

## تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن PGC-1 $\alpha$ عضله قلب و آیریزین پلازما در رت‌های دیابتی شده با STZ

محمد باقدم<sup>۱</sup>، خالد محمدزاده سلامت<sup>۱\*</sup>، کمال عزیز بیگی<sup>۱</sup>، کاظم باعشی<sup>۲</sup>

### چکیده

**هدف:** کاردیومیوپاتی یکی از عوارض دیابت است که با اختلال در عملکرد و متابولیسم قلب همراه است. تمرینات ورزشی با تغییر در بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم قلبی و افزایش ترشح مایوکین‌ها نقش مهمی در کاهش عوارض ناشی از دیابت بر روی عضله قلب دارند. هدف از مطالعه حاضر تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن PGC-1 $\alpha$  بافت قلب و سطح پلاسمایی آیریزین در رت‌های دیابتی شده با STZ بود.

**روش‌ها:** ۱۶ سر رت ۱۰ هفته‌ای دیابتی شده با STZ به دو گروه تمرین هوازی و گروه کنترل تقسیم شد. مدت و شدت فعالیت از ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه شروع و به صورت تدریجی به ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه در هفته هفتم رسید و تا پایان هفته هشتم این شدت حفظ شد (۸ هفته). بیان ژن PGC-1 $\alpha$  قلب به روش PCR و سطح پلاسمایی آیریزین، انسولین و گلوکز با استفاده از کیت الایزا ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی زوجی و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار غلظت PGC-1 $\alpha$  بافت قلب ( $P < 0/001$ ) و غلظت آیریزین پلازما ( $P < 0/001$ ) شد. نتایج همچنین نشان داد که تمرین هوازی با کاهش معنی‌دار گلوکز ( $P < 0/001$ ) و افزایش انسولین ( $P < 0/001$ ) پلازما همراه است. اما تأثیری بر شاخص مقاومت انسولینی ندارد ( $P = 0/79$ ). علاوه بر این مشخص شد که غلظت PGC-1 $\alpha$  بافت قلب با غلظت آیریزین ( $P < 0/001$ ) و انسولین پلازما ( $P = 0/019$ ) ارتباط مثبت معنی‌داری دارد اما با غلظت گلوکز این ارتباط معکوس است ( $P = 0/001$ ). آیریزین نیز با غلظت انسولین ارتباط مثبت ( $P = 0/001$ ) و با غلظت گلوکز ارتباط معکوس ( $P = 0/002$ ) معنی‌داری داشت. **نتیجه‌گیری:** نتایج تحقیق حاضر پیشنهاد می‌کند که تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در بافت قلب و آیریزین پلازما می‌شود. این تغییرات ارتباط معنی‌داری با کاهش گلوکز و افزایش انسولین پلازما در رت‌های دیابتی شده با STZ دارد.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، دیابت، قلب، PGC-1 $\alpha$ ، آیریزین

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، سنندج، ایران

۲- گروه ویروس‌شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

\***نشانی:** سنندج، خیابان پاسداران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، کد پستی: ۶۶۱۶۹۳۵۳۹۱، شماره تماس: ۰۸۷۳۳۶۶۰۱۹۸، نمابر:

۰۸۷۳۳۲۸۶۶۱، پست الکترونیک: mohamadzadeh@gmail.com

## مقدمه

کاردیومیوپاتی دیابتی یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است که با افزایش برجسته اختلال قلبی و مرگ در افراد دیابتی همراه است [۱]. یکی از سازوکارهای کاردیومیوپاتی دیابتی، آسیب میتوکندری است که با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و در نتیجه تخریب سلول‌های قلبی همراه است [۱]. گیرنده‌ی فعال کننده‌ی تکثیر پروکسی‌زوم همکار ۱- $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )<sup>۱</sup> به‌عنوان ژن اصلی درگیر در متابولیسم انرژی، نقش مهمی در سازگاری و عملکرد میتوکندریایی قلب دارد [۲]. افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$  موجب تولید آیریزین از فیبرونکتین نوع III دومین حاوی پروتئین ۲۵ (FNDC5) پروتئین غشایی می‌شود [۳]. FNDC5 در عضلات قلبی و اسکلتی و دیگر بافت‌ها از جمله کبد، اندوتلیوم نشان داده شده است [۴]. عضله‌ی قلب سطح بالایی از FNDC5 را بیان می‌کند که موجب افزایش بیشتر تولید آیریزین در عضله‌ی قلبی در مقایسه با عضله‌ی اسکلتی می‌شود [۴]. مطالعات ارتباط قوی بین آیریزین و سلامت قلب را گزارش نموده‌اند [۵].

