مقاله پژوهشی

تأثیر ۴ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن PGC-1α بافت چربی، غلظت سرمی ANGPTL8 و عملکرد سلول‌های بتای رت‌های نر دیابتی

حمید رضا صادقی پور[۱]، محسن ثالثی[۲*]، علیرضا ربیعی زاده[۱]

۱- گروه تربیت‌بدنی، دانشگاه خلیج‌فارس، بوشهر، ایران
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۲/۰۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۳/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: هورمون آنژیوپوئیتین شبه پروتئین-۸ که از بافت چربی و تحت تأثیر مسیرهای پایین‌دست PGC-1α ترشح می‌شود، در بازتولید سلول‌های بتا نقش دارد. هدف از تحقیق حاضر ارزیابی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن PGC-1α بافت چربی، غلظت سرمی ANGPTL8 و عملکرد سلول‌های بتا در رت‌های دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر به روش تجربی انجام شد. تعداد ۲۴ رت نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در سه گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی و ورزش استقامتی تقسیم شدند. پس از القای دیابت با استرپتوزوتوسین، گروه تمرین استقامتی چهار هفته بر روی تردمیل جوندگان به تمرین پرداخت. مقادیر نسبی بیان ژن PGC-1α بافت چربی احشایی به روش Real-time PCR، غلظت سرمی ANGPTL8 به روش الایزا و تعداد سلول‌های بتا با ارزیابی بافت پانکراس به روش رنگ‌آمیزی ائوزین- هماتوکسیلین شمارش شد. یافته‌ها به روش تحلیل واریانس یک‌طرفه مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت.

نتایج: میزان بیان ژن PGC-1α بافت چربی در گروه تمرین استقامتی به‌طور معناداری بالاتر بود (P=۰/۰۰). علیرغم بالاتر بودن سطوح ANGPTL8 به دنبال چهار هفته تمرین استقامتی، این تغییر معنادار نبود (P=۰/۴۷) عملکرد سلول‌های بتا تغییر معناداری در گروه تمرین استقامتی نشان نداد (P=۰/۰۸) بااین‌حال تعداد سلول‌های بتا در گروه تمرین استقامتی به‌طور معناداری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). ارتباط مثبت و معناداری بین مقادیر نسبی ژن PGC-1α و سطوح سرمی ANGPTL8 مشاهده شد (P=۰/۰۰۸، r=۰/۶۵).

نتیجه‌گیری: علیرغم ارتباط مثبت و معنادار بین مقادیر نسبی ژن PGC-1α و هورمون ANGPTL8، افزایش سطوح ANGPTL8 معنادار نبود، بااین‌حال همین مقدار افزایش در گروه تمرین استقامتی همراه با افزایش تعداد سلول‌های بتا بود. بررسی‌های بیشتر با برنامه‌های تمرینی متفاوت توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: تمرین استقامتی، تکثیر سلول‌های بتا، ANGPTL8، PGC-1α

مقدمه

بیماری دیابت به‌عنوان یکی از معضلات بزرگ مرتبط با سلامتی در سرتاسر جهان شناخته شده است (۱). اختلال خود ایمنی در سلول‌های بتا عامل اصلی کاهش سلول‌های بتا در دیابت نوع ۱ است و ناتوانی سلول‌های بتا در کاهش مقاومت به انسولین منجر به هایپرگلیسمی کنترل نشده در دیابت نوع ۲ می‌شود (۲، ۳). یافته‌های پژوهشی حاکی از آن است که میانجی-های مشتق شده از بافت چربی به‌عنوان عوامل مؤثر در حساسیت انسولین و اختلال در عملکرد سلول‌های بتا است و بر همین اساس بافت چربی به‌عنوان یکی از بافت‌های مرتبط با دیابت شناخته می‌شود (۴). بافت چربی به‌عنوان یک ارگان آندوکرین بوده که محل ترشح بسیاری از هورمون‌ها و ترکیباتی مانند لپتین، آدیپونکتین، اینترلوکین ۶، TNFα، آنژیوتانسیوژن و اسیدهای چرب آزاد است (۵). بافت چربی به دودسته بافت چربی

*نویسنده مسئول: محسن ثالثی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
E-mail: mhsnsls@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-6829-8611

سفید و بافت چربی قهوه‌ای تقسیم می‌شود. بافت چربی قهوه‌ای در بدن انسان برخلاف عمل ذخیره‌سازی که ویژه بافت چربی سفید است، به علت بیان پروتئین جفت نشده-۱[1] و افزایش تراکم میتوکندریایی، نقش گرمازایی داشته و باعث تبدیل انرژی شیمیایی به حرارتی می‌شود (۶)، ضمن آن‌که سطوح بالای بافت چربی قهوه‌ای با مقاومت در مقابل بیماری‌های متابولیکی مرتبط است (۷).

امروزه بر اساس یک مکانیسم مولکولی جدید که در آن PGC-1α[2] نقش دارد، تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای و درنتیجه افزایش گرمازایی و کاهش وزن نشان داده شده است. PGC-1α یک عامل فعال‌کننده عامل رونویسی فعال‌کننده PPAR-γ[3] است که بسیاری از اثرات بیولوژیکی خود را بر متابولیسم انرژی اعمال می‌کند (۷، ۸). نشان داده شده است که افزایش بیان PGC-1α در رت‌ها عامل حفاظتی در برابر افزایش وزن، التهاب، استرس اکسیداتیو، آتروفی عضلانی و کاهش تراکم استخوانی است، ضمن آن‌که پارامترهای متابولیکی مانند حساسیت انسولین و سیگنال-های مرتبط با انسولین با افزایش بیان ژن PGC-1α، بهبود می-یابد (۸). افزایش بیان PGC-1α باعث افزایش بیان FNDC5 شده که این پروتئین پس از شکستن از غشای سلولی جداشده و به نام آیریزین در خون ترشح می‌شود (۷). آیریزین ناشی از بیان PGC-1α بر بافت‌های مختلف تأثیر گذاشته و می‌تواند تأثیرات مثبت خود را اعمال کند (۹). یکی از بافت‌های هدف این پروتئین بافت چربی است که ترشح برخی هورمون‌های مهم را در این بافت تحریک می‌کند.

