مجله دیابت و متابولیسم ایران. بهمن- اسفند ۱۳۹۲؛ دوره ۱۳ (شماره ۳) ۲۶۲-۲۵۲

اثر تمرین هوازی و مصرف عصاره بنه بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

تکتم محمودزاده[۱]، مرضیه ثاقب جو*[۱]، علی ثقه الاسلامی[۱]، مهدی هدایتی[۲]

چکیده

مقدمه: دیابت یکی از معضلات سلامتی در تمامی جوامع محسوب می‌گردد. تداخل ورزشی و تداخل دارویی خصوصاً داروهای گیاهی، از جمله رویکردهای بهبود وضعیت افراد دیابتی تلقی می‌گردد. هدف از اجرای این پژوهش، بررسی اثر شش هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره بنه، بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

روش‌ها: تعداد ۳۶ سر موش نر نژاد ویستار در پنج گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابت + تمرین، دیابت + عصاره، دیابت + تمرین + عصاره قرار گرفتند. دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (۴۰mg/kg) القاء شد. برنامه تمرینی شامل ۶ هفته تمرین هوازی روی نوارگردان (۵ جلسه در هفته، هر جلسه ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب ۵ درصد) بود. گروه‌های عصاره در پایان هر جلسه تمرین، بر اساس وزن بدن، عصاره بنه دریافت کردند. پس از ۶ هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره، سطوح پلاسمایی گلوکز و انسولین به‌منظور سنجش عملکرد سلول‌های بتا (با استفاده از مدل HOMA-B) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه با سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ تحلیل شدند.

یافته‌ها: شاخص HOMA-B در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۰۱). همچنین میانگین شاخص HOMA-B در گروه‌های دیابت + عصاره و دیابت + تمرین + عصاره در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (مقادیر P به‌ترتیب ۰/۰۰۳، ۰/۰۰۱) و بین میانگین شاخص HOMA-B در گروه کنترل دیابتی با دیابت + تمرین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۰۵۲).

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که مصرف عصاره بنه به تنهایی و همراه با انجام تمرین هوازی منجر به بهبودی معنی‌دار، در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده است. همچنین مصرف عصاره به‌همراه تمرین در مقایسه با تمرین به تنهایی تأثیر بیشتری بر بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس داشته است. به‌نظر می‌رسد انجام فعالیت‌های ورزشی به همراه مصرف گیاهان دارویی خاص، می تواند به‌عنوان یک روش درمانی مکمل در بهبود وضعیت بیماران دیابتی مد نظر قرار گیرد.

واژگان کلیدی: دیابت، تمرین هوازی، عصاره بنه، عملکرد سلول‌های بتا، موش‌های صحرای

۱- گروه تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۲- مرکز تحقیقات سلولی مولکولی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* *نشانی*: بیرجند، انتهای بلوار شهید آوینی، پردیس دانشگاه بیرجند، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن همراه: ۰۹۱۲۵۲۷۲۵۳۰، نمابر: ۰۵۶۱۲۵۰۲۰۳۲، پست الکترونیک: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۰۸ تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۱۱/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۲۱

مقدمه

دیابت یک مشکل جدی پزشکی است که شیوع آن در سراسر جهان به‌طور چشمگیری در حال افزایش است [۱]. آمار افراد مبتلا به دیابت در سال ۱۹۹۷ حدود ۱۲۵ میلیون نفر بوده است [۲] که پیش‌بینی شده است تا سال ۲۰۳۰، تعداد کل افراد مبتلا به دیابت به ۵۵۲ میلیون افزایش یابد [۳]. دیابت به دو شکل اصلی نوع یک و نوع دو دسته بندی می‌شود. در دیابت نوع یک، بیماری، حاصل اختلال در عملکرد سیستم ایمنی علیه سلول‌های تولید کننده انسولین در پانکراس است. دیابت نوع دو، ناشی از مقاومت بافت‌های محیطی به عملکرد انسولین مانند اختلال پاسخ سلول‌های عضلانی به انسولین است [٤]. دیابت نهایتاً منجر به فقدان توده سلول‌های بتای پانکراس می‌شود. در واقع، مرگ سلول‌های بتا ممکن است، ویژگی مشترک دیابت نوع یک و دو باشد، اگرچه احتمالاً سازوکار فعالیت آن در دو وضعیت متفاوت باشد [۵]. کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با بروز عوامل متابولیکی حاد و مزمن همراه است و عدم کنترل صحیح آن موجب بروز اختلالاتی از قبیل نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود [٦].

