مجله دیابت و متابولیسم ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۹؛ دوره ۱۹ (شماره ۶) ۳۲۸-۳۱۸

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی و تداومی با شدت متوسط بر میزان پلاسمایی Wnt3a، Wnt4 و تعداد سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

حمید دانشمندی[1*]، اکبر اعظمیان جزی[2]، بهنام قاسمی[3]

چکیده

مقدمه: نقش Wntها به‌عنوان واسطه‌های توسعه‌ی پانکراس تأیید شده است و تمرینات ورزشی ممکن است بر این فرآیند تأثیر داشته باشد. بنابراین هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی و تداومی با شدت متوسط بر میزان پلاسمایی Wnt3a، Wnt4 و تعداد سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است.

روش‌ها: ۲٤ سر رت به چهار گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین تداومی و مقاومتی با شدت متوسط تقسیم شدند. دیابت در اثر تزریق وریدی دوز ۱۱۰ میلی‌گرمی نیکوتین آمید و تزریق دوز ٤۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌های صحرایی ایجاد شد. برنامه‌ی مداخلات ورزشی به‌مدت هشت هفته انجام گردید. Wnt3a و Wnt4 پلاسمایی به روش الایزا و تعداد سلول‌های بتا با روش هماتوکسین – ائوزین ارزیابی شد.

یافته‌ها: تحلیل داده‌ها نشان داد که تعداد سلول‌های بتا در گروه‌های ورزشی نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (P< ۰/۰۵). همچنین، تغییر معنی‌داری در میزان پلاسمایی Wnt3a و Wnt4 گروه‌های ورزشی نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده گردید (P< ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط و هشت هفته تمرین مقاومتی شدت متوسط احتمالاً باعث تکثیر و حفاظت سلول‌های بتا در پاسخ به افزایش Wnt3a و کاهش Wnt4 در رت‌های دیابتی می‌شود.

واژگان کلیدی: سلول‌های بتا، تمرین ورزشی، Wnt3a و Wnt4

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- گروه آسیب‌شناسی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

[*] ***نشانی:*** شهرکرد، بلوار رهبر، دانشگاه شهرکرد، کدپستی: ۸۸۱۸٦۳٤۱٤۱، تلفن: ۰۳۸۳۲۳۲٤٤۰۱، پست الکترونیک: daneshmand@stu.sku.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۰۴ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۹/۰۵/۱۷** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۲۷**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی است که طبق آمار فدراسیون بین المللی دیابت[1] افراد مبتلا به دیابت در سال ۲۰۱۷ حدود ٤۲۵ میلیون نفر بوده است که پیش‌بینی شده است تا سال ۲۰٤۵ تعداد کل افراد مبتلا به دیابت به ٦۲۹ میلیون افزایش یابد [۱]. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش تعداد سلول‌های بتا و نقص عملکرد سلول‌های بتا، در شیوع دیابت نوع یک و دو اهمیت ویژه‌ای دارد [۲] و عنوان شده است که ترشح ناکافی انسولین به‌واسطه تخریب سلول‌های بتای پانکراس در پاسخ به مقاومت انسولین طولانی مدت، با شیوع دیابت نوع دو و افزایش شدت این بیماری در افراد مبتلا همراه است [۳].

Stamateris و همکاران در سال ۲۰۱٦ عنوان کردند افزایش گلوکز خون از طریق سیگنالینگ انسولین منجر به افزایش تکثیر سلول‌های بتا می‌شود [٤]. این افزایش سلول‌های بتا منجر به افزایش ترشح انسولین برای جبران مقاومت به انسولین منجر می‌شود ولی برخلاف آن، مقاومت انسولینی شدید یا طولانی مدت در دیابتی‌ها، با کاهش تکثیر سلول‌های بتا و همچنین اختلال و کاهش در عملکرد سلول‌های بتا همراه است؛ در نتیجه، در پاسخ به مقاومت انسولینی طولانی مدت، تعداد و عملکرد سلول‌های بتا حفظ نمی‌شود [۳] که در نهایت به کاهش ترشح انسولین و افزایش غلظت گلوکز خون در جمعیت‌های مذکور منجر می‌شود.

مطالعات مربوط به همبستگی ژنوم تعداد چندین ژنوم را نشان داده است که حداقل چهارده مورد از این ژن‌ها در رشد و عملکرد جزایر پانکراس دخیل هستند. هفت عدد از این ژن‌ها جزء یا هدف مسیر سیگنالینگ Wnt[2] هستند [۵]. پروتئین‌های Wnt گلیکوپروتئین‌های ترشحی هستند که به اعضای خاصی از خانواده گیرنده‌های Frizzled در سلول‌های هدف متصل می‌شوند. Wntها نقش مهمی را به‌عنوان واسطه‌های توسعه‌ی پانکراس ایفا می‌کنند و قادر به القای تکثیر سلول‌های بتای پانکراس در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن هستند [٦].

مشخص شده است که دو پروتئین Wnt3a و Wnt4 توسط عضلات اسکلتی و بافت چربی سفید در طی توسعه‌ی مقاومت به انسولین ترشح می‌شود و نقش مهمی در تداخل بین بافت‌های مقاوم در برابر انسولین و سلول‌های بتا پانکراس دارد [۷]. فعال‌سازی سیگنال Wnt در جزایر پانکراس از طریق گردش خونی Wnt3a منجر به ترشح انسولین بیشتر و تسریع افزایش در سلول‌های بتا می‌شود، بنابراین منجر به انطباق جزایر با نیازهای افزایش انسولین در یک وضعیت پیش دیابتی می‌شود [۷]. همچنین گزارش شده است که Wnt3a و Wnt4 مایوکاین‌های قوی هستند و میزان بیان و ترشح آنها می‌تواند در پاسخ به تغییرات تغذیه‌ای و متابولیکی تنظیم شود [۷]. Rulifson و همکاران (۲۰۰۷) به تازگی اثرات سیگنالینگ Wnt را در تنظیم ژن و تکثیر سلول‌های بتا با استفاده از هر دو روش درون و برون آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها عنوان کردند که Wnt3a تکثیر سلولی سلول‌های بتا را تحریک و تولید آکسین[3] منجر به اختلال در گسترش سلول‌های بتا می‌شود [۸].