هورمون آنژیوپوئیتین شبه پروتئین[4] (ANGPTL8) که نشان داده است می‌تواند توده سلول‌های بتا را در رت‌ها افزایش دهد تحت تأثیر آیریزین مشتق از ژن PGC-1α از بافت چربی و بافت کبدی ترشح می‌شود (۱۰). ازآنجایی‌که جایگزین کردن و یا بازتولید سلول‌های بتا در بافت پانکراس می‌تواند بهترین درمان برای دیابت نوع ۱ و ۲ باشد (۱۱)، در سال‌های اخیر پژوهش‌های مختلفی در ارتباط با این هورمون انجام شده است. بااین‌حال، مطالعات مرتبط با ANGPTL8 در نمونه‌های دیابتی دارای نتایج متناقضی است به‌گونه‌ای که برخی از مطالعات افزایش سطوح سرمی ANGPTL8 در نمونه‌های دیابتی را گزارش داده (۱۲) اما در برخی دیگر کاهش سطوح آن را نشان داده‌اند (۱۳). در تحقیق Cox و همکاران (۲۰۱۵) بیش بیانی ANGPTL8 تغییری در افزایش توده سلول‌های بتا ایجاد نکرد (۱۴) بااین‌حال در یک مطالعه آینده‌نگر Wang و همکاران (۲۰۱۶) عنوان کردند که کاهش غلظت‌های سرمی ANGPTL8 با خطر افزایش سندرم متابولیک در هر دو گروه جنسی زنان و مردان همراه است (۱۲). در تحقیقی که اخیراً قاسمی و همکاران (۲۰۱۵) انجام دادند گزارش دادند که در آزمودنی‌های ایرانی مبتلا به دیابت نوع ۲، سطوح ANGPTL8 افزایش‌یافته و به‌طور مثبتی با تری‌گلیسیرید و کل کلسترول ارتباط معناداری داشته و از هورمون ANGPTL8 به‌عنوان یک هدف درمانی جدید برای بیماری دیابت در آینده نام بردند (۱۵).

نشان داده شده است که در پستانداران بازتولید سلول‌های بتای پانکراس تحت تأثیر عوامل مختلف مانند افزایش سن و بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت کاهش‌یافته که نتیجه آن بروز مقاومت به انسولین است. درواقع در این شرایط، بیان PGC-1α کاهش می‌یابد و به دنبال آن میزان پروتئین‌ها و هورمون‌های پایین‌دست این ژن ازجمله هورمون‌های آیریزین و ANGPTL8 تغییر می‌کند و درنتیجه نشان داده شده است که در پستانداران، بازتولید سلول‌های بتای پانکراس کاهش و منجر به بروز مقاومت به انسولین می‌شود. درنتیجه مسیر سیگنالی - PGC-1α Betatrophin-β-cell Regeneration می‌تواند یک مکانیسم مهم در مقاومت به انسولین باشد که می‌تواند در بهبود و بازتولید سلول‌های بتا پانکراس و روند درمانی دیابت مورد ارزیابی قرار گیرد (۱۶). از طرفی، در هر دو گروه نمونه‌های انسانی و حیوانی، میزان بیان ژن PGC-1α بافت چربی و عضلانی که تحریک‌کننده ANGPTL8 است، در نمونه‌های مبتلا به دیابت به‌طور معناداری پایین‌تر از افراد غیر دیابتی است (۱۷). محققین در تلاش‌اند با استفاده از مداخله‌های دیگر بتوانند میزان بیان این ژن و پروتئین‌ها و مولکول‌های پایین‌دست آن را تغییر دهند که استفاده از تمرین و فعالیت بدنی به‌عنوان یک راهکار موردتوجه در این زمینه است. Sutherland و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که ۴ هفته تمرین استقامتی شنا می‌تواند باعث افزایش معناداری در بیان PGC-1α بافت چربی سفید شود (۱۸) درحالی‌که Norheim و همکاران (۲۰۱۴)، پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی در مردان پیش دیابتی، تغییر معناداری در میزان بیان PGC-1α

1. Uncoupling Protein 1
2. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α)
3. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
4. Angiopoietin-like Proteins 8

مشاهده نکردند (۱۹). بااین‌حال تأثیر تمرین بدنی بر هورمون ANGPTL8 در نمونه‌های دیابتی کمتر موردتوجه قرار گرفته است. بر همین اساس هدف این تحقیق ارزیابی تأثیر یک دوره برنامه تمرین استقامتی بر بیان ژنی PGC-1α بافت چربی، غلظت‌های سرمی ANGPTL8 و عملکرد سلول‌های بتا در رت-های مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی بود که در آن تأثیر یک دوره ۴ هفته‌ای تمرین استقامتی بر مقادیر نسبی بیان ژن PGC-1α بافت چربی احشایی، غلظت‌های سرمی ANGPTL8 و عملکرد سلول‌های بتا در رت‌های دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد ۲۴ رت نر ۲ ماهه از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۷۳±۴۵/۷ گرم از دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند. رت‌ها در آزمایشگاه و مطابق با خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورداستفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی و در شرایط چرخه خواب‌وبیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ تا ۶۰ درصد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگه‌داری شدند. پس از دو هفته سازگاری با شرایط محیطی، رت‌ها به-صورت تصادفی و به‌طور مساوی در سه گروه کنترل دیابتی، گروه کنترل سالم و گروه تمرین استقامتی (هر گروه ۸ رت) قرار داده شدند.

القای دیابت: القای دیابت در گروه کنترل دیابتی و گروه تمرین، با تزریق درون صفاقی استروپتوزوتوسین (STZ, Enzo, USA) حل‌شده در محلول بافر سیترات ۰/۱ مولار (به میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) انجام شد (۲۰). پنج روز پس از تزریق با جمع‌آوری نمونه‌های خونی از ناحیه دم؛ غلظت گلوکز با استفاده از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز ارزیابی و غلظت-های بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان نمونه‌های دیابتی در نظر گرفته شدند (۲۱).

برنامه تمرین استقامتی: گروه تمرین به مدت ۴ هفته، پنج روز در هفته و در ساعت ۳ تا ۵ عصر بر روی تردمیل جوندگان به تمرین پرداختند. این برنامه برگرفته از تحقیق Chang و همکاران (۲۰۰۹) و نیکویی و همکاران (۲۰۱۳) بود (۲۲، ۲۳) که پس از تعدیل در ابتدای تحقیق در یک مطالعه پایلوت بر روی ۴ رت مورد استفاده قرار گرفت (جدول ۱).