استرس اکسیداتیو که نتیجه عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد، به شدت با دیابت و عوارض آن در ارتباط است [۷]. به‌نظر می‌رسد افزایش قند خون، هم از طریق سازوکارهای آنزیمی و هم سازوکارهای غیرآنزیمی استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. سازوکارهای دفاعی آنتی‌اکسیدانی برای حفاظت سلول‌ها و بافت‌ها از آسیب اکسیداتیو، مهم هستند [۸] و شامل آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی مثل ویتامین‌های A و C و آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز می‌شوند [۹]. با افزایش استرس اکسیداتیو تحت شرایط دیابتیک، سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی تخلیه شده و تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد [۸]. سطوح بالای رادیکال آزاد و کاهش همزمان سیستم‌های دفاعی آنتی اکسیدانی، می‌تواند منجر به آسیب ارگانل های سلولی و آنزیم‌ها، افزایش پراکسیداسیون لیپید و توسعه عوارض دیابت شود [۱۰]. یکی از بافت‌های هدف افزایش استرس اکسیداتیو، سلول‌های بتای پانکراس است [۱۱].

پانکراس ارگانی است که به میزان زیادی در تنظیم متابولیسم مواد مغذی درگیر است. اهمیت پانکراس در موازنه مواد مغذی در کل بدن به‌وسیله این حقیقت مشخص شده است که در شرایط پاتولوژیک مختلف مثل دیابت نوع یک و دو، که درگیر در متابولیسم مواد مغذی‌اند، به عدم تنظیم سلول‌های پانکراس مربوط هستند. بعد از فقدان توده سلول‌های بتای پانکراس به سبب دیابت نوع یک یا دو، تولید مجدد این سلول می‌تواند اتفاق بیفتد. بنابراین مطالعه روی سازوکارهایی که پلاستیسیتی سلول‌های بتا را می‌تواند تنظیم کند، یک گام مهم در توسعه استراتژی‌های مؤثر در درمان دیابت است [۵].

مدت‌های طولانی است که تمرین ورزشی به‌عنوان یک مکمل در درمان دارویی، در مدیریت دیابت مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات انجام شده در انسان‌ها و حیوانات نشان داده‌اند که ورزش، مقاومت انسولین را بهبود می‌بخشد، حساسیت انسولین را افزایش می‌دهد [۱]؛ استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و از سلول‌های بتا حفاظت می‌کند [۸]. فعالیت‌های ورزشی همچنین می‌تواند؛ توده سلول‌های بتای پانکراس را افزایش دهد و به‌طور کلی موجب بهبود و افزایش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس شود [۱].

هرچند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت قندی، استفاده از انسولین و داروهای کاهنده قند خون است، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعددی نظیر افزایش ذخایر چربی (لیپوتروفی)، تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلایسمیک بوده و در دراز مدت نیز بر روند ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیری ندارند [٦]. داروهای گیاهی نسبت به داروهای شیمیایی دارای سمیت کمتر و اثرات جانبی کمتر می‌باشد و اقبال عمومی برای مصرف آنها بیشتر است [۱۲]. از زمان‌های بسیار دور استفاده از گیاهان دارویی از اولین درمان‌های دیابت بوده است [۱۳]. تاکنون تأثیر مثبت بیش از ۱۲۰۰ گیاه دارویی در کاهش میزان قند خون و یا کاهش عوارض ناشی

از آن شناخته شده است [۱٤]. از آنجا که سازوکار این گیاهان در کاهش قند خون کمتر مطالعه شده، به نظر می‌رسد انجام تحقیقات در این زمینه از ارزش خاصی برخوردار باشد؛ چرا که پیدا کردن محل اثر گیاهان کاهنده قند خون می‌تواند در انتخاب گیاه در درمان کمکی دیابت نوع یک و دو کمک نماید. یکی از سازوکار های پیشنهادی در این زمینه، از طریق اثرگذاری روی سلول‌های جزایر لانگرهانس پانکراس است که با تحریک این سلول‌ها در ترشح بیشتر انسولین، باعث افزایش متابولیسم قند خـون می‌شود [۱۵].

