatic PPAR- α , SREBP-1C and CHREBP expression and IR in n diabetic type 2 rat.

Method: In this experimental study, 27 male Wistar mice were randomly divided into three groups of healthy control, diabetic control and diabetic exercise. Medium and progressive aerobic exercise protocol on the treadmill was performed and The trainings lasted 8 weeks and 5 days/week. At the end of the trainings PPAR- α , SREBP-1C and CHREBP expressions were examined via ELISA technique in the liver tissue. One-way Analysis of variance (ANOVA) test were used to compare the groups and the significance level was considered at $p < 0.05$.

Findings: The post-hoc test results indicated a significant reduction in IR between the diabetic control group and aerobic training ($P < 0.05$). Despite a notable increase in hepatic expression, it PPAR- α , SREBP-1C and CHREBP was statistically significant

Conclusion: According to the results of this study, it seems that aerobic exercise for eight weeks improved IR in type 2 diabetic rats. There was a significant difference in the expression of liver proteins between the groups.

Key words: Aerobic training, Diabetic type 2, PPAR- α , SREBP-1C, CHREBP

Acknowledgement: There is no conflict of interest