تمرینات ورزشی به‌عنوان مکمل در درمان دارویی، در مدیریت دیابت مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات انجام شده در انسان‌ها و حیوانات نشان داده‌اند که ورزش، مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد [۹]، حساسیت انسولین را افزایش می‌دهد [۱۱ ،۱۰] ؛ استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد [۱۱] و از سلول‌های بتا حفاظت می‌کند [۱۳-۱۱]. Ranjbari و همکاران (۲۰۱٦) عنوان کردند که چهار هفته تمرین شنا همراه با مصرف عصاره گزنه به‌طور مؤثری باعث بهبود پارامترهای دیابتی و ترمیم بافت پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین در داخل بدن گردید [۱٤]. Maldonado و همکاران (۲۰۱۷) عنوان کردند هشت هفته تمرین دویدن منجر به افزایش هیپرتروفی سلول‌های بتا می‌شود. آنها همچنین بیان کردند که تمرین شدت متوسط نسبت به تمرین با شدت بالا

[1] International Diabetes Federation
[2] Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family member
[3] Axin

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

منجر به افزایش بیشتری در تعداد سلول‌های بتا می‌شود [۱۳]. همچنین Shih and Kwok (۲۰۱۸) در تحقیقی گزارش کردند که ۱۲ هفته فعالیت ورزشی موجب افزایش ترشح انسولین و نیز بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و حساسیت به انسولین می‌شود [۱۰]. Ghiasi و همکاران (۲۰۱۹) عنوان کردند ۱۲ هفته تمرین شنا با تأثیر بر بیان سیرتوئین ۱[1] در پانکراس منجر به افزایش حساسیت انسولینی و حفاظت سلول‌های بتا از مرگ سلولی می‌شود [۱۱]. درحالی‌که در پژوهش Huang و همکاران در سال (۲۰۱۱)، شش هفته ورزش اختیاری در موش‌های دیابتی نوع یک، محتوا و ترشح انسولین را افزایش داد، اما در چگالی جزایر و تعداد سلول‌های بتا تغییری ایجاد نکرد [۱۵].

بسیاری از مطالعات اخیر نشان داده اند که مسیر استاندارد سیگنالینگ Wnt / β-catenin در سندرم متابولیک و به‌ویژه دیابت درگیر است و در هر دو محیط آزمایشگاهی و داخل بدن نقش مهمی در تولید انسولین و تنظیم پانکراس دارد [۱۷، ۱۶]. بتاکاتنین به‌عنوان هدف پایین دستی مهم در مسیر سیگنالینگ Wnt، رونویسی TCF / LEF و دیگر ژن‌های Wnt را کنترل می‌کند. نشان داده شده است که مسیر سیگنالینگ Wnt / β-catenin رشد، تمایز و جابجایی سلول‌ها را تنظیم و کنترل می‌کند و بتا کاتنین که بیان ژن‌های هدف را فعال می‌کند اثرات مختلفی را در مراحل مختلف رشدی پانکراس موجب می‌شود [۱۸]. به‌عنوان مثال Wang و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیقی به بررسی تأثیر سیگنالینگ Wnt بر تمایز سلول‌های بتای پانکراس از سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی پرداختند. آنها عنوان کردند که سیگنال Wnt در تمایز سلول‌های بتا از سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی درگیر است. اما شواهد آشکاری مبنی بر درگیری پروتئین غیر فسفوریله بتاکاتنین در تمایز مشاهده نکردند [۱۹]. به‌علاوه Figeac و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که فعال‌سازی سیگنالینگ Wnt / β-catenin در رت‌های دیابتی شده با STZ منجر به بازایی جزایر و احیا سلولی جزایر پانکراس آسیب دیده می‌شود [۲۰].

نتایج برخی از مطالعات بیانگر افزایش فعالیت مسیر Wnt ناشی از فعالیت بدنی و فشارهای مکانیکی وارد بر عضله‌ی اسکلتی هستند [۲۲، ۲۱]. نشان شده است که هشت هفته تمرینات قدرتی – توانی موجب افزایش فعالیت مسیر Wnt و بیان پروتئین بتا کاتنین در عضله‌ی اسکلتی می‌شود [۲۳]. همچنین، اجرای دو هفته دویدن اختیاری باعث کاهش معنی‌دار Wnt3a و Wnt9a و همچنین افزایش سطوح بتاکاتنین فسفوریله که از ملکول‌های کلیدی مسیر Wnt و میلین‌سازی گردید [۲٤]. در تحقیق Fujimaki و همکاران (۲۰۱٤)، چهار هفته دویدن اختیاری و با شدت آرام روی چرخ گردان موجب بیش تنظیمی مسیر Wnt و افزایش بتا کاتنین در گروه تمرین شد [۲۵]. Yang و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیقی به بررسی تأثیر تمرینات شنا بر مقاومت به انسولین از طریق مسیر سیگنالی Wnt3a/β-catenin در موش‌های دیابتی نوع دو پرداختند. آن‌ها عنوان کردند که هشت هفته تمرینات شنا منجر به کاهش مقاومت به انسولین از طریق مسیر سیگنالی Wnt3a/β-catenin می‌شود [۹]. به‌علاوه Pezhman و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که ۱۰ هفته تمرینات شنا می‌تواند تا حدودی تغییرات ناشی از دیابت در مسیر Wnt را از طریق تعدیل اسکلروستین یا قند خون جبران کند [۲٦]. از طرفی، Vising و همکاران (۲۰۱۳) نیز عنوان داشتند که ۱۰ هفته تمرین استقامتی تغییر معنی‌داری در سطوح پایه پروتئین‌های پیام رسان بتاکاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا ایجاد نکرد [۲۷]. Amin و همکاران (۲۰۱٤) به این نتیجه رسیدند که متعاقب فعالیت ورزشی در موش‌های صحرایی تغییر معنی‌داری در میزان بیان پروتئین بتا کاتنین و Wnt3a مشاهده ایجاد نمی‌شود [۲۸].

