Journal of Animal Biology, Autumn 2024; 17(1): 239-250

Research Article

Improvement of glycemic profile following resistance training in diabetic rats with emphasis on lipocalin 2 expression

Mohammad Pakray, Shahram Soheily *

Department of Physical Education and Sport Sciences, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
*Corresponding author: sohaily52shahram@gmail.com

Received: 1 May 2024 Accepted: 6 August 2024

DOI: 10.60833/ascij.2024.1196423

Abstract

Lipocalin-2 has been introduced as one of the most important inflammatory mediators related to obesity and effective in glucose homeostasis. The purpose of this study was to determine the effect of resistance training on lipocalin 2 gene expression in subcutaneous adipose tissue as well as glycemic profile in obese diabetic rats. 14 male Wistar rats were divided into control and resistance training groups after induction of type 2 diabetes by high-fat diet and STZ injection. Resistance exercises were performed for 6 weeks, 5 sessions per week, in the form of climbing a step ladder by the rats of the resistance group. 48 hours after the last training session, all rats were dissected. Lipocalin 2 gene expression, glucose, glycosylated hemoglobin and insulin resistance were measured and compared between two groups by independent t-test. Compared to the control group, resistance training resulted in a significant decrease in glucose (P = 0.001), glycosylated hemoglobin (P = 0.016), insulin resistance (P = 0.001) and lipocalin 2 gene expression in subcutaneous fat tissue (P = 0.003) and as well as a significant increase in serum insulin (P = 0.042). Based on these findings, the improvement of the glycemic profile in the studied rats may be attributed to the decrease in the expression of lipocalin-2 and insulin resistance following resistance training. Further studies are needed to better understand the mechanisms responsible for these changes.

Keywords: Resistance training, Lipocalin-2 gene expression, Insulin resistance, Glycemic profile, Type 2 diabetes.

زیست‌شناسی جانوری، سال هفدهم، شماره اول، پاییز ۱۴۰۳، صفحات ۲۵۰-۲۳۹

مقاله پژوهشی

بهبود نیمرخ گلیسیمیک متعاقب تمرینات مقاومتی در رت‌های دیابتی با تاکید بر بیان لیپوکالین-۲

محمد پارک‌رای، شهرام سهیلی*

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهرقدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: sohaily52shahram@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۶

DOI: 10.60833/ascij.2024.1196423

چکیده

لیپوکالین-۲ از مهمترین میانجی‌های التهابی مرتبط با چاقی و موثر در هموستاز گلوکز معرفی شده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیرپوستی همچنین نیمرخ گلیسیمیک در رت‌های چاق دیابتی بود. ۱۴ سر رت نر ویستار پس از القای دیابت نوع ۲ توسط رژیم غذایی پرچرب و تزریق STZ به گروه‌های کنترل و تمرین مقاومتی تقسیم شدند. تمرینات مقاومتی به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب بالا رفتن از نردبان پله‌ای توسط رت‌های گروه مقاومتی انجام گرفت. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، همه رت‌ها تشریح شدند. بیان لیپوکالین-۲، گلوکز، هموگلوبین گلیکوزیله و مقاومت انسولین اندازه‌گیری شدند و توسط آزمون تی مستقل بین دو گروه مقایسه شدند. در مقایسه با گروه کنترل، تمرینات مقاومتی به کاهش معنی‌دار گلوکز (p = ۰/۰۰۱)، هموگلوبین گلیکوزیله (p = ۰/۰۱۶)، مقاومت انسولین (p = ۰/۰۰۱) و بیان لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیرپوستی (p = ۰/۰۰۳) همچنین افزایش معنی‌دار انسولین سرم (p = ۰/۰۴۲) منجر شد. با استناد به این یافته‌ها، بهبود نیمرخ گلیسیمیک در رت‌های مورد مطالعه را شاید بتوان به کاهش بیان لیپوکالین-۲ و کاهش مقاومت انسولین متعاقب تمرینات مقاومتی نسبت داد. درک و آگاهی بیشتر از مکانیسم‌های عهده دار این تغییرات نیازمند مطالعات بیشتر است.

کلمات کلیدی: تمرین مقاومتی، بیان لیپوکالین ۲، مقاومت انسولین، نیمرخ گلیسیمیک، دیابت نوع ۲.