دسته درخت پسته که شامل ۱۳ نوع یا بیشتر می‌باشد، به خانواده آناکاردیاسه[1] تعلق دارند. یک نوع از پسته که در دامنه وسیعی پخش شده است، پسته وحشی[2] است که در ایران آن را بنه[3] می‌نامند [۱٦]. بنه دارای خواص آنتی دیابتیک است [۱۷]. روغن هسته پسته وحشی محتوای منحصر به فردی از استرول و توکوفرول را دارا می‌باشد که آن را به‌عنوان یک منبع آنتی‌اکسیدان طبیعی معرفی می‌سازد [۱٦]. نقش ترکیبات آنتی‌اکسیدانی هم در حفاظت و هم درمان دیابت در تحقیقات علمی متعددی مشاهده شده است [۱۱،۱۸].

بنا به دانش ما، تاکنون پژوهشی که به‌طور همزمان به مطالعه اثر یک دوره تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره بنه بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی پرداخته باشد، مشاهده نشده است. لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر ٦ هفته تمرین هوازی روی نوار گردان و مصرف عصاره بنه بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی می‌باشد.

روش‌ها

آزمودنی ها

تعداد ٤۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱٤-۱۲ هفته و محدوده وزنی ۲٤۰-۱۸۰ گرم، از دانشگاه علوم پزشکی بیرجند خریداری شدند. حیوان‌های مورد آزمایش، طی مراحل پژوهش در قفس‌های پلی کربنات شفاف ساخت شرکت رازی راد، در دمای محیطی ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ٥٥-٤٥ درصد و چرخه تاریکی روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. موش‌ها با غذای استاندارد موش، تولید شرکت خوراک دام جوانه خراسان، تغذیه شدند و آب مورد نیاز آنان در بطری‌های ٥۰۰ میلی‌لیتری در اختیار آنها گذاشته شد. حیوانات در طی مراحل پژوهش محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند. تمام مراحل آزمایش، بر اساس مقررات نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، انجام شد. پس از یک هفته سازگاری موش‌ها با محیط، به جز ۸ سر موش گروه کنترل سالم، تعداد ۳۲ سر موش با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز ٤۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش، محلول در بافر سیترات ۰/۱ مولار با اسیدیته ٤/٥، دیابتی شدند. پس از ٥ روز، از دم موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و غلظت گلوکز خون موش‌ها با دستگاه گلوکومتر Accu-Check اندازه گیری شد [۱۹]. موش‌هایی که غلظت گلوکز خون آنها بالای ۲٥۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، به عنوان دیابتی شناسایی شدند [۲۰]. پس از اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها، به‌طور تصادفی در گروه‌های کنترل دیابتی، دیابت + تمرین، دیابت + تمرین + عصاره و دیابت + عصاره قرار گرفتند و با در نظر گرفتن گروه کنترل سالم، در نهایت ٥ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند (در هر گروه ۸ موش). لازم به ذکر است که در طی مراحل پژوهش، دو موش از گروه دیابت + تمرین، یک موش از گروه دیابت + تمرین + عصاره و یک موش از گروه دیابت + عصاره تلف شدند.

روش تهیه و مصرف عصاره بنه

در ابتدا گیاه بنه از منطقه خراسان جنوبی در سال ۲۰۱۲ جمع‌آوری شد. سپس حدود ٤۰۰ گرم بنه با آب شستشو داده و دور از نور خورشید خشک و با استفاده از آسیاب برقی پودر شد. پودر حاصل را در حلال هیدرو الکلی (با نسبت اتانول ۷۰ و نسبت آب ۳۰) به مدت ٤۸ ساعت خیسانده و با استفاده از یک همزن مغناطیسی همزده شد.