جدول ۱- برنامه استقامتی مورد استفاده

	سرعت (متر بر ثانیه)	مدت (دقیقه)
آشناسازی	۱۵	۲۰
هفته اول	۲۰	۲۵
هفته دوم	۲۵	۳۰
هفته سوم	۳۰	۳۵
هفته چهارم	۳۰	۳۵

اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی: باهدف از بین بردن اثر حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از اتمام دوره تمرینی، رت‌ها با ترکیبی از زایلازین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و کتامین (۷۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش و نمونه خونی از قلب آن‌ها گرفته و سرم آن جدا شد (سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد). غلظت‌های سرمی ANGPTL8 و انسولین به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تجاری Crystal Day (Bioassay Technology Laboratory) و به ترتیب با حساسیت ۰/۰۹۷ ng/ml و ۰/۰۵ mIU/L طبق دستورالعمل کیت‌ها انجام شد. غلظت‌های سرمی گلوکز نیز به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت پارس آزمون ارزیابی شد.

عملکرد سلول‌های بتا: شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس (HOMA.B) با استفاده از غلظت‌های سرمی انسولین و گلوکز نمونه‌ها و با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۴).

$$HOMA.B = Insulin\ (\mu IU/ml) \times 20 / FBS\ (mmol/ml) - 3.5$$

اندازه‌گیری بیان ژن PGC-1α: از کیت Gene ALL ساخت کشور کره جنوبی و طبق برشور کیت، برای استخراج RNA استفاده شد. برای این منظور از روش هموژنیزه کردن و با استفاده از ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت چربی احشایی استفاده شد. خلوص و غلظت RNA استخراج‌شده توسط دستگاه نانودراپ (NanoDrop spectrophotometer ND- USA) ارزیابی شد. cDNA موردنیاز با استفاده از ۴ میکرولیتر از RNA ساخته‌شده و با کیت cDNA Synthesis kit Yektatajhiz ساخته شد. در مرحله نهایی بیان ژن، انجام Real-time PCR شامل مراحل زیر بود:

۱۰ دقیقه ۹۵ درجه سانتی‌گراد
۱۵ ثانیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد
۳۰ ثانیه در دمای ۵۷ درجه سانتی‌گراد
واکنش از مرحله دوم به بعد، برای ۴۰ سیکل تکرار شد.

ارزیابی تعداد سلول‌های بتا: جهت بررسی نمونه‌ها از روش رنگ‌آمیزی ائوزین- هماتوکسیلین استفاده شد. از هر نمونه در گروه‌های موردمطالعه ۲ لام تهیه و در هریک، جزایر مورد مشاهده توسط میکروسکوپ نوری موردبررسی قرار گرفت و سلول‌های بتا که در مرکز جزایر قرار داشتند به‌دقت شمارش و میانگین تعداد آن‌ها در هر گروه محاسبه گردید. جهت کورسازی یک‌سویه در بررسی بافت‌شناسی، از کدبندی نمونه‌ها استفاده شد.

آنالیز آماری: به‌منظور تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آمار استنباطی تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون توکی و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح آلفای کوچک‌تر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

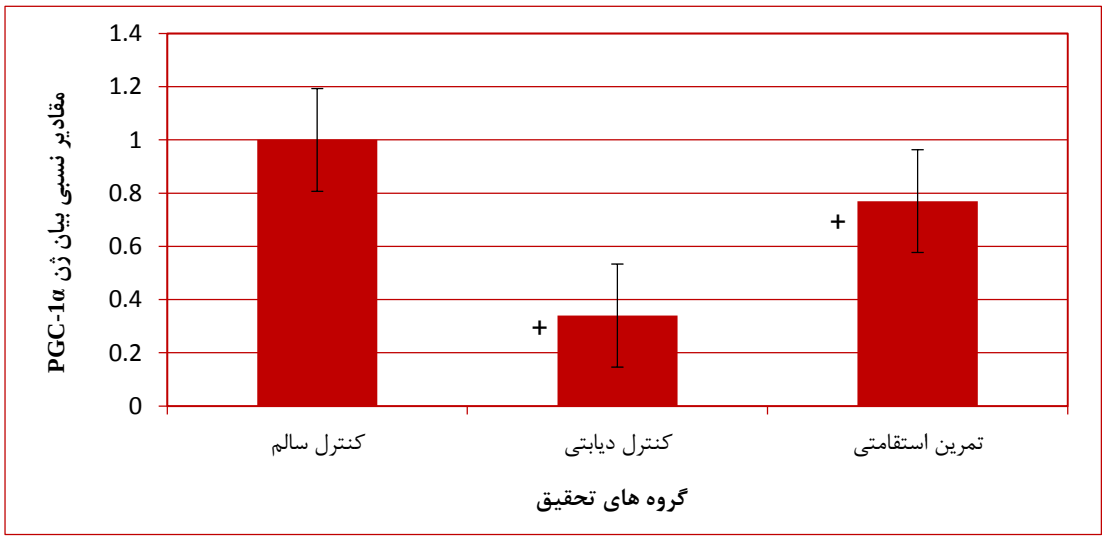
نتایج

غلظت گلوکز خون گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل سالم بود اما در گروه تمرین استقامتی این غلظت در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری کاهش یافت (P=۰/۰۰۱). تفاوت معناداری در غلظت سرمی انسولین گروه‌های تحقیق مشاهده نشد (P=۰/۰۹) (جدول ۲).

نمودار ۱ تغییرات مقادیر نسبی بیان ژن PGC-1α را نشان می‌دهد. نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تغییرات معناداری در میزان بیان PGC-1α بافت چربی گروه‌های تحقیقی مشاهده شد (F=۹۴/۵۰،P=۰/۰۰۱). میزان بیان PGC-1α در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد (P=۰/۰۰۱)، بااین‌حال پس از ۴ هفته

جدول ۲- تغییرات پروفایل قندی گروه‌های تحقیق

متغیر گروه‌ها	گلوکز (mg/dl)	انسولین (mU/l)
کنترل سالم	۱۵۱/۵۰±۱۲/۶۶	۴/۵۴±۱/۵۶
کنترل دیابتی	۳۹۱/۶۰±۲۴/۰۷	۵/۲۸±۱/۵۲
تمرین استقامتی	۱۸۶/۶۷±۸۷/۲۷	۶/۶۲±۱/۲۷



+ معنادار در سطح P≤ ۰/۰۵

نمودار ۱- مقادیر نسبی میزان بیان ژن PGC-1α در گروه‌های موردمطالعه

درمان، میزان بیان ژن PGC-1α در گروه تمرین استقامتی به‌طور معناداری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱).