مقدمه

بافت چربی سفید نقش مهمی در ایجاد التهاب و کاهش عملکرد سیستم ایمنی بویژه در شرایط چاقی بازی می‌کند (۸). طوریکه افزایش سطوح بافت چربی سفید یا چربی‌های زیرپوستی با افزایش التهاب در افراد چاق سالم یا بیمار همراه است. افزایش شیوع بافت چربی و ریسک فاکتورهای وابسته به چاقی دارای ارتباط نزدیکی با افزایش شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ است (۱۰). محققان به یقین رسیده‌اند که چاقی و بیماری‌های وابسته به چاقی در نتیجه فعل و انفعالات پیچیده بین فاکتورهای هورمونی، ژنتیکی و محیطی عمل‌کننده روی متابولیسم چربی و گلوکز نظیر نقص در عملکرد انسولین کبدی و عضلانی، ترشح انسولین، متابولیسم بافت چربی، لیپولیز کل بدن و احتمالا نقص‌های متابولیکی در سایر ارگان‌های بدن حاصل می شود(۲). بین آنها، اخیرا بویژه در دهه اخیر نقش فاکتورهای ژنتیکی در عملکرد انسولین در بافت‌های هدف اهمیت ویژه‌ای پیدا نموده است. بطوریکه مولفه‌های

ژنتیکی نظیر FOXO1، PPARy و FTO هموستاز انرژی و متابولیسم گلوکز و چربی را در بافت‌های هدف نظیر عضلات اسکلتی و بافت چربی متاثر می‌کنند بطوریکه ارتباط بین سطوح پروتئین و بیان آنها با سطوح چاقی، نیمرخ چربی و مقاومت انسولین بارها گزارش شده است (۱۶، ۳۰). در این میان، لیپوکالین-۲ نیز به عنوان یکی از مارکرهای مهم مرتبط با چاقی و موثر در هموستاز گلوکز معرفی شده است (۷). لیپوکالین-۲ آدیپوکینی تازه شناخته شده است که عمدتا از آدیپوسیت‌ها ترشح می‌شود(۱۵). ترشح آن متعاقب تبدیل پری‌آدیپوسیت‌ها به آدیپوسیت‌های بالغ افزایش می‌یابد و توسط برخی میانجی‌های التهابی نظیر IL-1B و لیپوساکاریدها القاء می‌گردد (۵). این آدیپوکین یا سایتوکین التهابی مترشحه از بافت چربی توسط عامل رونویسی NF-kB از طریق پیوند به جایگاه اتصالی در پروموتور آن بیان می‌شود (۲۶). مطالعات بالینی افزایش بیان آن در بافت چربی انسان‌ها یا مدل‌های حیوانی چاق یا بیماری‌های وابسته به چاقی را بارها گزارش نموده‌اند (۳۱) که البته توسط برخی داروهای افزاینده حساسیت انسولین برگشت‌پذیر است (۳۳). افزایش توده چربی بدن مسئول افزایش سطوح این میانجی التهابی در افراد چاق یا بیماری‌های وابسته به چاقی است (۳۳). جدا از این، سطوح بالاتر آن همچنین ریشه در اختلال برخی میانجی‌های التهابی است. برای مثال، افزایش سطوح IL-1B در حضور چاقی از محرک‌های اصلی ترشح لیپوکالین-۲ بویژه در افراد مقاوم به انسولین معرفی شده است (۱۴). از این رو، تصور می‌شود که کاهش سطوح پروتئین یا بیان آن در بافت چربی با بهبود حساسیت انسولین و دیگر مولفه‌های متابولیکی وابسته به چاقی همراه باشد. در این زمینه، برخی مطالعات اشاره نموده اند که کاهش وزن ناشی از تمرینات ورزشی با شدت متوسط در زنان چاق با تغییر معنی‌داری در سطوح سرمی لیپوکالین-۲ همرا نمی‌باشد (۴). با این وجود، کاهش مقادیر سرمی آن در پاسخ به متدهای تمرینی مختلف توسط برخی محققان گزارش شده است (۲۲، ۲۳). محمدی و همکاران نیز کاهش لیپوکالین-۲ در پاسخ به تمرینات مقاومتی در مردان چاق یا دارای اضافه وزن گزارش نموده‌اند (۲۳). با این حال، مهربانی و همکاران (۲۰۱۴) عدم تغییر این سایتوکین التهابی را متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت پایین گزارش نموده‌اند (۲۱). در مطالعه چوی و همکاران (۲۰۰۹)، سطوح لیپوکالین-۲ در زنان چاق متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط دستخوش تغییر معنی‌داری نشد (۴). این در حالی است که مطالعات بالینی به بهبود عملکرد انسولین در پاسخ به سطوح پایین‌تر لیپوکالین-۲ اشاره نموده‌اند (۳۱). مرور شواهد از یک سو به تناقض در یافته‌ها در خصوص پاسخ سطوح سیستمیک لیپوکالین-۲ به تمرینات ورزشی اشاره دارند و از سوی دیگر به عدم مطالعات کافی در خصوص تاثیر متدهای تمرینی بر سطوح پروتئین یا بیان لیپوکالین-۲ در بافت هدف انسولین نظیر بافت چربی اشاره دارد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان لیپوکالین۲ در بافت چربی زیرپوستی همچنین سطوح گلوکز و مقاومت انسولین در رت‌های چاق دیابتی انجام می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، ۱۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ده هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۰±۲۲۰ گرم که از انستیتو پاستور تهران تهیه و توسط رژیم غذایی پرچرب و تزریق STZ دیابتی نوع ۲ شدند. حیوانات در محیطی با میانگین دمای ۳±۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد و چرخه روشنایی

تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس های مخصوص و از جنس پلی کربنات نگهداری شدند.