علاوه بر این، آیریزین نقش مهمی در هموستاز گلوکز ایفا می‌کند. در این زمینه نشان داده شده است که آیریزین موجب بهبود حساسیت انسولینی در عضلات اسکلتی و قلب، و بهبود متابولیسم گلوکز و چربی و عملکرد سلول‌های بتای پانکراس می‌شود [۶]. در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که آیریزین یک هورمون تولیدکننده‌ی مجدد انسولین است و به‌ویژه موجب تسریع تولید و تعداد سلول‌های بتای پانکراس می‌شود [۷]. براساس این مطالعات، مسیر سیگنالی P38-PGC-1 $\alpha$ -آیریزین در سلول‌های بتای پانکراس پیشنهاد شده است. در این مسیر سیگنالی، افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  با افزایش تحریک FNDC5 موجب افزایش تولید آیریزین و در نتیجه افزایش تولید مجدد انسولین و نوسازی سلول‌های بتای پانکراس می‌شود [۶]. بنابراین این افزایش در تعداد سلول‌های بتا می‌تواند یک روش درمانی جدید دیابت باشد.

از طرف دیگر، نشان داده شده است که هر دوی تمرینات مقاومتی و هوازی می‌توانند برای افراد دیابتی مفید باشند اما کدامیک دارای مزیت‌های متابولیکی بیشتر است، هنوز به‌طور

قطعی مشخص نیست [۸]. در همین راستا گزارش شده است که ۸ هفته تمرین هوازی برای معکوس کردن برخی از عوارض دیابت نوع یک بر بافت قلبی کافی است [۹]. تأثیر ورزش بیشتر از طریق تغییر در هورمون‌ها و بیان ژن‌ها رخ می‌دهد. به‌عنوان مثال، آیریزین به‌عنوان یک مایوکین تحریک شده با ورزش نقش مهمی در میانجی‌گری مزیت‌های مرتبط با سلامتی ناشی از ورزش دارد [۳]. این هورمون در بیماران دیابتی نوع دو کاهش پیدا می‌کند [۱۰] و با بهبود تحمل گلوکز و حساسیت انسولینی همراه می‌باشد [۳]. با این وجود، تمرینات ورزشی از طریق تنظیم بیان ژن PGC-1 $\alpha$  و نهایتاً FNDC5 موجب افزایش بیشتر تولید آیریزین می‌شوند [۳]، که این می‌تواند در درمان یا پیشگیری دیابت نقش مهمی داشته باشد.

همچنین نتایج تأثیر تمرینات و فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی بر بیان PGC-1 $\alpha$  در عضلات اسکلتی و قلبی و سطح سرمی آیریزین در مدل‌های انسانی و حیوانی سالم متناقض است [۱۱-۱۴]. نشان داده شده است که تمرین ورزشی با افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  در عضله‌ی قلبی جوانگان سالم همراه است [۱۲-۱۱]. مخالف با مطالعات مذکور، در یک مطالعه مشاهده شد که تمرین هوازی و مقاومتی تأثیری بر بیان PGC-1 $\alpha$  و FNDC5 در عضلات اسکلتی و آیریزین سرم افراد سالم ندارد [۱۴]. همچنین Tavassoli و همکاران (۲۰۱۹) کاهش غلظت آیریزین را بعد از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در رت‌های دیابتی نشان دادند [۱۵]. اما در مطالعه‌ی دیگر، Dünwald و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرین هوازی کوتاه مدت با شدت بالا (۴ هفته) موجب افزایش سطح پلاسمایی آیریزین در افراد دیابتی نوع دو می‌شود که به‌طور معنی‌داری با غلظت ناشتایی گلوکز ارتباط دارد [۱۶].

با توجه به تغییرات بافت قلبی در دیابت، تاکنون مطالعه‌ای تأثیر تمرین هوازی بر بیان ژن PGC-1 $\alpha$  بافت قلبی و آیریزین پلاسمایی را در این بیماران مورد بررسی قرار نداده است. همچنین ارتباط این فاکتورها با گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولینی در این افراد مورد بررسی قرار نگرفته است. لذا با توجه به کاهش غلظت آیریزین پلاسمای افراد دیابتی [۱۷]، [۱۸] و اثرات کلی ضدآپوپتوزی آن در سلول‌های پانکراس و

<sup>2</sup> Fibronectin type III domain containing 5 transmembrane protein

<sup>1</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. رت‌ها بعد از یک هفته آشنایی با محیط، طی سه جلسه (هر جلسه ۵ دقیقه) دویدن روی نوارگردان به آنها آموزش داده شد.