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه تغییرات معناداری در غلظت هورمون ANGPTL8 گروه‌های تحقیقی به دنبال ۴ هفته درمان نشان داد (F=۸۰/۱۰،P=۰/۰۰۱). غلظت سرمی ANGPTL8 در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معناداری کاهش یافت (P=۰/۰۰۵) بااین‌حال ۴ هفته تمرین استقامتی نتوانست تغییر معناداری را در غلظت سرمی ANGPTL8 ایجاد کند (P=۰/۴۷) (نمودار ۲).

شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس تغییر معناداری را به دنبال ۴ هفته درمان در گروه‌های موردمطالعه نشان داد (F=۴/۵۶ ،P=۰/۰۳). این شاخص در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معناداری پایین‌تر بود (P=۰/۰۴) اما تمرین استقامتی نتوانست تغییر معناداری را در شاخص HOMA.B گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ایجاد کند (P=۰/۰۸) (نمودار ۳).

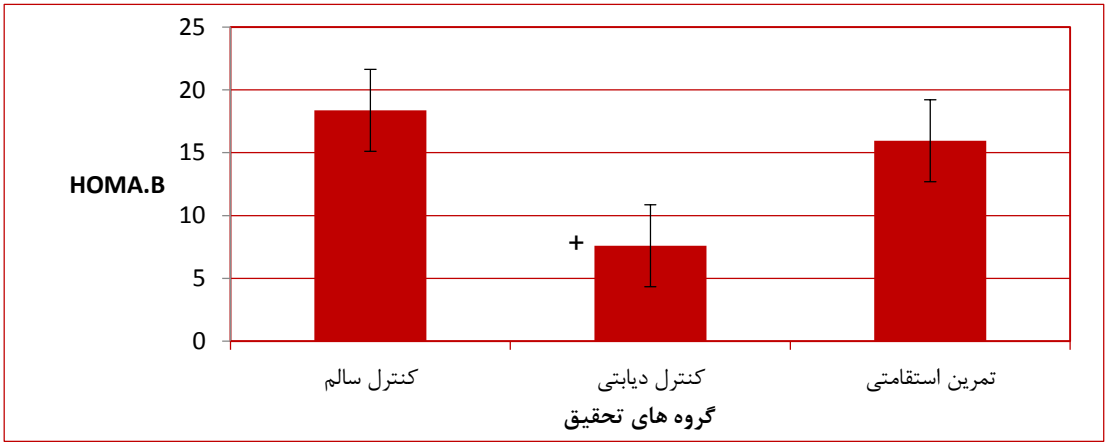
میانگین تعداد سلول‌های بتا در گروه کنترل دیابتی (۱/۷۵±۰/۹) در مقایسه با گروه سالم (۱۲/۵±۱/۷)، به‌طور معناداری کمتر بود (P=۰/۰۰۱) بااین‌حال در گروه تمرین استقامتی (۷/۸±۰/۸) در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، تعداد سلول‌های بتا به‌طور معناداری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱).

همچنین در این تحقیق بین مقادیر نسبی بیان ژن PGC-1α بافت چربی و غلظت سرمی ANGPTL8 (P=۰/۰۰۸، r=-۰/۶۵) و همچنین بین غلظت سرمی ANGPTL8 و عملکرد سلول‌های بتا (P=۰/۰۳، r=-۰/۵۶)، ارتباط مثبت و معناداری مشاهده شد.



+ معنادار در سطح P≤ ۰/۰۵

نمودار ۲- تغییرات غلظت سرمی ANGPTL8



+ معنادار در سطح P≤ ۰/۰۵

نمودار ۳- عملکرد سلول‌های بتا در گروه‌های تحقیق

بحث و نتیجه‌گیری

در این تحقیق میزان بیان ژن PGC-1α در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه نمونه‌های سالم به‌طور معناداری کاهش یافت. تحقیقات نشان می‌دهد که میزان بیان ژن PGC-1α در شرایط دیابت تا بیش از ۵۰ درصد کاهش می‌یابد (۲۵). هایپرگلیسمی بیماران دیابت نوع ۲ نیز تا حدود زیادی به کاهش بیان ژن PGC-1α در این بیماران نسبت داده می‌شود (۲۶) که در تحقیق حاضر نیز گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معناداری دارای سطوح گلوکز خونی بالاتری بود. مسیرهای مختلفی در این کاهش بیان ژن گزارش شده است. تغییر در فعالیت و محتوای PGC-1α در نمونه‌های دیابتی می‌تواند به دلیل پلی‌مورفیسم‌های آن به‌خصوص rs2970847 و ژنوتیپ جهش‌یافته GA و AA آن باشد (۲۷). تحقیقات همچنین نشان می‌دهد که کاهش فعالیت پروتئین CREB که در سلول‌های بافت چربی نیز بیان می‌شود (۲۸) می‌تواند نقش مهمی در کاهش بیان ژن PGC-1α داشته باشد. مسیر دیگری که در تنظیم بیان ژن PGC-1α نقش دارد، کلسی نورین وابسته به کلسیم است. درواقع NFATc و MEF2 به‌عنوان دو مسیر پایین‌دست کلسی نورین می‌باشند که در افزایش رونویسی ژن‌های درگیر در بیان PGC-1α نقش دارند (۲۹). در تحقیق حاضر مسیرهای درگیر در کاهش بیان PGC-1α نمونه‌های کنترل دیابتی بررسی نشده است بااین‌حال آنچه مسلّم است تحقیقات نشان می‌دهد در نمونه‌های دیابتی، میزان بیان این ژن کاهش‌یافته که این می‌تواند تأثیرات منفی را بر مسیرهای پایین‌دست این ژن در نمونه‌های دیابتی ایجاد کند.