القای دیابت نوع ۲: برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پر چرب برای مدت ٦ هفته و سپس تزریق درون صفاقی محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با pH = ٤/٥ با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد موش‌های صحرایی که از شرکت خوراک پارس‌دام خریداری شد ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ٤۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۳۵).

پروتکل تمرین مقاومتی: تمرینات ورزشی به مدت ٦ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۳ ست با ۵ تکرار در هر ست انجام گرفت. فواصل استراحتی بین ست ها ۹۰ ثانیه و فواصل استراحتی بین تکرارها در هر ست ۳۰ ثانیه بود. اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم موش‌ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن در طول دوره تمرینی است(۳۵). رت‌های گروه تمرین مقاومتی از هفته هفدهم در پروتکل تمرینی شرکت کردند. گروه کنترل مصرف رژیم غذایی پر چرب را تا انتهای مطالعه ادامه دادند. برنامه تمرینی به این شکل است که در هفته اول، تکرارها با ۳۰ درصد وزن بدن؛ در هفته دوم، تکرارها با ۵۰ درصد وزن بدن ؛ در هفته سوم، تکرارها با ۷۰ درصد وزن بدن؛ در هفته چهارم، تکرارها با ۹۰ درصد وزن بدن ؛ در هفته پنجم، تکرارها با ۱۰۰ درصد وزن بدن و در هفته ششم نیز، تکرارها با ۱۰۰ درصد وزن بدن انجام گرفت.

نمونه‌گیری خون و استخراج بافت: نمونه‌گیری خون و استخراج بافت چربی زیرپوستی متعاقب ۱۲ ساعت گرسنگی شبانه در فاصله ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام گرفت. جهت بیهوش کردن رت‌ها از 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 استفاده شد. 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 چربی زیرپوستی رت‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک غوطه‌ور گردید. از روش آنزیمی گلوکزاکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون مقادیر گلوکز ناشتا اندازه‌گیری شدند. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری(Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت (۲۵). تعیین GLP mRNA توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ٦۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان لیپوکالین-۲ استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۱ بیان شده‌اند. CTهای مربوط به واکنش‌ها توسط نرم افزار دستگاهReal time-PCR استخراج و ثبت گردید. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن‌آوری گلوکزاکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون- تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌آزمون و برون‌آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷٤ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی لیتر بود. انسولین سرم به روش الایزا

و مطابق با دستورالعمل کیت تجاری (Demeditec Diagnostic Insulin ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌آزمون و برون‌آزمون به ترتیب ۲/٦ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷٦ بود. مقاومت انسولین به روش HOMA-IR با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا محاسبه شد (۲۰).

آنالیز آماری: از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده شد. برای مقایسه متغیرها بین گروه های مورد مطالعه از آزمون تی مستقل در سطح معنی‌داری آلفای کمتر از ۵ صدم استفاده شد.

جدول۱- الگوی توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Table 1. The sequence pattern of the primers used in the research

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
Lipocalin-2	For: AGCGAATGCGGTCCAGAAAG Rev: GACGAGGATGGAAGTGACGTTG	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

نتایج

تغییرات وزن بدن در هر دو گروه در شرایط قبل و پس از مداخله ورزشی در جدول ٤-۱ خلاصه شده اند. یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که در شرایط قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین دو گروه وجود ندارد (p = ۰/۸٥٦) وجود ندارد. از طرفی، مقایسه تغییرات درون‌گروهی 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 و کنترل به میزان معنی‌داری افزایش یافته است، همچنین یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر تفاوت معنی‌دار وزن بدن بین دو گروه در پایان مطالعه بود. به عبارتی، در پایان مطالعه وزن بدن در گروه مقاومتی به میزان معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (p = ۰/۰۲۱). نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر کاهش معنی‌دار بیان لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیرپوستی در پاسخ به تمرینات مقاومتی است (p = ۰/۰۰۳). به عبارتی، تمرین مقاومتی به کاهش معنی‌دار در بیان نسبی لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیرپوستی گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل منجر شد (جدول ۳، نمودار ۱). نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر تفاوت معنی‌دار سطوح گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله، مقاومت انسولین و انسولین سرم بین گروه‌های مورد مطالعه است. به عبارتی، ٦ هفته تمرین مقاومتی به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا(p = ۰/۰۰۱، نمودار ۲)، هموگلوبین گلیکوزیله (p = ۰/۰۱٦) و مقاومت انسولین (p = ۰/۰۰۱، نمودار ۳) و افزایش معنی‌دار انسولین سرم (p = ۰/۰٤۲) نسبت به گروه کنترل منجر شد (جدول ٤).