### القاء دیابت

جهت القاء دیابت از تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده گردید، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵) به صورت داخل صفاقی با دوز ۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد. یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین، قند خون ورید دم رت‌ها مورد سنجش قرار گرفت و رت‌هایی که قند خون آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود، به عنوان رت‌های دیابتی وارد مطالعه شدند [۱۹].

### برنامه‌ی تمرینی

برنامه‌ی تمرین هوازی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه در هفته‌ی اول شروع شد و به صورت تدریجی در هفته‌ی هفتم به سرعت ۲۵ متر در دقیقه به مدت ۴۰ دقیقه رسید و تا پایان هفته هشتم این سرعت حفظ شد (جدول ۱).

تحریک تکثیر این سلول‌ها برای بیوسنتز و ترشح انسولین [۶]، هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن PGC-1 $\alpha$  بافت قلبی و آیریزین پلاسما در موش‌های دیابتی القاء شده با STZ است، تا مشخص شود که آیا تمرین هوازی می‌تواند بر تغییرات بیان ژن‌های مرتبط با میتوکندری بافت قلب و سطح سرمی هورمون‌های پلاسمایی مرتبط با هموستاز گلوکز عوارض ناشی از دیابت را کاهش دهد.

## روش‌ها

### حیوانات

تحقیق حاضر از نوع تجربی است. بدین منظور ۱۶ سر رت ۱۰ هفته‌ای در دامنه‌ی وزنی  $20 \pm 200$  گرم پس از القاء دیابت با STZ، به دو گروه دیابتی هوازی (۸ سر)، دیابتی کنترل (۸ سر) تقسیم شدند، رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشکده‌ی تربیت بدنی دانشگاه تهران در اتاقی به ابعاد ۳ در ۴ متر در شرایط کنترل شده‌ی نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، دما ( $22 \pm 3$  سانتی گراد)، و رطوبت (حدود ۴۵٪) نگهداری شدند. تعداد ۲ یا ۳ عدد موش در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی متر به گونه‌ای

جدول ۱- برنامه‌ی تمرین هوازی ۸ هفته‌ای (۵ روز در هفته)

هفته	مدت (دقیقه)	سرعت (متر / دقیقه)
اول و دوم	۱۵ دقیقه	۱۰ متر بر دقیقه
سوم و چهارم	۲۰ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه
پنجم و ششم	۳۰ دقیقه	۲۰ متر بر دقیقه
هفتم و هشتم	۴۰ دقیقه	۲۵ متر بر دقیقه

### خونگیری و نمونه‌گیری بافتی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه به واسطه‌ی تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. برای اندازه‌گیری سطح آیریزین، خونگیری مستقیماً از قلب موش به عمل آمد و خون سریعاً در لوله‌های حاوی (EDTA) ریخته شد، سپس نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس رت‌ها قربانی شدند و نمونه‌های قلبی بلافاصله در

تانک ازت فریز شدند و برای آنالیز بعدی همراه با پلاسما جدا شده در دمای  $-70$  درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره شدند. مقادیر آیریزین با استفاده از کیت ELISA (ساخت کشور چین، با حساسیت ۰/۱۵ میلی گرم در لیتر) استفاده شد. استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری شرکت EURX انجام گرفت. تعیین GPLmRNA توسط RT-Real time PCR به وسیله‌ی سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای Purification kit مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. پروتکل چرخه‌ی حرارتی مورد استفاده دستگاه روتورژن در Real time

تعیین بیان PGC1 $\alpha$  استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول شماره ۲ بیان شده است. CT های مربوط به واکنش‌ها توسط نرم افزار Real time PCR استخراج و ثبت گردید. همچنین با استفاده از آنالیز  $\Delta\Delta CT$  (آنالیزی که براساس اختلاف CT بین گروه‌های مداخله است) تغییرات بیان ژن‌ها محاسبه شد.