در پژوهش حاضر به دنبال اجرای ۴ هفته تمرین استقامتی، میزان بیان ژن PGC-1α در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری افزایش یافت. تحقیقات نشان می‌دهد که تمرین و فعالیت بدنی به‌عنوان محرکی قوی در بیان ژن PGC-1α و به دنبال آن تحریک بیان مسیرهای پایین‌دست تأثیرگذار بر بسیاری از بافت‌ها ازجمله بافت عضلانی و بافت چربی است. Sutherland و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که ۴ هفته تمرین استقامتی شنا می‌تواند باعث افزایش معناداری در بیان PGC-1α بافت چربی سفید شود (۱۸). Xu و همکاران (۲۰۱۱) نیز نشان دادند ۸ هفته تمرین استقامتی تغییرات معناداری را در ژن‌های تغییردهنده فنوتیپ بافت چربی سفید احشایی به چربی قهوه‌ای رت‌ها ایجاد می‌کند (۳۰). Boostrom و همکاران (۲۰۱۲) نیز افزایش معنادار بیان ژن PGC-1α را به دنبال ۳ هفته تمرین گزارش دادند (۷). به‌هرحال این یافته‌ها حاکی از آن است که تمرین و فعالیت بدنی می‌تواند به‌عنوان محرکی تأثیرگذار در تغییرات فنوتیپ بافت چربی سفید باشد هرچند این تأثیرات در بافت‌های مختلف بافت چربی سفید متفاوت است به‌گونه‌ای که در تحقیقات قبلی این محرک در بافت چربی سفید زیرپوستی پاسخ‌دهی نسبتاً قوی (۷)، در بافت چربی سفید خلف صفاق پاسخ‌دهی متوسط و در بافت چربی احشایی پاسخ‌دهی کمتری (۲۹) را نشان داده است. این اثرات مفید ناشی از افزایش بیان PGC-1α ممکن است در بافت‌های مختلف ازجمله بافت چربی نیز اتفاق افتاده و از این طریق بتواند با تحریک بیان مسیرهای پایین‌دست خود، گرمازایی در بافت چربی قهوه‌ای را تحریک کند (۸). تحقیقات نشان می‌دهد که میزان بیان PGC-1α به دنبال تمرین افزایش‌یافته اما ۴ ساعت بعدازآن به سطوح کنترل می‌رسد (۱۸)، بر همین اساس با توجه به این‌که در پژوهش حاضر بافت چربی بعدازاین زمان جهت ارزیابی‌های موردنظر برداشته شد، درنتیجه می‌توان میزان بیان ژن PGC-1α را به اثر تمرین نسبت داد نه تأثیر آخرین جلسه تمرینی.

مکانیسم‌های مختلفی در ارتباط با تأثیر تمرین و فعالیت بدنی بر بیان ژن PGC-1α و تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید گزارش شده است. افزایش سطوح کاتکولامین‌ها ازجمله آدرنالین به‌عنوان یک مکانیسم قوی در این مورد گزارش شده است (۱۸). تحقیقات نشان می‌دهد که تمرینات استقامتی با استفاده از مسیرهای وابسته به کلسیم و فسفات، آنزیم‌های کیناز وابسته به آدنوزین منوفسفات و کالمودولین را فعال و درنتیجه منجر به فعال‌سازی PGC-1α می‌شود. فعالیت بدنی به‌ویژه تمرینات هوازی باعث کاهش شارژ انرژی درون‌سلولی و به دنبال آن فعال‌سازی AMPK و وارد شدن PGC-1α درون‌هسته جهت تأثیر برافزایش بیان ژن‌های درگیر در بیوژنز میتوکندری و حتی بیان ژن PGC-1α می‌شود (۲۹). نقش مسیرهای درگیر در فعال‌سازی ژن PGC-1α بافت چربی در این تحقیق نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

در پژوهش حاضر غلظت سرمی ANGPTL8 در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی تغییر معناداری نداشت. به علت محدود بودن بررسی‌های مرتبط با فعالیت بدنی و ANGPTL8 و عدم دسترسی به تحقیق مشابه بر روی نمونه‌های دیابتی امکان مقایسه وجود نداشت بااین‌حال در تحقیق

Abu-Farha و همکاران (۲۰۱۶) سطوح ANGPTL8 نمونه‌های چاق به دنبال تمرین و فعالیت بدنی، کاهش پیدا کرد (۳۱). خسروی و همکاران (۱۳۹۵) افزایش سطوح ANGPTL8 را به دنبال فعالیت تمرینی حاد کوتاه‌مدت در مردان سالم تمرین کرده گزارش دادند که بیشترین میزان این افزایش در فاصله ۱۵ دقیقه بعد از تمرین بود (۳۲). سطوح ANGPTL8 می‌تواند تحت تأثیر سطوح انسولین تعیین شود. انسولین می‌تواند با فعال کردن مسیر PI3K/Akt ترشح ANGPTL8 را تحریک کند (۳۳). در تحقیق حاضر میزان افزایش سطوح انسولین در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی معنادار نبود و به نظر می‌رسد نتوانسته است با تحرکی این مسیر باعث افزایش معنادار سطوح ANGPTL8 گردد. Li و همکاران (۲۰۱۶) هم عنوان می‌کنند که بیان ANGPTL8 با کاهش سطوح انسولین در نمونه‌های دیابتی نوع ۱ و ۲ لاغر کاهش می‌یابد (۳۴). شدت و مدت دوره برنامه تمرینی نیز می‌تواند یکی از عوامل احتمالی معنادار نبودن تأثیر تمرین بر سطوح ANGPTL8 باشد. از طرفی تحقیقات اخیر نشان داده است که تحت تأثیر ورزش و فعالیت بدنی، افزایش بیان PGC-1α و به دنبال آن تحریک پروتئین‌های پایین‌دست ازجمله آیریزین می‌تواند باعث کاهش وزن و افزایش سطوح ANGPTL8 شود (۳۵). Wang و همکاران (۲۰۱۶) در تحقیق خود نشان دادند که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، سطوح در گردش ANGPTL8 به‌طور معناداری بالا می‌رود درحالی‌که سطوح آیریزین به‌طور معناداری کاهش می‌یابد که این می‌تواند نشان‌دهنده کاهش بیان PGC-1α باشد (۱۲). در تحقیق حاضر میزان بیان ژن PGC-1α در گروه تمرین استقامتی افزایش پیدا کرد که این متناسب با افزایش سطوح ANGPTL8 این نمونه‌ها بود، همچنین ارتباط معناداری بین مقادیر نسبی بیان ژن PGC-1α بافت چربی و سطوح سرمی ANGPTL8 مشاهده شد که می‌تواند حاکی از تأثیرگذاری این ژن در سطوح هورمون ANGPTL8 در نمونه‌های این تحقیق باشد. Loeffelholz و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که میزان بیان ANGPTL8 در بافت چربی احشایی بالاتر از بافت چربی زیرپوستی است (۳۶)، ازآنجایی‌که در این تحقیق نیز بیان ژن PGC-1α در بافت چربی احشایی بررسی شد، به نظر می‌رسد شاید این ژن توانسته است در تحریک ترشح بتاتروفین که از بافت چربی نیز ترشح می‌شود مؤثر باشد. بااین‌حال آنچه مشخص است این میزان بیان ژن نتوانسته است با تحریک مسیرهای پایین‌دست باعث افزایش معنادار سطوح ANGPTL8 گردد. ازآنجایی‌که شدت برنامه تمرینی عامل مهمی در بیان ژن PGC-1α است، شاید شدت برنامه تمرینی مورد استفاده در این تحقیق عامل معنادار نبودن سطوح ANGPTL8 باشد.