جدول ۲- وزن بدن(گرم) در شرایط قبل مداخله‌های تمرینی در گروه‌های مورد مطالعه (انحراف استاندارد ± میانگین)

Table 2. Body weight (g) in before and after training intervention in the study groups (SD ± mean)

Group	Pre-intervention	Post-intervention	Sig (intra-group)
Control	282 ± 11	383 ± 12	0.001
Resistance	283 ± 6	405 ± 19	0.001
Sig (inter-group)	0.856	0.021	----

جدول ۳- بیان نسبی لیپوکالین-۲ در گروه‌های مقاومتی و کنترل

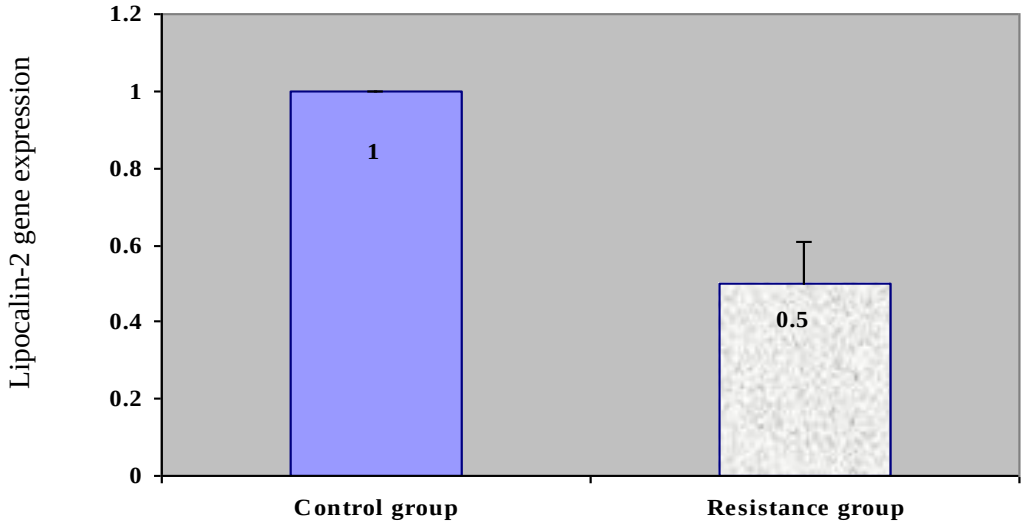
Table 3. Relative expression of lipocalin 2 in resistance and control groups

Variable	Control group	Resistance group	*sig*
Lipocaline-2 relative expression	1	0.50 ± 0.11	0.003

جدول ٤- شاخص‌های کلینیکی پس از مداخله ورزشی در گروه‌های کنترل و مقاومتی (انحراف استاندارد ± میانگین)

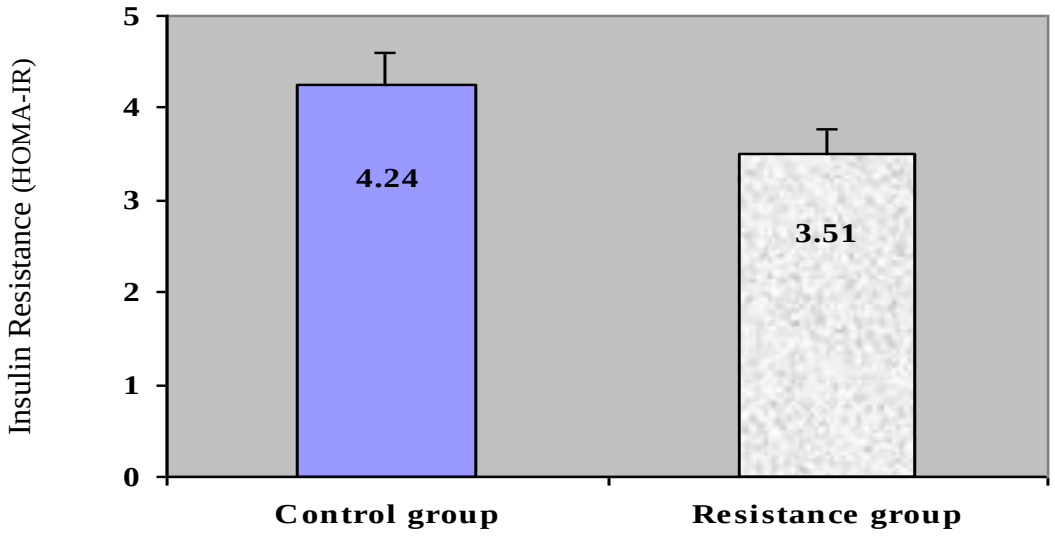
Table 4: Clinical variables after training intervention of resistance and control groups (SD ± mean)

Variable	Control group	Resistance group	*sig*
Fasting glucose (mg/dl)	305 ± 14	230 ± 25	0.001
Glycated hemoglobin (%)	8.17 ± 0.69	6.94 ± 0.94	0.016
Insulin resistance (HOMA-IR)	1.24 ± 0.37	3.51 ± 0.26	0.001
Serum insulin (µU/ml)	5.64 ± 0.57	6.21 ± 0.33	0.042