در سال‌های اخیر، نقش سیگنال Wnt / β-catenin در چندین عملکرد حیاتی در جزایر پانکراس مشخص شده است. اول اینکه مشخص شده است که عدم تحمل گلوکز در موش‌های با نقص سیگنال Wnt استاندارد به‌واسطه حذف یا برداشت ژنتیکی گیرنده Wnt (Lrp5) است [۲۹]. دوم، نشان داده شده است که سیگنال Wnt / β-catenin در رشد و گسترش

[1] Sirtuin 1

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

پانکراس اهمیت ویژه‌ای دارد [۵]. به‌علاوه نشان داده شده است که هورمون GLP-1[1] موجب تحریک فعالیت Wnt در جزایر پانکراس موش بالغ می‌شود [۳۰] و هر دو TCF7L2[2] و β-cat برای تحریک تکثیر سلولی GLP-1 برای INS-1 سلول بتای پانکراس موش مورد نیاز است [۳۱]. همه‌ی این اثرات به نقش سیگنال Wnt / β-catenin به‌عنوان یک تعیین کننده‌ی کلیدی توده‌ی سلول‌های بتا و ترشح انسولین اشاره دارد. از طرفی، به خوبی شناخته شده است که سیگنالینگ GSK3β[3] و β-catenin توسط تمرینات ورزشی در عضلات اسکلتی انسان تنظیم می‌شود و بنابراین، اهمیت آنها را به‌عنوان واسطه‌های فرآیندهای متابولیکی و رونویسی تأکید می‌کند. علی‌رغم این یافته‌ها، اگرچه برخی مطالعات به بهبود سطوح انسولین و تکثیر سلول‌های بتا در پاسخ به تمرینات ورزشی طولانی مدت اشاره نموده‌اند [۱۳]، اما تاکنون هیچ مطالعه‌ای نقش مستقیم تمرینات ورزشی بر مسیر Wnt در پانکراس را در جمعیت‌های دیابتی بررسی نکرده است. بر پایه‌ی شواهد موجود، به‌نظر می‌رسد که تغییرات مسیر Wnt به‌واسطه‌ی مداخلات درونی یا محیطی با تکثیر یا بازسازی سلول‌های بتا یا سطح انسولین همراه باشد. از این‌رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی و تداومی با شدت متوسط بر میزان پلاسمایی Wnt3a، Wnt4 و تعداد سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام گردید.

روش‌ها

نمونه و نوع تحقیق

پژوهش حاضر در کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی به شماره‌ی IR.SSRC.REC.1398.128 تصویب شده است. در تمامی مراحل کار، استانداردهای اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شدند. این تحقیق به‌صورت مطالعه‌ای تجربی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی شش هفته و میانگین وزنی ۸/۹ ± ۲۳۰/۰۸ گرم انجام گرفت. شرایط نگه‌داری برای تمام گروه‌ها یکسان و به‌صورت ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی در دمای تقریبی ۲۰ تا ۲۳ درجه در قفس‌های پلی‌کربنات ساخت شرکت انحصاری رازی راد با اندازه تقریبی ۲۱×۳۴×۵۴ سانتی‌متر نگه‌داری شدند. آب و غذا (پلت ویژه موش) به‌طور آزادانه در دسترس تمام نمونه‌ها قرار داشت. پس از یک هفته آشناسازی رت‌ها با محیط و شرایط کلی آزمایشگاه، رت‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه شش تایی شامل گروه کنترل سالم، گروه کنترل دیابتی، گروه تمرین یک (گروه تمرینی تداومی هشت هفته‌ای با شدت متوسط)، گروه تمرین دو (گروه تمرینی مقاومتی هشت هفته‌ای با شدت متوسط) تقسیم شدند.

روش ایجاد دیابت

به‌منظور القای دیابت، پس از ۱۲ ساعت محرومیت رت‌ها از غذا، نیکوتین آمید – استرپتوزوتوسین محلول در بافر سیترات با pH: ۴/۵ تزریق درون صفاقی گردید. به طوری‌که ابتدا نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شده و پس از ۱۵ دقیقه استروپتوزوتوسین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. به رت‌های غیردیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات تزریق شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق، با ایجاد جراحت کوچکی توسط لانست بر روی ورید دمی رت‌ها، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر خوانده شد و رت‌هایی که قند خون آنها مساوی یا بالاتر از ۲۰۰ mg/dL بود، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند [۳۲].

پروتکل‌های تمرین

آشناسازی رت‌ها با پروتکل‌های تمرینی یک هفته پس از القاء دیابت انجام شدند. بدین صورت که رت‌های گروه تمرین مقاومتی از نردبان پلکانی بدون هیچ مقاومتی در پنج جلسه تمرینی پیاپی بالا رفتند. همچنین رت‌های گروه تمرین تداومی

[1] Glucagon-like peptide-1
[2] Transcription factor 7-like 2
[3] glycogen synthase kinase-3β

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

برای یک هفته بر روی تردمیل با سرعت (۰/۳ km/h ، min/d ۱۰) دویدند. پس از مرحله آشناسازی، رت‌های گروه تجربی به‌مدت هشت هفته در تمرینات شرکت کردند.

تمرین تداومی: (گروه تمرینی ۱)

پروتکل تمرین تداومی شدت متوسط شامل پنج جلسه در هفته برای هشت هفته انجام شد. به‌طوری که در چهار هفته ابتدایی، m/min ۵ برای پنج دقیقه، m/min ۱۲ برای پنج دقیقه و m/min ۱۸ برای ۲۰ دقیقه انجام شد. برای چهار هفته دوم پروتکل شامل m/min ۱۰ برای پنج دقیقه، m/min ۱٦ برای پنج دقیقه بعدی و m/min ۲۲ برای ۳۰ دقیقه انتهایی انجام شد [۳۳].

تمرین مقاومتی: (گروه تمرینی ۲)

یک هفته بعد از القاء دیابت، حیوانات به‌مدت پنج روز متوالی قبل از آزمون حداکثر بار، با تمرینات آشنا شدند. آزمون شامل بار اولیه ۷۵ درصد وزن بدن بود. پس از اتمام اولین صعود، یک دوره استراحت دو دقیقه‌ای قبل از صعود بعدی در نظر گرفته شد. برای صعود بعدی بار با ۱۵، ۲۵ یا ٤۰ درصد از وزن بدن به ترتیب در هفته‌های اول، چهارم و هشتم پروتکل اعمال شد. این افزایش به‌طور متوالی تکرار شد تا حیوان نتواند در طول بارگیری (حداکثر شش صعود) صعود را کامل کند. پروتکل تمرینات ورزشی مقاومتی با استفاده از ارزش نرمال شده حداکثر بار برای هر موش صحرایی و با توجه به وزن بدن رت‌ها بارگیری شد. پروتکل تمرینات مقاومتی برای هشت هفته، پنج روز در هفته، با شدت متوسط (٤۰ تا ٦۰ درصد حداکثر بار [۳٤])، به‌عنوان توصیه شده برای افراد مبتلا به دیابت [۳۵]، با ۱۵ صعود در هر جلسه و یک فاصله‌ی زمانی یک دقیقه‌ای استراحت بین صعودها انجام شد.