در تحقیق حاضر، تعداد سلول‌های بتا در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری افزایش یافت بااین‌وجود شاخص عملکرد سلول‌های بتا تغییر معناداری نداشت که نشان‌دهنده افزایش غیرقابل توجه عملکرد سلول‌های بتا تحت تأثیر تمرین مورد استفاده است. در تحقیق ایزدی و همکاران (۱۳۹۳) یک دوره برنامه تمرین هوازی ۳ ماهه توانست عملکرد سلول‌های بتا را در مردان چاق به‌طور معناداری افزایش دهد (۳۷). Bloem و همکاران (۲۰۰۸) نیز افزایش معنادار عملکرد سلول‌های بتا به دنبال ۷ جلسه تمرین هوازی در مردان مسن گزارش دادند (۳۸). زمان شروع درمان‌های غیر دارویی از قبیل تمرین و فعالیت بدنی، درروند درمانی دیابت از طریق تأثیر بر مورفولوژی بافت پانکراس تأثیرگذار است چراکه با پیشرفت روند بیماری، کاهش توده و عملکرد سلول‌های بتا کاهش بیشتری پیدا می‌کند. به عبارتی تحقیقات نشان می‌دهد که باگذشت زمان بیماری، عملکرد سلول‌های بتا در نمونه‌های دیابتی دارای سطوح انسولین پایین (ناشی از کاهش سلول‌های بتا)، پاسخ مناسبی به تمرین و فعالیت بدنی نمی‌دهد (۳۹). هرچند در تحقیق حاضر نمونه‌ها دارای طول دوره دیابتی کوتاهی بودند اما اینکه عملکرد سلول‌های بتا نتوانست تحت تأثیر برنامه درمانی قرار گیرد را شاید بتوان به تخریب گسترده سلول‌های بتا ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین نسبت داد. بااین‌حال ازآنجایی‌که برخی مطالعات نقش اختلال در عملکرد سلول‌های بتا را عامل ثانویه پاتوژنز در بیماری دیابت عنوان کرده‌اند (۴۰)، معنادار نبودن تغییرات شاخص HOMA.B علیرغم افزایش معنادار تعداد سلول‌های بتا می‌تواند تا حدودی قابل‌پذیرش باشد.

در پژوهش حاضر علیرغم اینکه سطوح ANGPTL8 که در بازتولید سلول‌های بتا نقش دارد در گروه تمرین استقامتی معنادار نبود، اما تعداد سلول‌های بتا افزایش معناداری داشت. در تحقیق Traisaeng و همکاران (۲۰۱۴) نیز بدون ارزیابی سطوح ANGPTL8 نمونه‌ها، ۶ هفته تمرین استقامتی با افزایش اندازه جزایر رت‌های دیابتی همراه بود (۱۸). فتاحی و خشکفا (۱۳۹۴) افزایش تعداد و قطر جزایر لانگرهانس را با استفاده از تمرین و عصاره مریم‌گلی در رت‌های مسموم شده با دیازینون که اثرات

تخریبی بر بافت پانکراس دارد گزارش دادند (۴۱). بااین‌حال Rawal و همکاران (۲۰۱۳) تغییری در تعداد و اندازه جزایر به دنبال تمرین استقامتی مشاهده نکردند (۳۹). به‌هرحال با توجه به این‌که در گروه تمرین استقامتی سطوح ANGPTL8 افزایش پیدا کرده و ازآنجایی‌که بین سطوح سرمی ANGPTL8 و عملکرد سلول‌های بتا رابطه مثبت و معناداری مشاهده شد، به نظر می‌رسد همین میزان افزایش بتواند در بازتولید سلول‌های بتا نقش داشته باشد. هرچند نقش ANGPTL8 در تکثیر سلول-های بتا در تحقیق Gusarova همکاران (۲۰۱۴) که نشان دادند حذف ANGPTL8 تأثیری بر تکثیر این سلول‌ها ندارد (۴۲) به چالش کشیده شد. Cox و همکاران (۲۰۱۵) نیز عدم تکثیر سلول‌های بتا را باوجود بیش بیانی ANGPTL8 گزارش دادند (۱۴). ازآنجایی‌که تمرین توده سلول‌های بتا را به شیوه هایپرپلازی و کاهش مرگ سلولی افزایش می‌دهد (۴۳). بر همین اساس افزایش تعداد سلول‌های بتا را می‌توان بدون در نظر گرفتن ANGPTL8 توجیه کرد.