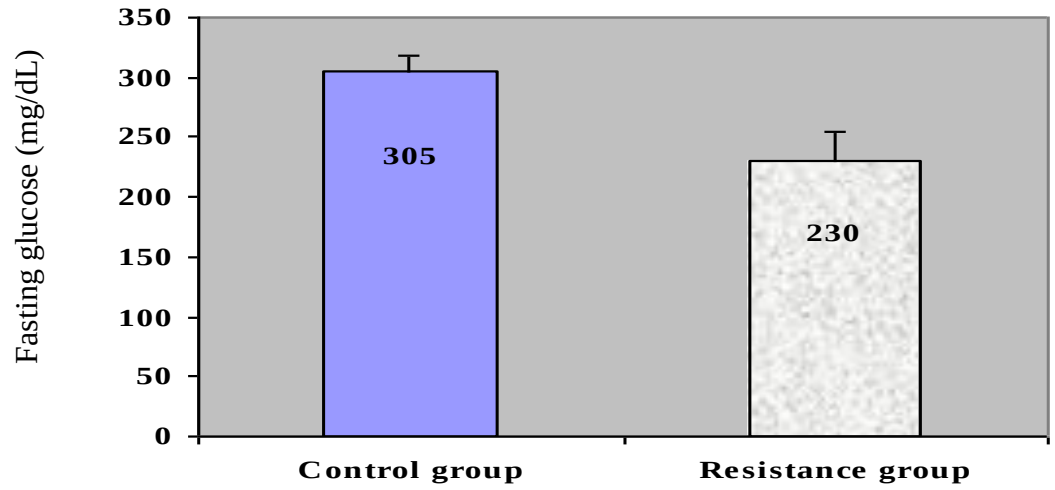
نمودار ۱- الگوی تغییر بیان نسبی ژن لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیرپوستی در گروه‌های مورد مطالعه

Fig 1. The change pattern of Lipocalin-2 gene expression in subcutaneous adipose tissue in studied groups



نمودار ۲- شاخص مقاومت انسولین پس از تمرینات مقاومتی در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل

Fig 3. Insulin resistance after resistance training in exercise compared to control groups



نمودار ۳- سطوح گلوکز ناشتا پس از تمرینات مقاومتی در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل

Fig 2. Blood fasting glucose after resistance training in exercise compared to control groups

بحث

کاهش بیان لیپوکالین-۲ در پاسخ به تمرینات مقاومتی یافته اصلی مطالعه حاضر است. به عبارتی، ٦ هفته تمرین مقاومتی به افزایش بیان لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیرپوستی در رت‌های چاقی دیابتی نوع ۲ در مقایسه با گروهی از آنها که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند منجر شد. مطالعات روی دیابتی‌ها اغلب از اثربخشی تمرینات ورزشی بر شاخص‌های تعیین دیابت حکایت دارند. با این وجود برخی مطالعات عدم تغییر این متغیرها را در پاسخ به متدهای تمرینی مختلف گزارش نموده‌اند. برای مثال، مالتیس و