روش‌های آزمایشگاهی

همه‌ی حیوانات ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی، طبق برنامه‌ی از پیش تعیین شده توسط متخصصین کار آزموده و با استفاده از شیوه‌ی مناسب بیهوش، کشته و جراحی شدند. در این تحقیق سعی بر آن بود تا حیوانات مورد مطالعه در کمترین زمان ممکن و با حداقل درد و آزار کشته شوند. بنابراین، رت‌ها با استفاده از زیلازین و کتامین بیهوش شدند. سپس با برش پوست در ناحیه شکم و قفسه سینه، از طریق باز کردن حفره‌ی شکمی، حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون مستقیماً از قلب رت‌ها توسط سرنگ گرفته شد و به لوله‌ی آزمایش حاوی EDTA منتقل شد. سپس برای تهیه پلاسما نمونه‌های جمع‌آوری شده به‌سرعت سانتریفیوژ (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه) گردید. Wnt3a پلاسمایی و Wnt4 پلاسمایی با استفاده از کیت Wnt3a و Wnt4 ساخت کشور چین، محصول شرکت Uscn life science inc و به روش الایزا با استفاده از دستگاه الیزا ریدر آنالیز شد.

برای جلوگیری از تغییرات پس از مرگ و تغییرات خود تخریبی سلول‌های نواحی عمقی پانکراس، بافر فرمالین ۱۰ ٪ با عمل انتشار داخل رگی از طریق عروق خونی به پانکراس فرستاده شد تا ثبوت مقدماتی روی کل توده‌ی مغز بافت صورت گیرد و از تخریب سلول‌ها، در مراحل اولیه‌ی پس از مرگ جلوگیری به‌عمل آید. سپس به روش تهیه مقاطع بافتی برش‌هایی به ضخامت ٦-۵ میکرومتر تهیه و پس از آن این برش‌ها با روش هماتوکسین – ائوزین رنگ آمیزی شدند. برای محاسبه‌ی تعداد سلول‌های بتا و پراکندگی آنها تصویر پانکراس توسط عدسی شیء X ٤۰ با منفذ عددی ۲۵ توسط دوربین ویدئویی به صفحه‌ی مانیتور منتقل شد. ده میدان به‌صورت کاملاً تصادفی انتخاب و سلول‌های بتا در جزایر لانگرهانس شمارش شد.

تجزیه و تحلیل آماری

ابتدا به‌منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپرو - ویلک استفاده شد. برای مقایسه‌ی بین گروهی از آزمون ANOVA یک سویه و در صورت معنی‌دار بودن تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی شفه برای تعیین محل تفاوت‌ها استفاده شد. داده‌ها در سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS (نسخه‌ی

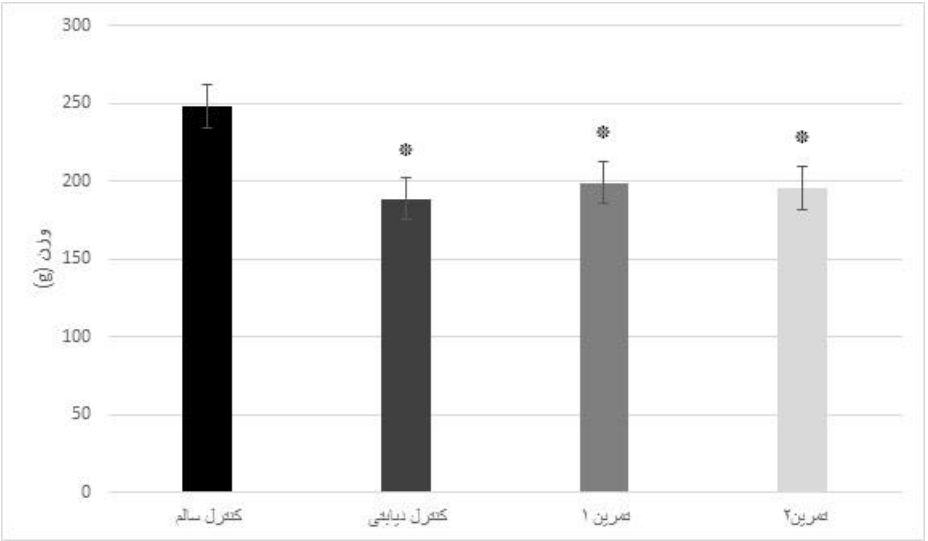
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

۲۰) و برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Excel (نسخه ۲۰۱۳) استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین وزن رت‌ها (نمودار۱) در گروه‌های دیابتی (کنترل دیابتی، تمرین ۱ و ۲) نسبت به گروه کنترل سالم پس از هشت هفته تمرین کاهش معنی‌داری داشت (p< ۰/۰۵). اما اختلاف معنی‌داری بین میانگین وزن گروه‌های تمرین ۱ و۲ با گروه کنترل دیابتی مشاهده نگردید. نتایج حاصل از شمارش تعداد سلول‌های بتای پانکراس (نمودار ۲) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تحقیق است (p< ۰/۰۵). همچنین، مشاهده گردید که استرپتوزوتوسین موجب تخریب سلول‌های بتا در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم می‌شود (P= ۰/۰۰۱). علاوه بر این، انجام هشت هفته تمرین در گروه‌های تمرین ۱ و ۲ موجب افزایش تعداد سلول‌های بتا نسبت به گروه کنترل دیابتی گردید (P= ۰/۰۰۱).