PCR - شامل ۴۲ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۲۰ دقیقه، ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه و ۴۰ سیکل با ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از انجام PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دمای ۵۰ تا ۹۹ درجه‌ی سانتی‌گراد برای تهیه‌ی منحنی ذوب استفاده گردید. از RNA Polymrasell به‌عنوان ژن کنترل جهت

جدول ۲- توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت سنجش بیان ژن PGC1 $\alpha$ 

Gene	Primer Sequence	Product Size	Gene Bank
PGC1 $\alpha$	For: 5' GCACAACCTCAGCAAGTCCTC 3' Rev: 5' CGTTTTGGAATTGACTGACTGAC 3'	137 nt	NM_176075.2

۴۲ درصدی غلظت انسولین پلاسما در مقایسه با گروه کنترل شد ( $P < 0.001$ ) (نمودار ۱). با این وجود، تمرین هوازی تأثیر معنی‌داری بر شاخص مقاومت انسولینی نداشت (به‌ترتیب: ۴/۳۷ در مقابل ۴/۴۹،  $P = 0.79$ ).

برای بررسی ارتباط بین متغیرها، آنالیز آماری پیرسون نشان داد که ارتباط مثبت معنی‌داری بین بیان ژن PGC-1 $\alpha$  با آیریزین و انسولین پلاسما وجود دارد اما با غلظت گلوکز پلاسما ارتباط معکوس معنی‌داری دارد (جدول ۳).

نتایج همچنین نشان داد که آیریزین پلاسما ارتباط مثبت معنی‌داری با انسولین دارد، اما با غلظت گلوکز پلاسما ارتباط معکوس معنی‌داری دارد (جدول ۳).

## روش آماری

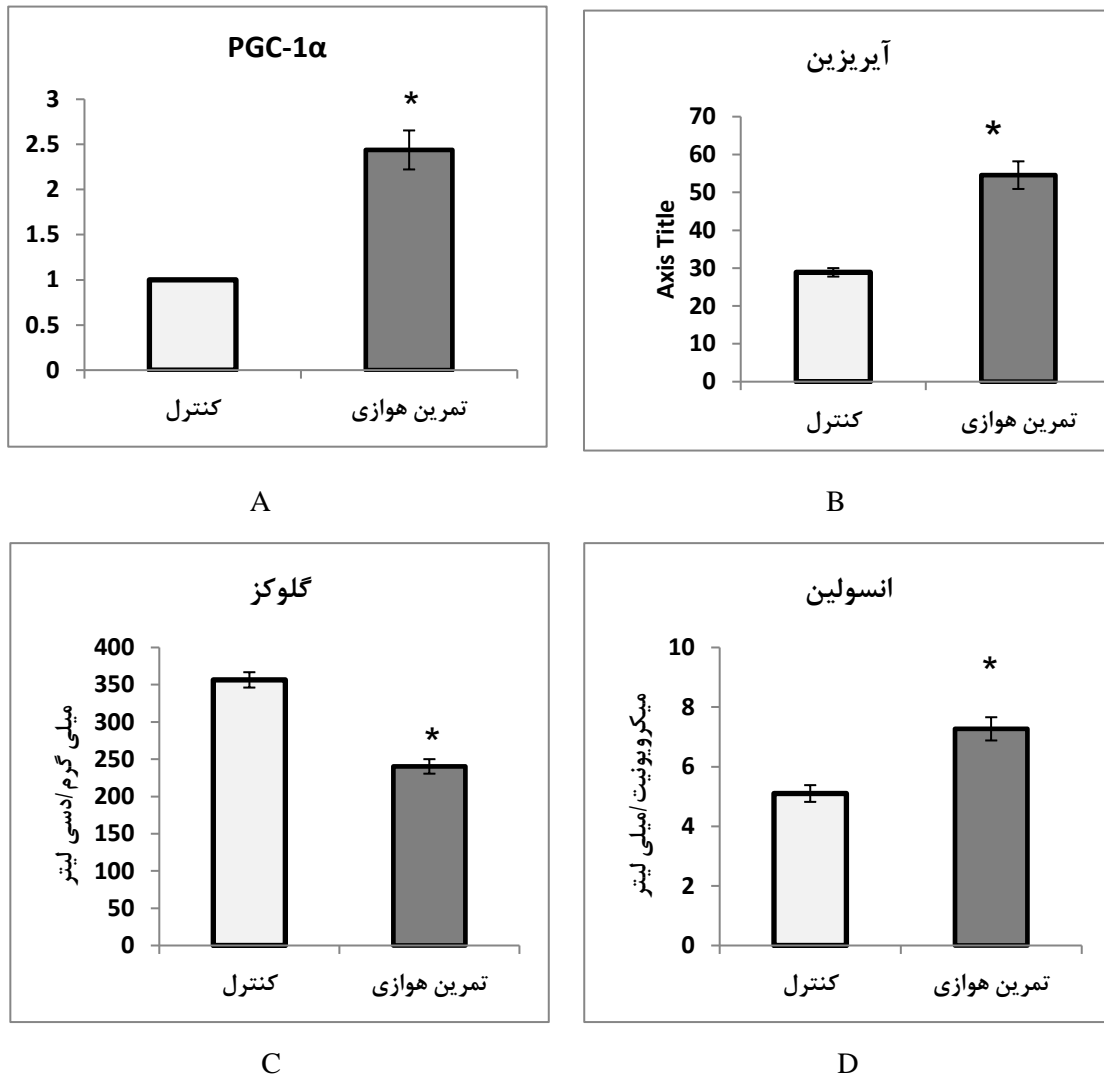
کلیه‌ی بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS صورت گرفت. پس از بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرنف، از آزمون تی مستقل برای مقایسه بین دو گروه استفاده شد. همچنین برای بررسی همبستگی بین متغیرها از آزمون پیرسون استفاده شد. معنی‌داری در سطح ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