همکاران (۲۰۱٦)، عدم تغییر انسولین و گلوکز در پاسخ به ٤ ماه تمرین مقاومتی را گزارش نموده‌اند(۱۹). همچنین در مطالعه دیگری، ۲۰ هفته فعالیت ورزشی در قالب ۳ الی ۵ جلسه با شدت ۷۰ درصد VO2max در هفته به تغییری در هموگلوبین گلیکوزیله منجر نشد (۳۲). با این وجود، گلانز و همکاران (۲۰۰۹)، کاهش قابل‌توجه گلوکز را متعاقب ٦ ماه تمرین مقاومتی را در بیماران دیابتی گزارش نموده‌اند (۱۱). در مطالعه دیگری، افزایش ترشح انسولین از جزایر پانکراس ایزوله شده، متعاقب ۸ هفته تمرین شنای هوازی گزارش شد (۲٤). لوپز و همکاران (۲۰۱٦) نیز کاهش گلوکز خون متعاقب ۱۲ هفته تمرین ترکیبی را به افزایش حساسیت انسولین در پاسخ به تمرینات ورزشی نسبت داده‌اند (۱۸). در مطالعه عبداقادر و همکاران(۲۰۱۳) نیز بهبود HbA1C در بیماران دیابتی نوع ۲ متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به عملکرد انسولین در بافت هدف یا افزایش حساسیت انسولین نسبت داده شد (۱). بر پایه شواهد موجود، بهبود مقاومت انسولین در موش های مورد مطالعه را شاید بتوان به کاهش بیان لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیرپوستی در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد. با این وجود، در مطالعه مقدسی و همکاران (۲۰۱٤) علیرغم کاهش سطوح لیپوکالین-۲ در پاسخ به ۸ هفته تمرین مقاومتی در مردان سالم جوان غیرفعال، اما سطوح CRP و مقاومت انسولین در پاسخ به هر دو شیوه تمرینی دستخوش تغییر معنی‌داری نشد (۲۲). از طرفی، طالبی و همکاران (۱۳۹۱) به کاهش معنی‌دار بیان ژن لیپوکالین-۲ بافت چربی و کاهش گلیکوژن کبدی در زمان‌های ٤ و ۲٤ ساعت پس از یک جلسه ورزش هوازی با شدت متوسط در سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در موش‌های دیابتی اشاره نموده‌اند (۲۹). در مطالعه آتشک و همکاران (۲۰۱۷) نیز ۸ هفته تمرینات مقاومتی به کاهش معنی‌دار لیپوکالین-۲ در مردان چاق منجر شد (۲). در خصوص وابستگی هموستاز گلوکز به تغییرات در سطوح سرمی یا بافتی یا بیان لیپوکالین-۲ اشاره شده است که لیپوکالین-۲ به شدت مسیرهای سیگنالینگ انسولین و عملکرد انسولین در بافت هدف نظیر بافت چربی را متاثر می کند. کاهش بیان لیپوکالین-۲ در سلول‌های T3-L13 بافت چربی افزایش جذب گلوکز وابسته به انسولین را در پی خواهد داشت. با این وجود استفاده از لیپوکالین-۲ نوترکیب برونزا به افزایش تولید گلوکز سلول‌های کبدی منجر می‌شود (۳٤). بر پایه این شواهد عنوان شده است که لیپوکالین-۲ مقاومت به انسولین آدیپوسیت‌ها و افزایش قند خون را به نوعی متاثر می‌کند. در این زمینه اشاره شده است که حذف لیپوکالین-۲ بافت چربی با بهبود تحمل گلوکز در موش‌های نر که رژیم غذایی پرچربی دارند همراه است. از طرفی، اشاره شده است که اثر محافظتی حذف لیپوکالین-۲ بر عملکرد انسولین در بافت چربی ریشه در تنظیم ۱۲ لیپوکسیژناز و TNF-α دارد (۳٤). همچنین اشاره شده است که کاهش لیپوکالین-۲ در پاسخ به محرک‌های درونی یا بیرونی به تغییر در دیگر سایتوکین‌ها نیز وابسته است. برای مثال حساسیت انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ در پاسخ به افزایش میانجی‌های التهابی نظیر IL-1B به شدت کاهش می‌یابد (۱۳). از طرفی، اثر مهارکنندگی IL-1B روی GLUT4 به نوعی نیز به دلیل کاهش تعداد رسپتورهای نوع ۱ انسولین یا کاهش بیان و پروتئین IRS1 به عنوان یکی دیگر از فاکتورهای ژنتیکی موثر در حساسیت انسولین در بافت چربی است (۱۳). سامرا و همکاران (۲۰۰۹) به نقش تنظیم‌کنندگی IL-1B بر عملکرد و بیان لیپوکالین-۲ در بافت چربی اشاره داشته اند (۲۷). مهربانی و همکاران (۲۰۱٤) نیز در مطالعه پژوهشی خود کاهش لیپوکالین-۲ در پاسخ

به تمرینات هوازی را به کاهش IL-1B نسبت داده‌اند و بهبود مقاومت انسولین را حاصل تعامل بین لیپوکالین-۲ و IL-1B معرفی نموده‌اند (۲۱). سایتوکین‌های التهابی TNF-α و INF-γ به القای بیان و ترشح لیپوکالین-۲ در بافت چربی منجر می‌شوند (۳۷). از طرفی، اشاره شده است که لیپوکالین-۲ بواسطه تعدیل فرآیند گیرنده‌های PPARy به کاهش عملکرد عامل هسته ای کاپا (NF-kB) دارای نوعی عملکرد ضدالتهابی است (۳۶). با این وجود، مکانیسم‌های عهده‌دار اثر PPARy روی حساسیت انسولین در بافت هدف نظیر بافت چربی، عضلانی و کبدی هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند با این وجود بافت چربی از مهمترین بافت هدف PPARy-TZDs است که بواسطه افزایش حساسیت انسولین معرفی شده است (۱۷). در بیماران دیابتی نوع ۲، فعالیت PPARy از طریق اتصال به تیازولیدین لیون (TZD) به بهبود قابل توجه حساسیت انسولین کل بدن منجر می‌شود که با کاهش سطوح انسولین و گلوکز همراه است (۱۷). علیرغم شواهد مذکور، برخی محققان کاهش مقاومت انسولین و گلوکز ناشتا را به تعامل لیپوکالین-۲ با حساسیت انسولین کبدی نسبت داده‌اند تا حساسیت انسولین محیطی (۱۲). در این میان، جذب گلوکز وابسته به انسولین از مهمترین محرک‌های رونویسی لیپوکالین-۲ معرفی شده است. از آنجاکه در شرایط ناشتا سطوح گلوکز و انسولین کاهش می‌یابد افزایش اسیدهای چرب و نوراپی نفرین نقش مهمی را در ترشح و القای بیان لیپوکالین-۲ در بافت چربی بازی می‌کنند (۹). این احتمال نیز وجود دارد که جدا از تغییر در بیان لیپوکالین-۲ در بافت چربی زیر پوستی در مطالعه حاضر، کاهش سطوح گلوکز خون ریشه در افزایش انسولین سرم در پاسخ به تمرینات هوازی داشته باشد. 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 بهبود نیمرخ گلیسیمیک منجر می شود. از آنجا که در مطالعه حاضر، القای دیابت نوع ۲ در موش‌های چاق مورد مطالعه بواسطه تخریب جزئی پانکراس از طریق تزریق درون‌صفاقی STZ با دوز پایین انجام گرفته است لذا سنتز و رهایی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس یقینا کاهش یافته است. لذا مطالعات پژوهشی آشکار نموده‌اند که تمرینات ورزشی مداوم از طریق هر دو فرآیند هایپرپلازی و هایپرتروفی سلول‌های بتا ترمیم این سلول‌ها را به همراه دارند که پیامد آن افزایش سنتز و ترشح انسولین از پانکراس می‌باشد(۲۸). در این زمینه، برخی محققان افزایش انسولین سرم همراه با کاهش گلوکز خون را در پاسخ به تمرینات ورزشی در رت‌های دیابتی نوع ۲ گزارش نموده اند (٦).