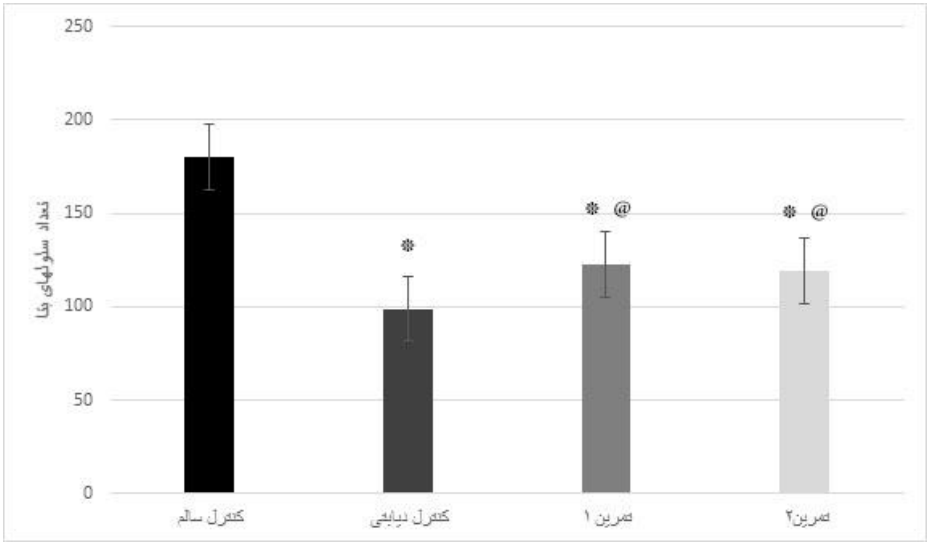
با توجه به نتایج جدول ۱، مشخص می‌شود که تفاوت معنی‌داری بین حداقل دو گروه در متغیرهای مورد بررسی وجود دارد. در ادامه برای بررسی اینکه کدام گروه‌ها با هم اختلاف معنی‌دار دارند از آزمون تعقیبی شفه استفاده شد که نتایج نشان داد بین گروه تمرین ۱ با کنترل سالم (P= ۰/۰۰۱)، کنترل دیابتی (P= ۰/۰۰۱) و تمرین ۲ (P= ۰/۰۰٤) تفاوت معنی‌داری در سطوح پلاسمایی Wnt3a وجود دارد. همچنین نتایج حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین ۲ با گروه کنترل سالم (P= ۰/۰۵) است. به‌علاوه نتایج بیانگر تفاوت معنی‌دار در میانگین Wnt4 گروه کنترل سالم در مقایسه با گروه‌های کنترل دیابتی (P = ۰/۰۰۱) و تمرین ۱ (P = ۰/۰۳۳) و ۲ (P = ۰/۰۰۱) است. همچنین تفاوت معنی‌داری در میانگین Wnt4 گروه کنترل دیابتی در مقایسه با تمرین ۱ (P = ۰/۰۰۱) و گروه تمرین ۲ مشاهده گردید (P = ۰/۰۰۲).



نمودار ۱- تغییرات وزن در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم p < ۰/۰۵

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]



نمودار ۲- تغییرات تعداد سلول‌های بتا در گروه‌های مختلف بعد از ۸ هفته تمرین

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم $p < ۰/۰۵$ @ تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی $p < ۰/۰۵$

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد و نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به تمرینات بر Wnt3a پلاسمایی و Wnt4 پلاسمایی

متغیرها	کنترل سالم	کنترل دیابتی	تمرین ۱	تمرین ۲	مقدار F
Wnt3a (ng/ml)	۰/۴۵ ± ۰/۲۹	۱/۰۵ ± ۰/۲۸	۵/۷۴ ± ۲/۳۵	۲/۶۵ ± ۰/۷۲	۲۱/۶۱*
Wnt4(ng/ml)	۰/۴۷ ± ۰/۱۸	۳/۳۴ ± ۰/۶۳	۱/۳۹ ± ۰/۵۲	۲/۰۷ ± ۰/۴۸	۳۶/۹۲*

* وجود تفاوت معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) بین گروه‌های مورد مطالعه

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تداومی شدت متوسط و هشت هفته تمرین مقاومتی شدت متوسط منجر به افزایش تعداد سلول‌های بتا پانکراس رت‌های دیابتی شده با STZ گردید. نتایج تحقیق حاضر با نتایج Ranjbari و همکاران (۲۰۱۶) [۱۴]، Maldonado و همکاران (۲۰۱۷) [۱۳] و Ghiasi و همکاران (۲۰۱۹) [۱۱] همسو و با تحقیق Huang و همکاران (۲۰۱۱) [۱۵] ناهمسو است. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ در دانشکده‌ی طب ورزشی آمریکا و انجمن دیابت آمریکا به بیماران دیابتی نوع دو توصیه شده است که حداقل ۱۵۰ دقیقه تمرینات ورزشی با شدت متوسط و تمرینات مقاومتی با دو یا سه جلسه در هفته شرکت نمایند [۳۶]. به‌علاوه گزارش شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند توده‌ی سلول‌های بتای پانکراس را افزایش دهد و به‌طور کلی موجب بهبود و افزایش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس می‌شود [۱۰].

از جمله دلایل احتمالی افزایش تعداد سلول‌های بتای پانکراس می‌توان به گیرنده سوبسترای انسولین دو [1] اشاره کرد. عنوان شده است که پروتئین IRS-2 نقش مهمی در رشد و بقای سلول‌های بتا ایفا می‌کند و تنظیم مثبت آن در سلول‌های بتای پانکراس، به درمان دیابت در موش‌های دیابتی با STZ کمک می‌کند. بنابراین، این احتمال وجود دارد که IRS-2 نقش مهمی در عملکرد سلول‌های بتا ایفا نماید [۱۳].

همچنین گزارش شده است که استرس اکسیداتیو ایجاد شده تحت شرایط دیابتیک، در پیشرفت اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس نقش دارد. به‌دلیل بیان نسبتاً کم آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مثل کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز، سلول‌های بتای پانکراس ممکن است در برابر حمله‌ی رادیکال‌های آزاد

[1] insulin receptor substrate -2 (IRS-2)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

آسیب‌پذیر باشند. فعالیت ورزشی می‌تواند آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را افزایش دهد، استرس اکسیداتیو ایجاد شده در بافت پانکراس را کاهش دهد، از تخریب سلول‌های بتا جلوگیری کند و عملکرد و توده سلول‌های بتای پانکراس را بهبود دهد [۱۱].