درمجموع نتایج این تحقیق نشان داد که چهار هفته تمرین استقامتی افزایش معناداری در مقادیر نسبی بیان ژن PGC-1α بافت چربی ایجاد کرد بااین‌حال این میزان بیان ژن نتوانست افزایش معناداری در سطوح سرمی ANGPTL8 که تحت تأثیر مسیرهای مولکولی پایین‌دست این ژن تحریک می‌شود ایجاد کند. تمرین استقامتی هرچند نتوانست عملکرد سلول‌های بتا را تغییر معناداری دهد اما تعداد سلول‌های بتا را به‌طور معناداری افزایش داد. با توجه به نتایج این تحقیق، نمی‌توان به‌طور دقیق افزایش تعداد سلول‌های بتا را به افزایش غیر معنادار سطوح ANGPTL8 نسبت داد. مکانیسم‌های متأثر از تمرین استقامتی بدون در نظر گرفتن سطوح ANGPTL8 می‌توانند در این افزایش نقش داشته باشند. انجام تحقیقات بیشتر و استفاده از برنامه تمرینی با شدت و مدت متفاوت در کنار مداخله‌های درمانی دیگر می‌تواند به روشن شدن ابهامات موجود کمک کند. به‌هرحال تحقیق حاضر دارای این نقطه قوت بود که محقق به پژوهشی با عنوان تأثیر برنامه تمرینی بر روی هورمون ANGPTL8 نمونه‌های دیابتی دست پیدا نکرد که در این تحقیق به این مهم پرداخته شد. عدم اندازه‌گیری تغییرات پروتئین PGC-1α به‌عنوان یکی از نقاط ضعف و محدودیت‌های تحقیق است زیرا افزایش میزان بیان ژن PGC-1α نمی‌تواند به‌طور قطعی بیان‌گر محتوای پروتئینی PGC-1α باشد. در تحقیقات بعدی استفاده از تعداد نمونه بیشتر و ارزیابی مقادیر نسبی بیان ژن و همچنین محتوای پروتئینی هر دو متغیر PGC-1α و ANGPTL8 بافت چربی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق که برگرفته از رساله دکترا مصوب دانشگاه شیراز با کد ۲۴۲۶۲۲۱ است در آزمایشگاه و حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شده است. از تمامی کارشناسان و مسئولین این مرکز تشکر و سپاسگزاری به عمل می‌آید.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Ashcroft FM, Rorsman, P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. Cell, 2012; 148: 1160–1171.
2. Rhodes CJ, White MF, Leahy JL. Kahn SE. Direct autocrine action of insulin on beta-cells: does it make physiological sense? Diabetes, 2013; 62 (7), 2157–2163.
3. Skog O, Korsgren S, Melhus A, Korsgren O. Revisiting the notion of type 1 diabetes being a T-cell-mediated autoimmune disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013; 20 (2), 118–123.
4. Greenberg AS,Mc Daniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and β-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest, 2002; 32 (Suppl 3), 24-34.
5. Bahrami H, Sadatsafavi M, Pourshams A, Kamangar F, Nouraei M, Semnani S, et al. Obesity and hypertension in an Iranian cohort study; Iranian women experience higher rates of obesity and hypertension than American women. BMC Public Health, 2006; 6, 158- 168.

6. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. Nature, 2008; 454(7203), 463-9.
7. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski M, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature, 2012; 481 (7382), 463-8.
8. Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. PNAS, 2016; 113(52), 20405-10.
9. Moreno-Navarrete J, M Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. J Clin Endocrin Metab, 2013; 98(4), 769-78.
10. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation, Cell 2013; 153, 747-758.
11. Lickert H. Betatrophin Fuels b Cell Proliferation: First Step toward Regenerative Therapy? Cell Metab, 2013; 18, 5-6.
12. Wang Y, Zhang D, Jiang ZY, Lu XQ, Zhang X, Yu YJ, et al. Positive Association Between Betatrophin and Diabetic Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes Patients. Horm Metab Res, 2016; 48, 169–173.
.13. Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Silva C, et al. Circulating Betatrophin Concentrations Are Decreased in Human Obesity and Type 2 Diabetes. J Clin Endo Metab, 2014, 99, DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1568.
14. Cox AR, Lam CJ, Bonnyman CW, Chavez J, Rios J, Kushner JA. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8)/betatrophin overexpression does not increase beta cell proliferation in mice. Diabetologia, 2015; 58, 1523- 1531.
15. Ghaasemi H, Tavilani H, Khodadadi I, Saidijam M, Karimi j. Circulating Betatrophin Levels Are Associated with the Lipid Profile in Type 2 Diabetes. CMJ, 2015; 51, 115, 119.
16. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38–PGC-1α–irisin–betatrophin axis. Adipocyte, 2014; 3:1, 67-68.
17. Zhang R, Abou-Samra AB. Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator. Biochem Biophys Res Commun, 2013; 432(3), 401-5.
18. Sutherland LN, Bomhof MR, Capozzi LC, Basaraba SAU, Wright DC. Exercise and adrenaline increase PGC-1α mRNA expression in rat adipose tissue. J Physiol, 2009; 587, 1607–1617.
19. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. Drevon, C. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1α, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. FEBS Journal, 2014; 281(3), 739-49.
20. Traisaeng S, Sanguanrungsirikul S, Keelawat, S, Somboonwong S. Effect of Moderate Exercise Training on Diabetic Status and Pancreatic Insulin Content in Diabetic Rats. J Physiol Biomed Sci. 2014; 27(1): 26-31.
21. Sharma AK, Srinivasan BP. Triple verses glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats. Eur J Pharm Sci, 2009; 38: 433-444.
22. Chang H, Park Y, Suk MH, Lee H-J, Kang H-J, Cjoi K-M, Song W. Comparison of lactate threshold, glucose, and insulin levels between OLETF and LETO rats after all-out exercise. J Sport Sci Med 2009; 8: 381-387.
23. Nikooie R, Rajabi H, Gharakhanlu R, Atabi F, Omidfar K, Aveseh M, et al. Exercise-induced changes of MCTI in cardiac and skeletal muscles of diabetic rats induced by high-fat diet and STZ. J Physiol Biochem 2013; 69 (4), 865-877.
24. Akbarzadeh S, Bazzi P, Daneshi A, Bargahi A. Anti-diabetic effect of Otostegia persica extract on diabetic rats. J Med PlantS Res, 2012; 6: 3176-3180.
25. Barroso I, Luan J, Sandhu MS, Franks PW, Crowley V, Schafer A, et al. Meta-analysis of the Gly482Ser variant in PPARGC1A in type 2 diabetes and related phenotypes. Diabetologia, 2006; 49 (3):501-505.
26. Wang X, Hu Z, Hu J, Du JW, Mitch E. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling, Endocrinology, 2006; 147 (9), 4160–4168.
27. Bakhtiari S, Babakhani A, Maleki M, Zaherati M, Davoodian E, Seyeh Miri K et al. The relationship between rs2970847 polymorphism of PGC-1α gene and susceptibility to type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Res Med, 2013; 36 (5):104-110. [Article in Persian]
28. Qi L, Saberi M, Zmuda E, Wang Y, Altarejos J, Zhang X, et al. Adipocyte CREB Promotes Insulin Resistance in Obesity. Cell Metab, 2009; 9(3): 277- 286.
29. Roberts-Wilson T, Reddy RN, Bailey JL, Zhang B, Ordas R, Gooch J L, et al. Calcineurin signaling and PGC-1α expression are suppressed during muscle atrophy due to diabetes. BBA Molecular Cell Research, 2010; 1803, 960–967.
30. Xu X, Ying Z, Cai M, Xu Z, Li Y, Jiang SY, et al. Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. Am J Physiol, 2011; 300(5), 1115-25.
31. Abu-Farha M, Sriaman D, Cherian P, Alkhairi I, Elkum N, Behbeani K, et al. Circulating ANGPTL8/Betatrophin Is Increased in Obesity and Reduced after Exercise Training. Plod Oon 2016; doi.org/10.1371.
32. Khosravi A, Fathi R, Bagherslimi M, Rasouli A. The response of serum Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) levels to acute exercise in physically active young men. Metab Exer, 2016, 2: 89- 104. [Article in Persian]