نتایج آنالیز آماری تی مستقل نشان داد که وزن بدن بعد از ۸ هفته تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد (به‌ترتیب: ۲۴۹/۷ گرم در مقابل ۲۵۸/۴ گرم؛  $P = 0.49$ ). همچنین تفاوت معنی‌داری بین وزن بافت قلب در دو گروه تمرین هوازی و کنترل وجود ندارد (به‌ترتیب: ۱/۱۰ گرم در مقابل ۱/۰۰۲۸ گرم؛  $P = 0.06$ ).

همچنین نتایج آنالیز آماری تی مستقل نشان داد که بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در بافت قلب بعد از ۸ هفته تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل به میزان ۱۴۳ درصد افزایش یافت ( $P < 0.001$ ). علاوه بر این، غلظت آیریزین پلاسما در پاسخ به تمرین هوازی به میزان ۸۸ درصد در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ( $P < 0.001$ ) (نمودار ۱).

نتایج آماری تی مستقل نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی موجب کاهش ۳۲ درصدی غلظت گلوکز پلاسما در مقایسه با گروه کنترل شد ( $P < 0.001$ ). همچنین تمرین هوازی موجب افزایش



نمودار ۱- تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن PGC-1α عضله قلب و آیریزین پلاسما در رت‌های دیابتی شده با STZ خطای استاندارد ± میانگین متغیرهای PGC-1α بافت قلب، آیریزین، گلوکز و انسولین پلاسما. \* تفاوت معنی دار با گروه کنترل ( $P < 0.001$ ).

جدول ۳- همبستگی بین متغیرها

متغیرها	PGC-1α		آیریزین	
	ضریب همبستگی (r)	مقدار معنی داری (P)	ضریب همبستگی (r)	مقدار معنی داری (P)
وزن بدن	-۰/۳۵۴	۰/۱۵	-۰/۲۴۷	۰/۳۲۲
وزن بافت قلب	۰/۲۵۷	۰/۳۰۴	۰/۳۴۰	۰/۱۶۸
انسولین	۰/۵۴۸	۰/۰۱۹*	۰/۷۰۹	۰/۰۰۱*
گلوکز	- ۰/۷۱۳	۰/۰۰۱*	- ۰/۶۹۰	۰/۰۰۲*
شاخص مقاومت انسولینی	- ۰/۰۸۱	۰/۷۴۹	۰/۱۰۴	۰/۶۸۲
آیریزین	۰/۷۹۱	< ۰/۰۰۱*	-	-

\* همبستگی معنادار در سطح خطای ۰/۰۵

## بحث و نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در بافت قلب و افزایش غلظت آیریزین پلاسما در رت‌های دیابتی القاء شده با STZ می‌شود. همچنین نتایج نشان داد که تمرین هوازی موجب کاهش غلظت گلوکز خون همراه با افزایش غلظت انسولین پلاسما می‌شود اما تأثیر معنی داری بر شاخص مقاومت به انسولین ندارد. علاوه بر این مشخص شد که بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در بافت قلب ارتباط مثبت معنی داری با آیریزین و انسولین پلاسما دارد اما با غلظت پلاسمایی گلوکز ارتباط معکوسی دارد. همچنین نتایج نشان داد که غلظت پلاسمایی آیریزین با غلظت پلاسمایی گلوکز ارتباط مثبت و با غلظت پلاسمایی گلوکز ارتباط معکوسی دارد.