نتیجه‌گیری

بر پایه یافته های مطالعه، اجرای تمرینات مقاومتی به کاهش سطوح گلوکز خون در رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود. بر پایه شواهد موجود، این بهبود را شاید بتوان به مکانیسم‌های وابسته به تاثیر لیپوکالین-۲ بر مسیرهای سیگنالینگ انسولین در بافت چربی زیرپوستی در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد. از طرفی، با توجه به شواهد موجود بهبود گلوکز خون احتمالا ریشه در افزایش سطوح سرمی انسولین در پاسخ به تمرینات هوازی داشته باشد. چراکه سطوح انسولین سرم نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند به میزان معنی‌داری افزایش یافت. با این وجود، شناخت مکانیسم‌های عهده‌دار نقش تمرینات ورزشی بر فرآیندهای موثر بر نیمرخ گلیسیمیک نیازمند مطالعات بیشتری است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری آزمایشگاه ژنتیک انستیتو پاستور و آزمایشگاه بیوشیمی بیمارستان آتیه تقدیر و تشکر می‌نمایند.

منابع

1. Lopes W.A., Leite N., da Silv, L.R., Brunelli D.T., Gáspari A.F., Radominski R. B., Chacon-Mikahil, M.P., & Cavaglieri C.R. 2016. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *Journal of sports sciences*, 34(20), 1902–1912.

2. Alibegovic A.C., Sonne M.P., Højbjerre L., Hansen T., Pedersen O., van Hall G., Holst J. J., Stallknecht B., Dela F., & Vaag A. 2010. The T-allele of TCF7L2 rs7903146 associates with a reduced compensation of insulin secretion for insulin resistance induced by 9 days of bed rest. *Diabetes*, 59(4), 836–843.

3. Atashak S., Ahmadi-Zad A. 2017. Effect of eight weeks of resistance exercise on new biomarkers of cardiovascular disease in obese adult males. *Feyz*, 21(3): 256-64.

4. Choi K.M., Kim T.N., Yoo H.J. 2009. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women, *Clin Endocrin*, 70:569-74.

5. Cowland, J.B., Muta, T., & Borregaard, N. 2006. IL-1beta-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. *Journal of immunology Baltimore, Md, 1950*, *176*(9), 5559–5566.

6. Eizadi M., Soory R., Ravasi A., Baesy, K., Choobineh S. 2017. Relationship between TCF7L2 Relative Expressions in Pancreas Tissue with Changes in Insulin by High Intensity Interval Training (HIIT) in Type 2 Diabetes Rats, *JSSU*, 24(12):981-993.

7. Esteve E., Ricart W., & Fernández-Real J.M. 2009. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes care*, 32 (2), S362–S367.

8. Fain J.N. 2006. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitamins and hormones*, 74, 443–477.

9. Ferreira A.C., Dá Mesquita S., Sousa J. C., Correia-Neves M., Sousa N., Palha J. A., & Marques F. 2015. From the periphery to the brain: Lipocalin-2, a friend or foe? *Progress in Neurobiology*, 131, 120–136.

10. Ford E.S. 2005. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes care*, 28(11), 2745–2749.

11. Glans F., Eriksson K.F., Segerström A., Thorsson O., Wollmer P., & Groop L. 2009. Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 85(1), 69–74.

12. Goetz D.H., Holmes M.A., Borregaard N., Bluhm M. E., Raymond K.N., & Strong R.K. 2002. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Molecular cell*, 10(5), 1033–1043.

13. Jager J., Grémeaux T., Cormont M., Le Marchand-Brustel Y., & Tanti J.F. 2007. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*, 148(1), 241–251.