33. Lu P, Chen X, Zhang Z, Zhang J, Yang Y, Liu Z, et al. Insulin upregulates betatrophin expression via PI3K/Akt pathway. Sci Rep 2017; 7: 5594.
34. Li E, Nakata M, Shinozaki A, Yang Y, Zhang B, Yada T. Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice. Endocr J, 2016; 63: 611- 619.
35. Zhang Y, Li R, Meng Y. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERKMAP kinase signaling. Diabetes, 2014; 63, 514–525.
36. Loeffelholz C, Pfeigger AF. Lock, JF, Lieske S, Docke, S, Murahovschi, V, et al. ANGPTL8 (Betatrophin) is Expressed in Visceral Adipose Tissue and Relates to Human Hepatic Steatosis in Two Independent Clinical Collectives, Horm Metab Res, 2017; 49(5), 343-349.
37. Eizadi M, Sokhangouei Y, Eghdam A, Banaeifar A. Effect of aerobic exercise on Pancreas Beta-cells function in adult obese males. J Birjand Univ Med Sci, 2014; 21 (2):203-210. [Article in Persian]
38. Bloem CJ, Chang AM. Short-Term Exercise Improves B- Cell Function and Insulin Resistance in Older People with Impaired Glucose Tolerance. J Clin Endocrin Metab, 2008; 93(2), 387-92.
39. Rawal S, Huang HH, Novikova L, Effect of exercise on pancreatic islet in Zucker diabetic fatty rats. J Diabet Metab, 2013; Suppl 10, 1-7.
40. Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. Differences in insulin sensitivity, pancreatic beta cell function and circulating adiponectin across glucose tolerance status in Thai obese and non-obese women. Endocrine. 2008, 33(1), 84-9.
41. Fatahi E, Khoshkafa A. Investigation of the effects of optional exercise and salvia officinalis extracts on pancreatic tissue injuries in rats poisoned by diazinon. J Babol Univ Med Sci, 2015; 17(8): 48- 54. [Article in Persian]
42. Gusarova V, Alexa CA, Na E, Stevis PE, Xin Y, Bonner-Weir S, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. Cell, 2015; 159, 691–696.
43. Park S, Hong SM, Lee JE, Sung SR. Exercise improves glucose homeostasis that has been impaired by a high-fat diet by potentiating pancreatic beta-cell function and mass through IRS2 in diabetic rats. J Appl Physiol, 2007; 103(5), 1764-71.

Oiginal Article

The Effects of a 4-week Endurance Training on PGC-1α Expression in Adipose Tissue, ANGPTL8 Serum Concentrations and Beta Cells Function of STZ Diabetic Rats

Sadeghipour HR [1], Salesi M[3], Rabiezade A[1]

1. Department of Physical Education, Persian Gulf University, Bushehr, Iran
2. Faculty of Psychology and Education, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 24 Feb 2018 Accepted: 12 Jun 2018

Abstract

Background & Objective: Angiopoietin-like Proteins 8 (ANGPTL8) which is secreted from adipose tissue due to downstream PGC-1α pathways, is the main factor for regeneration of beta cell. The aim of this study was to investigate the effect of a 4-week endurance training program on PGC-1α expression in adipose tissue, ANGPTL8 serum concentration and beta cell function (HOMA.B) in diabetic rats.

Materials & Methods: Male Wistar rats (N=24) were divided into 3 groups including healthy control (HC), diabetic control (DC) and endurance training (ET). After induction of diabetes with STZ, training groups performed 4 weeks of endurance training and real-time polymerase chain reaction (Real-Time PCR) method used for the relative expression of PGC-1α in visceral adipose tissue, the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for measuring serum ANGPTL8 levels. Also beta cell number was counted with pancreases hematoxylin-eosin evaluation. Results were analyzed using ANOVA.

Results: The relative expression of mRNA PGC-1α was significantly increased in ET (P=0.001). Although ANGPTL8 levels increased in ET group, this change wasn't significant (P=0.47). HOMA.B didn't indicate any significant change in ET (P=.0.08) but the number of beta cells in this group significantly increased (P=0.001). There was a positive correlation between relative mRNA PGC-1α and ANGPTL8 levels.

Conclusion: Despite the positive and significant correlation between relative expression of mRNA PGC-1α and ANGPTL8, this increase wasn't significant, but this could increases the number of beta cell in endurance training group. Further studies with different training programs are recommended.

Keywords: Endurance Training, Beta Cells proliferation, PGC-1α, ANGPTL8

***Corresponding Author: : Salesi Mohsen,** Faculty of Psychology and Education, Shiraz University, Shiraz, Iran
E-mail: mhsnsls@gmail. com
https://orcid.org/0000-0002-6829-8611