همچنین فعالیت ورزشی می تواند سطوح سیتوکین‌های التهابی را کاهش داده و یا سطوح سیتوکین‌های ضد التهابی را افزایش دهد. همچنین می‌تواند از انباشت سیتوکین‌های پیش التهابی روی پانکراس پیشگیری و از مرگ ناشی از سیتوکین در سلول‌های بتای جزایر پیشگیری کنند [۳۷].

از طرفی عنوان شده است که حذف GLP-1 در سلول‌های پانکراس ایزوله شده انسان به افزایش آپوپتوز پانکراس منجر می‌گردد؛ درحالی‌که درمان با GLP-1 باعث کاهش آپوپتوز، افزایش تکثیر سلول‌های بتا می‌شود [۳۸]. طی تحقیقی در سال ۲۰۱۵ توسط Lee و همکاران گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنی‌دار GLP-1 در پسران نوجوان مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود [۳۹]. همچنین عنوان شده است اتصال GLP-1 به گیرنده‌های GLP-1 منجر به فعال‌سازی فاکتور القایی ناشی از هیپوکسی ۱ آلفا [1] با واسطه‌ی mTOR می‌گردد و در نهایت با افزایش عملکرد سلول‌های بتا منجر به افزایش ترشح انسولین می‌گردد [٤٠].

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط منجر به افزایش معنی‌دار غلظت سرمی Wnt3a نسبت به گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی گردید. همچنین هشت هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط منجر به افزایش معنی‌دار Wnt3a نسبت به گروه کنترل سالم گردید. علاوه بر این، هشت هفته تمرین تداومی و مقاومتی با شدت متوسط منجر به افزایش معنی دار Wnt4 نسبت به گروه کنترل سالم و کاهش معنی‌دار Wnt4 نسبت به گروه کنترل دیابتی گردید.

همسو با نتایج تحقیق حاضر، Rulifson و همکاران (۲۰۰۷) اثرات سیگنالینگ Wnt را در تنظیم ژن و تکثیر سلول‌های بتا با استفاده از هر دو روش برون و درون آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دادند آنها به این نتیجه رسیدند که Wnt3a از طریق چرخه‌ی سلولی سیکلاین دی یک و دو[2]، کیناز چهار وابسته به سیکلاین[3] و همچنین فاکتور رونویسی هومئودومین Pitx2[4] تکثیر سلولی را در سلول‌های بتای پانکراس تحریک می‌کند و در نهایت به افزایش سنتز و ترشح انسولین منجر می‌شود [۸]. همچنین عنوان شده است که Wnt4 رشد سلول‌های بتا و ترشح انسولین با محرک Wnt3a را کاملاً مسدود می‌کند [۸].

همچنین Kozinski و همکاران (۲۰۱٦) نشان داده‌اند که Wnt3a و Wnt4 به‌طور خاص توسط عضله‌ی اسکلتی و بافت چربی در طی توسعه‌ی مقاومت به انسولین ترشح می‌شود و نقش مهمی در تداخل بین بافت‌های مقاوم در برابر انسولین و سلول‌های بتا پانکراس دارد [۷]. آن‌ها دریافتند که فعال‌سازی سیگنالینگ Wnt در جزایر پانکراس از طریق Wnt3a در گردش خون و تجمع بتا کاتنین متعاقب آن منجر به ترشح انسولین بالاتر و افزایش تکثیر سلول‌های بتا می‌شود و در نتیجه، منجر به انطباق جزایر با نیازهای افزایش انسولین در یک وضعیت پیش دیابتی می‌شود [۷]. به‌نظر می‌رسد این رخدادها توسط گیرنده FZD واسطه‌گری می‌شوند. همسو با نتایج تحقیق حاضر، این نتایج نشان می‌دهد که افزایش در ترشح Wnt3a و کاهش ترشح Wnt4 از بافت مقاوم به انسولین در طی توسعه‌ی دیابت ممکن است مانع پیشرفت بیماری از مرحله‌ی پیش دیابت به دیابتی شود.

همچنین Yang و همکاران (۲۰۱۷) طی تحقیقی به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی شنا از طریق مسیر سیگنالی Wnt3a/β-catenin بر مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع دو پرداختند. آن‌ها عنوان کردند که هشت هفته تمرینات شنا منجر به کاهش مقاومت به انسولین از طریق مسیر سیگنالی Wnt3a/β-catenin می‌شود. همچنین، سطوح mRNA و پروتئین Wnt3a در موش‌های صحرایی دیابتی به‌طور قابل توجهی افزایش را افزایش می‌دهد، اما بیان GSK3β و بتاکاتنین

[1] Hypoxia Inducible Factor 1 alpha (HIF-1α)

[2] Cyclin D1 & D2
[3] Cyclin dependent kinase 4
[4] Homeodomain transcription factor Pitx2

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

را به‌طور معنی‌داری تغییر نمی‌دهد. جالب توجه است که تنظیم افزایشی Wnt3a موجب کاهش فعالیت فسفوریلاسیون GSK3β و کاهش مهار فسفوریلاسیون بتاکاتنین می‌شود که بیانگر بیان انسولین در سلول‌های بتای پانکراس است [۹]. در مطالعه Yang و همکاران، تمرینات ورزشی شنا با شدت کم، متوسط و با شدت زیاد موجب کاهش سطوح mRNA Wnt3a و پروتئین Wnt3a شد و به تبع آن، فسفوریلاسیون GSK3β را افزایش داد و همچنین، سطوح فسفوریلاسیون بتاکتانین را در عضلات اسکلتی رت‌های دیابتی کاهش داد. نتایج آنها نشان داد که تمرینات ورزشی شنا می‌تواند فعال‌سازی مسیر Wnt / β-catenin در شرایط دیابت را تنظیم کند [۹].