14. Jayaraman A., Roberts K.A., Yoon J., Yarmush D.M., Duan X., Lee K., & Yarmush M.L. 2005. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a discriminatory marker of the hepatocyte-secreted protein response to IL-1beta: a proteomic analysis. *Biotechnology and bioengineering*, 91(4), 502–515.

15. Jessen B.A., & Stevens G.J. 2002. Expression profiling during adipocyte differentiation of 3T3-L1 fibroblasts. *Gene*, 299(1-2), 95–100.

16. Klöting N., Schleinitz D., Ruschke K., Berndt J., Fasshauer M., Tönjes A., Schön M.R., Kovacs P., Stumvoll M., & Blüher, M. 2008. Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*, 51(4), 641–647.

17. Leonardini A., Laviola L., Perrini S., Natalicchio A., Giorgino F. 2009. Cross-Talk between PPARgamma and Insulin Signaling and Modulation of Insulin Sensitivity. *PPAR Res*, 2009:818945.

18. Lopes W.A., Leite N., da Silva L.R., Brunelli D.T., Gáspari A.F., Radominski R.B., Chacon-Mikahil M.P., & Cavaglieri, C.R. 2016. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *Journal of sports sciences*, 34(20), 1902–1912.

19. Maltais M.L., Perreault K., Courchesne-Loyer A., Lagacé J.C., Barsalani R., & Dionne I.J. 2016. 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. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 26(1), 71–77.

20. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I., Walker R.J., Lewis-Barned N.J., Temple L.A., & Duncan A.W. 2001. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes care*, 24(3), 460–464.

21. Mehrabani J., Damirchi2 A., & Rahmaninia F. 2014. Effect of Two Aerobic Exercise Intensities on Lipocalin-2, Interleukin-1ß Levels, and Insulin Resistance Index in Sedentary Obese Men. *Sport Physiology*, 6*(21)*, 95-108.

22. Moghadasi M., Mohammadi D.A. 2014. Effects of Resistance versus Endurance Training on Plasma Lipocalin-2 in Young Men. *Asian journal of sports medicine*, 5(2), 108–114.

23. Moghadasi M., Mohammadi Domieh A. 2014. Effects of Resistance versus Endurance Training on Plasma Lipocalin-2 in Young Men. *Asian journal of sports medicine*, 5(2), 108–114.

24. Oliveira C.A., Paiva M.F., Mota C. A., Ribeiro C., Leme J.A., Luciano E., & Mello M. A.,2010. Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats. *Islets*, 2(4), 240–246.

25. Oliveira C.A., Paiva M.F., Mota C. A., Ribeiro C., Leme J.A., Luciano E., & Mello M.A. 2010. Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats. *Islets*, 2(4), 240–246.

26. Shen F., Hu Z., Goswami J., & Gaffen, S.L. 2006. Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes. *The Journal of biological chemistry*, 281(34), 24138–24148.

27. Sommer G., Weise S., Kralisch S., Lossner U., Bluher M., Stumvoll M., & Fasshauer M. 2009. Lipocalin-2 is induced by interleukin-1beta in murine adipocytes in vitro. *Journal of cellular biochemistry*, 106(1), 103–108.

28. Park S., Hong S.M., Lee J. E., & Sung S.R. 2007. 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. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 103(5), 1764–1771.

29. Talebi-garakani E., Hoseini-Andargoli M., Fathi R., Safarzade A.R. 2012. Changes of Adipose Tissue Lipocalin-2 gene Expression in Response to One Session Exercise in the Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 14(2): 178-184.

30. Tontonoz P., & Spiegelman B.M. 2008. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annual Review of biochemistry*, 77, 289–312.

31. Van Dam R.M., & Hu F.B. 2007. Lipocalins and insulin resistance: etiological role of retinol-binding protein 4 and lipocalin-2. *Clinical chemistry*, 53(1), 5–7.

32. Vancea D. M., Vancea J.N., Pires M. I., Reis M.A., Moura R.B., & Dib S.A. 2009. Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 92(1), 23–30.

33. Wang Y., Lam K.S., Kraegen E.W., Sweeney G., Zhang J., Tso A.W., Chow W.S., Wat N.M., Xu J.Y., Hoo R.L., & Xu A. 2007. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clinical chemistry*, 53(1), 34–41.

34. Ni W., Zheng M., Xi G., Keep R.F., & Hua Y. 2015. Role of lipocalin-2 in brain injury after intracerebral hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(9), 1454–1461.

35. Yazdanpazhooh S., Banaeifar A., Arshadi S., Eizadi M. 2019. The effect of resistance training on PPARy expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. *Razi Journal of Medical Sciences*, 26(8):68-77.

36. Zhang J., Wu Y., Zhang Y., Leroith D., Bernlohr D.A., & Chen X. 2008. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 22(6), 1416–1426.

37. Zhao P., Elks C.M., & Stephens J.M. 2014. The induction of lipocalin-2 protein expression in vivo and in vitro. *The Journal of biological chemistry*, 289(9), 5960–5969.