[1] Anacardiacea
[2] Pistacia Atlantica
[3] Baneh

پس از آن ماده حاصل از صافی عبور داده و اتانول آن با استفاده از دستگاه روتاری[1] در شرایط خلاء تبخیر شد [۲۱]. مایع تغلیظ شده را در پیلت‌های شیشه‌ای در داخل آون در دمای ٤٠ درجه قرار داده تا کریستالیزه شود. در نهایت از ٤٠٠ گرم بنه، ٢٤ گرم عصاره خشک به دست آمد که نسبت عصاره حاصل به گیاه بنه ٦٪ است. به‌منظور تعیین مقدار فلاونوئید کل عصاره از روش اسپکتروفتومتری[2] استفاده شد. نمودار کالیبراسیون بر اساس ترکیب روتین رسم و مقدار فلاونوئید کل ۱۸/۷ میلی‌گرم در هر گرم به‌دست آمد [۲۲]. در مطالعه حاضر، روزانه بعد از هر جلسه تمرین میزان ۲۵ میلی‌گرم عصاره به ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت گاواژ به موش‌های گروه دیابت + تمرین + عصاره و گروه دیابت + عصاره خورانده می‌شد (۵ میلی گرم عصاره به ازای هر ۲۰۰ گرم از وزن بدن موش). لازم به ذکر است که عصاره مذکور در سرم فیزیولوژی به گونه ای رقیق می‌شد که حجم ماده گاواژ شده به ازای هر موش ۲۰۰ گرمی حدود ۰/۵ سی‌سی بود.

برنامه تمرینی

برنامه تمرینی شامل تمرین هوازی روی نوارگردان، ۵ روز در هفته، ساعت ۱۱-۹ صبح، به مدت ٦ هفته بود. در ابتدا موش‌ها به مدت یک هفته، با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه و با شیب صفر روی تردمیل راه رفتند (مرحله آشنایی). پس از یک هفته سازگاری موش‌ها با تردمیل، در مدت ۳ هفته، سرعت و مدت تمرین در جلسات مختلف به‌تدریج افزایش یافت تا به میزان نهایی معین شده، یعنی سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۵ درصد و مدت ٤٠ دقیقه رسید (مرحله اضافه بار). سپس به مدت ۲ هفته فعالیت با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۵ درصد و مدت ٤٠ دقیقه [۲۳] ادامه یافت (مرحله حفظ یا تثبیت). لازم به ذکر است که در منابع، این شدت تمرین برای موش‌های دیابتی، معادل شدت در آستانه لاکتات [٢٤،٢٥] و معادل تقریبا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی [٢٦] در نظر گرفته شده است؛ که شدت نسبتاً بالایی برای موش‌های دیابتی محسوب می‌گردد [۲۳]. لازم به ذکر است که از مجموع ٤٠ دقیقه مذکور، در شروع هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه (سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر) جهت گرم کردن در نظر گرفته شد و سپس در پایان هر جلسه به‌منظور سرد کردن، در مدت ۵ دقیقه، سرعت نوارگردان به‌طور معکوس کاهش می یافت تا به‌سرعت اولیه برسد. به‌منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره تردمیل) استفاده شد، بدین صورت که در جلسات اول از محرک الکتریکی با ولتاژ کم همراه با محرک صوتی استفاده شد و پس از شرطی نمودن موش‌ها به همراه بودن دو محرک، در سایر جلسات به‌منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد. در مدت این ٦ هفته، موش‌های گروه کنترل نیز برای آشنایی با تردمیل، یک جلسه در هفته، به‌مدت ۵ دقیقه، با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب صفر، روی تردمیل راه رفتند. عصاره بنه نیز بر اساس وزن بدن موش‌ها، در پایان هرجلسه تمرینی به‌صورت گاواژ به موش‌ها خورانده شد. به‌منظور یکسان‌سازی شرایط (دریافت شوک گاواژ) به گروه‌های دیگر نیز در حجم‌های مساوی، آب گاواژ شد. وزن موش‌ها نیز هفته‌ای یک بار اندازه‌گیری و ثبت شد.

نمونه گیری خون

٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌ها با استفاده از اتر بی‌هوش شدند. سپس با برش پوست در ناحیه شکم و قفسه سینه، از طریق باز کردن حفره شکمی، حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون مستقیماً از قلب موش‌ها توسط سرنگ گرفته شد و به لوله آزمایش حاوی EDTA[3] منتقل شد. سپس نمونه‌های جمع‌آوری شده به سرعت سانتریفیوژ گردید (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه) و پلاسمای به‌دست آمده تا هنگام انجام آزمایش‌های مربوط در فریزر ۸۰- درجه نگهداری شد. سطح انسولین نمونه‌های پلاسمایی به روش الایزا و با استفاده از کیت مخصوص موش‌های صحرایی شرکت سوئدی (Mercodia, Uppsala, Sweden) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب

[1] Rotary
[2] Spectrophotometer
[3] Ethylene diamine tetraacetic Acid

۴/۹ درصد و ۰/۱۵ میکروگرم در لیتر بود. سطح گلوکز پلاسما نیز با روش رنگ سنجی آنزیمی بر اساس واکنش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون-تهران) اندازه‌گیری گردید. برای سنجش عملکرد سلول‌های بتا از مدل HOMA-B، با سنجش همزمان یک غلظت از انسولین و گلوکز، استفاده شد [۲۷]. لازم به ذکر است مقادیر HOMA-B رابطه عکس با عملکرد سلول‌های بتا دارد.

FPI=Fasting Plasma Insulin (mU/L)
FPG=Fasting Plasma Glucose (mmol/L)
HOMA-B= (۲۰×FPI)/(FPG-۳/۵)

تجزیه و تحلیل آماری

ابتدا به‌منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها، به‌منظور بررسی اثر متغیر مستقل بر متغیرهای وابسته از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. تمام آزمون‌های آماری، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۹ انجام گرفت و سطح معنی‌داری آزمون P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول ۱ میانگین سطح گلوکز و انسولین پلاسما و وزن موش‌ها، بعد از ٦ هفته تمرین و مصرف عصاره در گروه‌های پنج گانه تحقیق ارائه شده است.

در جدول ۲ مقادیر میانگین و انحراف استاندارد شاخص سنجش عملکرد سلول‌های بتا (HOMA-B) و همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در گروه‌های پنج گانه ارائه شده است. بر اساس نتایج موجود در این جدول، بین میانگین شاخص HOMA-B در گروه‌های پنج گانه اختلاف معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۰۰۱).

جدول۱- میانگین و انحراف استاندارد سطوح گلوکز و انسولین پلاسما و وزن موش‌ها قبل و پس از ٦ هفته مداخله

متغیر	زمان	کنترل سالم (تعداد=۸)	کنترل دیابتی (تعداد=۸)	دیابت+تمرین (تعداد=٦)	دیابت+تمرین+عصاره (تعداد=۷)	دیابت+عصاره (تعداد=۷)
وزن (g)	پیش آزمون	۲۲۳±۱۱	۱۸۳±۸	۲۰٦±۱۸	۲۱۱±۱٦	۲۰۷±۲۲
	پس آزمون	۲۳۹±۱۹	۱۵۲±۱۳	۱۷۸±۲۱	۱۹۲±۲۰	۱۷۹±٤۱
گلوکز خون (mg/dl)	پیش آزمون	۸٦/۵۰±۱۳/۵٤	۳٦۷/۷۵±۲۷/۱٦	۳۷۵/۳۳±۷۳/۹۱	٤٤۳/۵۷±۱۱۹/۲۸	٤۰۳/۸٦±۷۱/۳۲
	پس آزمون	۷۸/۲۵±۹/۳۹	۳۸۳/۲۵±۲۵/٦۷	۲٦۹/۳۳±۱۲۹/۹۳	۳۱۰/۱٤±۱۲۹/۹۳	۲۹٤/۸٦±۱٦۵/۳٦
انسولین (mU/1)	پس آزمون	۱٤/۳۲±۷/۱٤	۳/۷۳±۰/٦۱	۳/۳۹±۱/۱۸	٤/٤۱±۱/۸٦	۵/۱٦±۲/۷۵

جدول۲- میانگین و انحراف استاندارد و نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در خصوص اثر تمرین، عصاره و تمرین عصاره بر شاخص HOMA-B

	کنترل سالم (تعداد=۸)	کنترل دیابتی (تعداد=۸)	دیابت+تمرین (تعداد=٦)	دیابت+تمرین+عصاره (تعداد=۷)	دیابت+عصاره (تعداد=۷)	مقدار F	مقدار P
HOMA-B	٦۳/۱۲±۲٦/۱۷	۲۸٤/۱۲±۷۲/۵٤	۲۰۷/۱۷±٦۷/۰٦	۱۵٤/۰۰±۵٦/٦٤	۱٦۷/۸٦±۱۰۸/۵۳	۱۰/۳۱	۰/۰۰۰۱¥

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

در جدول ۳ نتایج آزمون تعقیبی LSD در خصوص مقایسه‌های جفتی شاخص HOMA-B در گروه‌ها ارائه شده است. بر اساس نتایج موجود در این جدول، میانگین شاخص HOMA-B در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۰۱). همچنین میانگین شاخص HOMA-B در گروه‌های دیابت + عصاره و دیابت + تمرین + عصاره در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۳، ۰/۰۰۱) و بین میانگین شاخص HOMA-B در گروه کنترل دیابتی با دیابت + تمرین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۰۵۲).