Wnt4 به‌عنوان یک لیگاند غیر استاندارد شناخته شده است. سیگنال‌های Wnt غیر استاندارد شامل ترشح کلسیم از ER و افزایش ناشی از کلسیم داخل سلولی است که ممکن است باعث افزایش انسولین از سلول‌های بتا شود. با این حال، برای روشن شدن سازوکار دقیق عملکرد Wnt4 در سلول‌های بتا مطالعات بیشتری لازم است [٤١]. همسو با نتایج تحقیق ما عنوان شده است که در جزایر پانکراس، Wnt4 مانع واسطه‌گری Wnt3a در تکثیر و ترشح انسولین ناشی از گلوکز می‌شود. با این حال احتمالاً فراوانی Wnt4 در جزایر پانکراس و افزایش آن در پاسخ به مقاومت به انسولین حاکی از نقش احتمالی Wnt4 در جزایر پانکراس مستقل از Wnt3a است. چنانچه Kurita و همکاران (۲۰۱۹) تحقیقی با هدف بررسی اثرات رژیم غذایی پرچربی و پر ساکارز بر عملکرد جزایر پانکراس و رابطه آن با تغییرات بیان لیگاند Wnt در سلول‌های بتا مطالعه‌ای انجام دادند. آن‌ها نشان دادند که افزایش سیگنالینگ Wnt4 ناشی از رژیم غذایی پر چربی و پر ساکارز در سلول‌های بتا در تقویت ترشح انسولین ناشی از گلوکز و تخریب تکثیر سلولی سلول‌های بتا درگیر می‌شود. این نتایج به شدت نقش اساسی Wnt4 در تنظیم عملکردهای سلول‌های بتا در جزایر پانکراس موش را نشان می‌دهد [٤١].

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد که تعداد سلول‌های بتا در پاسخ به افزایش Wnt3a و کاهش Wnt4 متعاقب تمرینات ورزشی تداومی و مقاومتی با شدت متوسط افزایش می‌یابد. با این وجود، دستیابی به یک نتیجه‌گیری کلی، نیازمند مطالعات سلولی مولکولی بیشتری در این زمینه است. عدم اندازه‌گیری پروتئین بتاکاتنین از جمله محدودیت‌های تحقیق است. تغییرات Wntها منجر به جابجایی بتاکاتنین به درون هسته سلولی و بیان پروتئین‌های مختلف می‌گردد. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در تحقیقات بعدی مقادیر بیان ژن بتاکاتنین ارزیابی گردد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از کلیه‌ی کسانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

مآخذ

1. Federation I. 2017. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2017.
2. Jiang WJ, Peng YC, Yang KM. Cellular signaling pathways regulating beta-cell proliferation as a promising therapeutic target in the treatment of diabetes. *Experimental and therapeutic medicine* 2018; 16(4):3275-85.
3. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53 Suppl 3:S16-21.
4. Stamateris RE, Sharma RB, Kong Y, Ebrahimpour P, Panday D, Ranganath P, et al. Glucose Induces Mouse beta-Cell Proliferation via IRS2, MTOR, and Cyclin D2 but Not the Insulin Receptor. *Diabete*. 2016; 65(4):981-95.
5. Liu Z, Habener JF. Wnt signaling in pancreatic islets. *Advances in experimental medicine and biology* 2010;654:391-419.
6. Heiser PW, Lau J, Taketo MM, Herrera PL, Hebrok M. Stabilization of beta-catenin impacts

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

pancreas growth. *Development (Cambridge, England)* 2006; 133(10):2023-32.
7. Kozinski K, Jazurek M, Dobrzyn P, Janikiewicz J, Kolczynska K, Gajda A, et al. Adipose- and muscle-derived Wnts trigger pancreatic beta-cell adaptation to systemic insulin resistance. *Scientific reports* 2016; 6:31553.
8. Rulifson IC, Karnik SK, Heiser PW, ten Berge D, Chen H, Gu X, et al. Wnt signaling regulates pancreatic beta cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104(15):6247-52.
9. Yang Q, Wang WW, Ma P, Ma ZX, Hao M, Adelusi TI, et al. Swimming training alleviated insulin resistance through Wnt3a/beta-catenin signaling in type 2 diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2017; 20(11):1220-6.
10. Shih KC, Kwok CF. Exercise reduces body fat and improves insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in overweight and obese male Taiwanese adolescents. *BMC pediatrics* 2018; 18(1):80.
11. Ghiasi R, Naderi R, Sheervalilou R, Alipour MR. Swimming training by affecting the pancreatic Sirtuin1 (SIRT1) and oxidative stress, improves insulin sensitivity in diabetic male rats. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2019; 40(3).
12. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Jeppesen PB. High Intensity Interval Training Improves Glycaemic Control and Pancreatic beta Cell Function of Type 2 Diabetes Patients. *PloS one* 2015; 10(8):e0133286.
13. Jimenez-Maldonado A, Virgen-Ortiz A, Melnikov V, Rodriguez-Hernandez A, Gamboa-Dominguez A, Montero S, et al. Effect of moderate and high intensity chronic exercise on the pancreatic islet morphometry in healthy rats: BDNF receptor participation. *Islets* 2017; 9(1):1-10.
14. Ranjbari A, Azarbayjani MA, Yusof A, Halim Mokhtar A, Akbarzadeh S, Ibrahim MY, et al. In vivo and in vitro evaluation of the effects of Urtica dioica and swimming activity on diabetic factors and pancreatic beta cells. *BMC complementary and alternative medicine* 2016; 16:101.
15. Huang HH, Farmer K, Windscheffel J, Yost K, Power M, Wright DE, et al. Exercise increases insulin content and basal secretion in pancreatic islets in type 1 diabetic mice. *Experimental diabetes research 2*011; 481427.
16. Liu X, Chen D, Wu Z, Li J, Li J, Zhao H, et al. Ghrelin inhibits high glucose-induced 16HBE cells apoptosis by regulating Wnt/beta-catenin pathway. *Biochemical and biophysical research communications* 2016; 477(4):902-7.
17. Wang J, Zhao J, Zhang J, Luo X, Gao K, Zhang M, et al. Association of Canonical Wnt/beta-Catenin Pathway and Type 2 Diabetes: Genetic Epidemiological Study in Han Chinese. *Nutrients* 2015; 7(6):4763-77.
18. Schinner S. Wnt-signalling and the metabolic syndrome. *Hormone and metabolic research* 2009; 41(2):159-63.
19. Wang H, Ren Y, Hu X, Ma M, Wang X, Liang H, et al. Effect of Wnt Signaling on the Differentiation of Islet beta-Cells from Adipose-*Derived Stem Cells* 2017; 2017:2501578.
20. Figeac F, Uzan B, Faro M, Chelali N, Portha B, Movassat J. Neonatal growth and regeneration of beta-cells are regulated by the Wnt/beta-catenin signaling in normal and diabetic rats. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2010; 298(2):E245-56.
21. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science (New York, NY)* 2007; 317(5839):807-10.
22. Bu S, Chen Y, Wang S, Zhang F, Ji G. Treadmill training regulates beta-catenin signaling through phosphorylation of GSK-3beta in lumbar vertebrae of ovariectomized rats. *European journal of applied physiology* 2012; 112(9):3295-304.
23. Leal ML, Lamas L, Aoki MS, Ugrinowitsch C, Ramos MS, Tricoli V, et al. Effect of different resistance-training regimens on the WNT-signaling pathway. *European journal of applied physiology* 2011; 111(10):2535-45.
24. Zheng J, Sun X, Ma C, Li BM, Luo F. Voluntary wheel running promotes myelination in the motor cortex through Wnt signaling in mice. *Molecular brain* 2019; 12(1):85.
25. Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Takemasa T, Kuwabara T. Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *The Journal of biological chemistry* 2014; 289(11):7399-412.
26. Pezhman L, Sheikhzadeh Hesari F, Ghiasi R, Alipour MR. Swim training affects bone canonical Wnt pathway in type 2 diabetes induced by high fat diet and low dose of streptozotocin in male rats. *Arch Physiol Biochem*2019; 125(5):465-9.
27. Vissing K, McGee S, Farup J, Kjolhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2013; 23(3):355-66.
28. Amin H, Vachris J, Hamilton A, Steuerwald N, Howden R, Arthur ST. GSK3beta inhibition and LEF1 upregulation in skeletal muscle following a bout of downhill running. The journal of physiological sciences: *JPS* 2014;64(1):1-11.
29. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