تمرین هوازی یکی از روش‌های مداخله‌ای برای درمان بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت است. تمرین هوازی با تغییر در بیان ژن‌های اصلی درگیر در متابولیسم عضلات قلبی و اسکلتی از قبیل PGC-1 $\alpha$  [۳] موجب افزایش غلظت آیریزین پلاسما می‌شود [۴]. افزایش آیریزین پلاسما با بهبود حساسیت انسولینی در عضلات اسکلتی و قلب، بهبود متابولیسم گلوکز و چربی و عملکرد سلول‌های بتای پانکراس همراه است [۶]. برای اولین بار نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی با افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در عضله‌ی قلب رت‌های دیابتی القاء شده با STZ موجب افزایش غلظت آیریزین پلاسما می‌شود. این افزایش در سطح آیریزین پلاسما با کاهش در غلظت ۳۲ درصدی غلظت گلوکز خون و افزایش ۴۲ درصدی غلظت انسولین همراه بود.

مطالعات اندکی تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان ژن PGC-1 $\alpha$  در عضله‌ی قلب را مورد بررسی قرار داده‌اند. علاوه بر این مطالعات بیشتر تأثیر این نوع تمرینات را در افراد سالم مورد بررسی قرار داده‌اند. در این زمینه، موافق با تحقیق حاضر، تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی هوازی با افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  در عضله‌ی قلبی در آزمودنی‌های سالم همراه است [۱۲-۱۱]. اما مخالف با این تحقیق، در یک مطالعه مشاهده شد که تمرین هوازی و مقاومتی تأثیری بر بیان PGC-1 $\alpha$  در عضلات اسکلتی انسان ندارد [۱۴]. دلیل این تفاوت می‌تواند ناشی از نوع عضله مورد مطالعه باشد. همچنین در مطالعه‌ی مذکور [۱۴]،

آزمودنی‌ها افراد سالم بودند اما در تحقیق حاضر آزمودنی‌ها رت‌های دیابتی بودند که می‌تواند دلیل اختلاف در نتایج باشد. در مطالعه‌ی حاضر افزایش ۸۸ درصدی غلظت آیریزین پلاسما بعد از دوره‌ی تمرین هوازی مشاهده شد. هم‌راستا با نتایج تحقیق حاضر، Dünnwald و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که ۴ هفته تمرین هوازی موجب افزایش سطح پلاسمایی آیریزین در افراد دیابتی نوع دو می‌شود [۱۶]. همچنین موافق با این تحقیق، نشان داده شده است که ۶ ماه تمرین مقاومتی با افزایش غلظت سرمی آیریزین در افراد سالم بدون تحرک همراه است [۲۰]. در مطالعه‌ی دیگر، Reisi و همکاران (۲۰۱۶) افزایش سطح پلاسمایی آیریزین را بعد از ۸ هفته تمرین مقاومتی گزارش نمودند [۱۳]. اما مخالف با این تحقیق محققین گزارش نمودند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی مقاومتی و استقامتی موجب کاهش غلظت در گردش آیریزین شد [۲۱]. در مطالعه‌ی دیگر نیز عدم تأثیر تمرین هوازی و مقاومتی بر غلظت آیریزین سرم گزارش شده است [۱۴]. دلیل این اختلاف می‌تواند ناشی از نوع آزمودنی‌ها باشد. در تحقیق حاضر رت‌ها با استفاده از STZ دیابتی شده بودند. گزارش شده است که در دیابت نوع دو غلظت در گردش آیریزین به میزان قابل توجهی کمتر است [۱۷، ۱۸]، این کاهش در غلظت آیریزین می‌تواند به دلیل اختلال در بیان PGC-1 $\alpha$  باشد [۱۷]. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$  می‌تواند در افزایش غلظت آیریزین پلاسما در این مطالعه تأثیر داشته باشد. گزارش شده است که تمرینات ورزشی از طریق تنظیم بیان ژن PGC-1 $\alpha$  موجب افزایش FNDC5، فاکتور ترشح کننده آیریزین، می‌شود [۳]. با توجه به بیان بالای آن در عضله‌ی قلبی، FNDC5، افزایش بیشتر تولید آیریزین در عضله‌ی قلبی در مقایسه با عضله‌ی اسکلتی بعد از ورزش وجود دارد [۴]. همچنین نشان داده شده است که آیریزین دارای اثرات ضدآپوپتوزی در سلول‌های پانکراس است و با تحریک تکثیر این سلول‌ها، بیوستنز و ترشح انسولین را افزایش می‌شود [۶]. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین هوازی موجب کاهش غلظت گلوکز پلاسما و افزایش غلظت انسولین می‌شود اما تأثیری بر شاخص مقاومت انسولینی ندارد.