جدول۳- نتایج آزمون تعقیبی LSD در خصوص مقایسه های جفتی شاخص HOMA-B در گروه‌ها

گروه‌ها	Pمقدار
کنترل دیابتی و دیابت + تمرین	**۰/۰۵۲**
کنترل دیابتی و دیابت + عصاره	**۰/۰۰۳¥**
کنترل دیابتی و دیابت + تمرین + عصاره	**۰/۰۰۱¥**
دیابت + تمرین و دیابت + تمرین + عصاره	**۰/۱۸**
دیابت + عصاره و دیابت + تمرین + عصاره	۰/۷۱
دیابت + عصاره و دیابت + تمرین	**۰/۳۲**
کنترل سالم و کنترل دیابتی	**۰/۰۰۰۱¥**

¥ وجود تفاوت معنی‌دار (P<۰/۰۵) بین دو گروه مورد مطالعه

نتایج به‌دست آمده از این مطالعه حاکی است که مصرف عصاره بنه به تنهایی و همچنین همراه با انجام تمرین هوازی تأثیر معنی‌داری بر شاخص HOMA-B داشته و منجر به بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده است. همچنین با توجه به میانگین‌های ارائه شده در جدول ۲، ملاحظه می‌شود که مصرف عصاره به همراه تمرین در مقایسه با مصرف عصاره به تنهایی، تأثیر بیشتری بر بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس داشته است. البته ذکر این نکته ضروری است که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نیست (P=۰/۷۱).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف عصاره بنه به تنهایی و در ترکیب با تمرین باعث بهبود عملکرد سلول های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین شد (مقادیر P به ترتیب ۰/۰۰۳، ۰/۰۰۱) و ترکیب عصاره با تمرین منجر به بهبودی بیشتر عملکرد این سلول ها شد؛ اما تمرین به تنهایی قادر به بهبود معنی‌دار عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی نبود (P=۰/۰۵۲).

استرپتوزوتوسین یک ماده آنتی بیوتیک و ضد سرطان است که برای القای دیابت نوع یک مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده سبب دژنره و نکروزه شدن سلول‌های بتای پانکراس شده و به‌منظور دیابتی کردن موش‌های صحرایی استفاده می شود [۱۲]. اگرچه سازوکار عمل مسمومیت ناشی از STZ در سلول‌های بتا به‌طور کامل درک نشده است، اما شواهد تجربی نشان داده‌اند که برخی از اثرات زیانبار STZ به تحریک فرآیندهای متابولیکی که منجر به افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی[1] (ROS) می‌شود کمک می‌کند. همچنین STZ، آنزیم‌های رفع کننده رادیکال‌های آزاد را نیز مهار می‌کند [۲۸]. دیابت ناشی از STZ منجر به فقدان سلول‌های بتای پانکراس و بنابراین کاهش ترشح انسولین می‌شود[۵]. در مطالعه Adewole و همکاران (۲۰۰۷)، STZ منجر به کاهش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، کاهش محتوای انسولین پانکراس، افزایش تولید

[1] Reactive Oxygen Species

ROS و استرس اکسیداتیو و تخریب وسیع سلول‌های بتای پانکراس شد [۲۸]. مطالعات in vivo نشان داده‌اند استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش قند خون مدت‌ها پیش از این که عوارض دیابت به صورت بالینی نمود پیدا کند، رخ می‌دهد. بنابراین استرس اکسیداتیو علاوه بر افزایش مقاومت به انسولین و تشدید دیابت [۲۹]، نقش مهمی در پاتوژنز عوارض و تشدید پیامدهای بعدی دیابت دارد [۳،۲۹]. احتمالاً ROS و استرس اکسیداتیو، از طریق افزایش در سطح گلوکز خون و احتمالاً اسیدهای چرب آزاد، نقش کلیدی در ایجاد مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا، از طریق توانایی‌شان برای فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ حساس به استرس، ایفا می‌کنند [۱۱].