insulin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(1):229-34.
30. Liu Z, Habener JF. Stromal cell-derived factor-1 promotes survival of pancreatic beta cells by the stabilisation of beta-catenin and activation of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2). *Diabetologia* 2009; 52(8):1589-98.
31. Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. The J*ournal of biological chemistry* 2008; 283(13):8723-35.
32. Somboonwong J, Traisaeng S, Saguanrungsirikul S. Moderate-intensity exercise training elevates serum and pancreatic zinc levels and pancreatic ZnT8 expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life sciences* 2015; 139:46-51.
33. Tine Kartinah N, Rosalyn Sianipar I, Nafi'ah, Rabia. The Effects of Exercise Regimens on Irisin Levels in Obese Rats Model: Comparing High-Intensity Intermittent with Continuous Moderate-Intensity Training. *BioMed Research International* 2018; 2018:4708287.
34. Quinteiro H, Buzin M, Conti FF, Dias Dda S, Figueroa D, Llesuy S, et al. Aerobic exercise training promotes additional cardiac benefits better than resistance exercise training in postmenopausal rats with diabetes. *Menopause* (New York, NY). 2015; 22(5):534-41.
35. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical Activity and Diabetes. *Canadian journal of diabetes* 2018; 42 Suppl 1:S54-s63.
36. Dugan JA. Exercise recommendations for patients with type 2 diabetes. JAAPA : *official journal of the American Academy of Physician Assistants* 2016; 29(1):13-8;quiz 1.
37. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology* 2011; 10:12.
38. Christensen TF, Randlov J, Kristensen LE, Eldrup E, Hejlesen OK, Struijk JJ. QT Measurement and Heart Rate Correction during Hypoglycemia: Is There a Bias? *Cardiology research and practice* 2010: 961290.
39. Lee SS, Yoo JH, So YS. Effect of the low- versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Journal of physical therapy science* 2015; 27(10):3063-8.
40. Carlessi R, Chen Y, Rowlands J, Cruzat VF, Keane KN, Egan L, et al. GLP-1 receptor signalling promotes beta-cell glucose metabolism via mTOR-dependent HIF-1alpha activation. *Sci Rep* 2017; 7(1):2661.
41. Kurita Y, Ohki T, Soejima E, Yuan X, Kakino S, Wada N, et al. A High-Fat/High-Sucrose Diet Induces WNT4 Expression in Mouse Pancreatic beta-cells. *The Kurume medical journal* 2019; 65(2):55-62.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]

THE EFFECT OF EIGHT WEEKS OF MODERATE-INTENSITY RESISTANCE AND CONTINUOUS TRAINING ON PLASMA LEVELS OF WNT3A, WNT4, AND THE NUMBER OF BETA CELLS OF THE PANCREAS IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS

Hamid Daneshmandi[*1], Akbar Azamian Jazi [2], Behnam Ghasemi [3]

1. *Department of Exercise Physiology, Shahrekord University, Shahrekord, Iran*
2. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran*
3. *Department of Corrective Exercises and Sports Injury, Faculty of Humanities, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran*

ABSTRACT

Background: The role of Wnts as mediators of pancreatic development has been confirmed, and exercise training may affect this process. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of eight weeks of resistance training and moderate-intensity training on plasma Wnt3a, Wnt4, and pancreatic beta-cell count in streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: Twenty-four rats were divided into four groups: healthy control, diabetic control, diabetic + moderate-intensity continuous training, and diabetic + moderate-intensity resistance training. Diabetes was induced by intravenous injection of 110 mg nicotinamide and 40 mg streptozotocin per kg of body weight. The exercise training intervention was performed for eight weeks. Plasma Wnt3a and Wnt4 were measured by the ELISA method, and the number of beta cells was assessed by hematoxylin-eosin.

Results: Data analysis showed that the number of beta cells in the exercise group increased significantly compared to the diabetic control group ($P<0.05$). Also, a significant change was observed in the plasma levels of Wnt3a and Wnt4 in the exercise group compared to the healthy control group ($P<0.05$).

Conclusion: It seems that eight weeks of moderate-intensity continuous training and eight weeks of moderate-intensity resistance training probably caused the proliferation and protection of beta cells in response to an increase in Wnt3a and a decrease in Wnt4 in the diabetic rats.

Keywords: Beta cells, Exercise, Wnt3a and Wnt4

* Rahbar Bolvar, Shahrekord University, Shahrekord, Iran. Postal Code: 64165478, Tel: 03832324401, Email: daneshmand@stu.sku.ac.ir

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-22]