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ارتباط مثبت معنی داری بین بیان ژن PGC-1 $\alpha$  و غلظت آیریزین پلاسمایی وجود دارد. در تحقیق حاضر مشاهده نمودیم که ارتباط مثبت بالایی بین بیان

با افزایش غلظت آیریزین بر سلول های پانکراس اثر گذاشته است و در نتیجه موجب افزایش غلظت انسولین پلاسما در این تحقیق شده باشد. در نتیجه این افزایش در آیریزین با افزایش ۴۲ درصدی انسولین، و کاهش ۳۲ درصدی غلظت گلوکز خون همراه بود. برای تأیید این نظریه، بررسی سلول های پانکراس در اثر تمرین هوازی و ارتباط آن با آیریزین در افراد دیابتی ضروری است.

### نتیجه گیری

تحقیق حاضر برای اولین بار افزایش غلظت بیان ژن PGC-1 $\alpha$  و آیریزین پلاسما در رت های دیابتی شده با STZ را نشان داد. این افزایش به طور معنی داری با کاهش غلظت گلوکز خون و افزایش انسولین پلاسما همراه بود. در کل نتایج تحقیق حاضر پیشنهاد می نماید که تمرین هوازی یکی از روش های تمرینی مطلوب برای کاهش اختلال در بیان ژن های اصلی مرتبط با متابولیسم بافت قلب در عضله قلبی همراه با دیابت است همچنین این نوع تمرین می تواند با تغییر در میزان در گردش هورمون های مرتبط با متابولیسم گلوکز از قبیل آیریزین گزینه ی مناسبی برای کنترل گلوکز خون در این افراد باشد.

ژن PGC-1 $\alpha$  در عضله قلبی و آیریزین پلاسما وجود دارد. بنابراین نتایج تحقیق حاضر تأیید می نماید که تمرین ورزشی هوازی احتمالاً از طریق افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  در عضله قلبی موجب افزایش آیریزین پلاسما شده است. هر چند در این مطالعه میزان غلظت PGC-1 $\alpha$  اندازه گیری نشد اما این احتمال وجود دارد که افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  عضلات اسکلتی نیز در افزایش آیریزین پلاسما در این تحقیق نقش دارد که نیاز به مطالعات آتی دارد، زیرا نشان داده شده است که کاهش غلظت آیریزین پلاسما در افراد دیابتی احتمالاً ناشی از اختلال در بیان PGC-1 $\alpha$  در عضلات اسکلتی باشد [۱۷]. علاوه بر این، نتایج نشان داد که بین غلظت انسولین و گلوکز با بیان ژن PGC-1 در قلب و غلظت آیریزین پلاسما ارتباط معنی داری وجود دارد. موافق با تحقیق حاضر، Dünnwald و همکاران (۲۰۱۹) ارتباط معنی داری بین افزایش سطح پلاسمایی آیریزین کاهش غلظت ناشتایی گلوکز را در افراد با دیابت نوع دو نشان دادند [۱۶]. تحقیقات قبلی سازوکار سلولی این ارتباط را بدین صورت گزارش نموده اند که مسیر سیگنالی P38-PGC-1 $\alpha$ -آیریزین موجب تکثیر سلول های بتای پانکراس و در نتیجه افزایش سنتز و ترشح انسولین می شود [۶]. با توجه به محدودیت های مطالعه حاضر، پانکراس رت های دیابتی مورد بررسی قرار نگرفت اما این احتمال وجود دارد که تمرین ورزشی هوازی در این مطالعه

### مآخذ

- Shen X, Zheng S, Thongboonkerd V, Xu M, Pierce Jr WM, Klein JB, et al. Cardiac mitochondrial damage and biogenesis in a chronic model of type 1 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2004;287(5):E896-E905.
- Schilling J, Kelly DP. The PGC-1 cascade as a therapeutic target for heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2011;51(4):578-83.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014;52:68-73.
- Aronis K, Moreno M, Polyzos S, Moreno-Navarrete J, Ricart W, Delgado E, et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity* 2015;39(1):156.
- Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of pharmacopuncture* 2017;20(4):235.
- Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic  $\beta$  cells. *PloS one* 2017;12(4):e0175498.
- Wróbel M, Rokicka D, Czuba M, Gołaś A, Pyka Ł, Greif M, et al. Aerobic as well as resistance exercises are good for patients with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2018;144:93-101.
- Searls YM, Smirnova IV, Fegley BR, Stehno-Bittel L. Exercise attenuates diabetes-induced ultrastructural changes in rat cardiac tissue. *Medicine and science in sports and exercise* 2004;36(11):1863-70.
- Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated

- with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis* 2014;235(2):328-33.
11. Terada S, Goto M, Kato M, Kawanaka K, Shimokawa T, Tabata I. Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochemical and biophysical research communications* 2002;296(2):350-4.
  12. Sylviana N, Helja N, Qolbi HH, Goenawan H, Lesmana R, Syamsunarno MRA, et al. Effect of Swimming Exercise to Cardiac PGC-1  $\alpha$  and HIF-1  $\alpha$  Gene Expression in Mice. *Asian Journal of Sports Medicine* 2018(In Press).
  13. Reisi J, Ghaedi K, Rajabi H, Marandi SM. Can resistance exercise alter irisin levels and expression profiles of FNDC5 and UCP1 in rats? *Asian journal of sports medicine* 2016;7(4).
  14. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *The Journal of physiology* 2013;591(21):5393-400.
  15. Tavassoli H, Heidarianpour A, Hedayati M. The effects of resistance exercise training followed by de-training on irisin and some metabolic parameters in type 2 diabetic rat model. *Archives of physiology and biochemistry* 2019:1-8.
  16. Dünnwald T, Melmer A, Gatterer H, Salzmänn K, Ebenbichler C, Burtscher M, et al. Supervised Short-term High-intensity Training on Plasma Irisin Concentrations in Type 2 Diabetic Patients. *International journal of sports medicine* 2019;40(03):158-64.
  17. Liu J-J, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications* 2013;27(4):365-9.
  18. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology* 2014;592(5):1091-107.
  19. Talebi-Garakani E, Safarzade A. Resistance training decreases serum inflammatory markers in diabetic rats. *Endocrine* 2013;43(3):564-70.
  20. Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Morsch A, et al. Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate. *Medicine and science in sports and exercise* 2014;46(9):1736-43.
  21. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal* 2014;281(3):739-49.



## THE EFFECT OF 8 WEEKS AEROBIC TRAINING ON CARDIAC PGC-1A AND PLASMA IRISIN IN STZ-INDUCED DIABETICS' RATS

Mohammad Baghdadam<sup>1</sup>, Khalid Mohamadzadeh Salamat<sup>1\*</sup>, Kamal Azizbeygi<sup>1</sup>, Kazem Baesi<sup>2</sup>

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Sanandaj Branch, Sanandaj, Iran
2. Department of Virology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Cardiomyopathy is one of adverse effects of diabetes that associated with cardiac muscle metabolism and function disruption. Exercise training decreases adverse effects of diabetes on heart by changing genes involved in cardiac metabolism and increasing myokines secretion. So, the aim of this study was to investigate of 8 weeks aerobic training on cardiac PGC-1 $\alpha$  gene expression and plasma irisin in STZ-induced diabetics' rats.

**Methods:** 16 STZ-induced diabetics Wistar rats (10 weeks old) divided into control and aerobic training groups. Time and intensity of exercise session began with 15 minutes and 10 m/min, and gradually increased to 40 minutes and 25 m/min at seventh week and kept to the end of eighth's week (8 weeks). Cardiac PGC-1 $\alpha$  gene expression analyzed by PCR, and plasma concentration of insulin, glucose were analyzed by ELISA method 48 hours after the last session of exercise training. Data were analyzed by independent t test at alpha level of 0/05.

**Results:** the results showed that aerobic exercise training increased PGC-1 $\alpha$  concentration ( $P<0/001$ ) and plasma irisin ( $P<0/001$ ). Further analysis showed that aerobic exercise training decreased glucose concentration ( $P<0/001$ ) and increased insulin concentration ( $P<0/001$ ), but had no effect of insulin resistance ( $P=0/79$ ). In addition, the results revealed that there is a positive correlation between PGC-1 $\alpha$  and plasma irisin ( $P<0/001$ ) and insulin ( $P=0/019$ ), but it has a negative correlation with plasma glucose ( $P=0/001$ ). There is also a positive significant correlation between isirin and insulin ( $P=0/001$ ), and a negative correlation between irisin and glucose ( $P=0/002$ ).

**Conclusion:** The findings suggest that aerobic exercise training induces increased cardiac PGC-1 $\alpha$  gene expression and plasma irisin. These changes have a significant correlation with lowered glucose and increased plasma insulin insulin in STZ-induced diabetics' rats.

**Keywords:** Aerobic training, Diabetes, Heart, PGC-1 $\alpha$ , Irisin

---

\*Pasdaran St, Sanandaj Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. Postal code: 6616935391, Tel: 08733288661 Fax: 0873328661, Email: kh.mohamadzadeh@gmail.com