مسیرهای سیگنالینگ انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین[1] (IGF-1) برای حفظ و عملکرد صحیح سلول‌های بتای پانکراس ضروری هستند [۳۰]. برخی شواهد نشان می‌دهد که اختلال عملکرد سلول‌های بتا مربوط به تضعیف آبشارهای سیگنالینگ انسولین و هورمون رشد شبه انسولین است [۳۱]. مطالعات نشان داده‌اند که برخی فلاونوئیدها با مسیرهای سیگنالینگ انسولین عمل متقابل دارند [۳۲] بنابراین ممکن است عملکرد سلول‌های بتا، ترشح انسولین و ازدیاد سلول‌های بتا را از طریق عمل متقابل با آبشارهای سیگنالینگ انسولین تنظیم کنند [۵]. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که تمرین ورزشی منظم عملکرد و ترمیم سلول‌های بتا را در موش‌های دیابتی و سالم افزایش می‌دهد [۳۱،۳۳]. در مطالعه Park و همکاران (۲۰۰۸)، ۸ هفته تمرین ورزشی روی تردمیل عملکرد و توده سلول‌های بتا را از طریق تحریک سطوح پروتئین IRS2[2] برای افزایش آبشارهای سیگنالینگ انسولین/ IGF-1 در جزایر موش‌های دیابتی، بهبود بخشید. پروتئین IRS2 یک نقش ضروری 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. این احتمال وجود دارد که IRS2 یک نقش مهم در عملکرد سلول‌های بتا ایفا کند [۳۱]. چندین مطالعه نشان داده‌اند که تحریک IRS2 در سلول‌های بتا از طریق افزایش سیگنالینگ انسولین/IGF-1، به افزایش توده و عملکرد سلول‌های بتا کمک می‌کند. در این رابطه فعالیت ورزشی استقامتی بیان IRS2 را در جزایر تحریک می‌کند و منجر به افزایش آبشار سیگنالینگ انسولین/IGF-1 و احتمالاً توسعه توده سلول‌های بتا و عملکرد آن می‌شود [۳۱،۳۳،۳٤].

شواهد بیان می‌کنند که التهاب جزایر نیز در فرآیندهای تنظیم عملکرد و بقای سلول‌های بتای پانکراس درگیرند. در معرض قرارگیری مزمن سلول‌های بتا به عوامل التهابی، تولید بیش از حد ROS و فعالیت آبشاری آن را تحریک می‌کند که منجر به مهار ترشح انسولین و افزایش مرگ سلول‌های بتای پانکراس می‌شود [۳۵]. تأثیر عوامل التهابی مشتق شده از جزایر و التهاب جزایر، روی عملکرد و توده سلول‌های بتا ممکن است هم مفید و هم آسیب‌رسان باشد. بسته به نقششان در تنظیم عملکرد سلول‌های بتا، برخی سیتوکین‌ها حفاظتی هستند در حالی که بقیه می‌توانند مضر باشند. کنترل غیر طبیعی نیم رخ سیتوکین در جزایر و در پلاسما، با اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در ارتباط است [۳٦]. بنابراین احیای نیم رخ سیتوکین نرمال در پانکراس و پلاسما ممکن است نوید بزرگی برای درمان مؤثرتر اختلال عملکرد سلول‌های بتا و مدیریت دیابت باشد [۳۵].

به‌نظر می‌رسد، اثر مفید فعالیت ورزشی، در بخشی مربوط به توانایی آن برای کاهش سطوح سیتوکین‌های التهابی و یا افزایش سطوح سیتوکین‌های ضد التهابی باشد [۳۵]. نتایج تحقیقات، بیان کننده اثر حفاظتی فعالیت جسمانی منظم در مقابل التهاب موضعی است. Teixeira de lemos و همکاران، با استفاده از موش‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو، نشان دادند که تمرین ورزشی قادر است از انباشتگی سیتوکین‌های پیش التهابی روی پانکراس پیشگیری کند [۳۷]. همچنین برخی از ترکیبات آنتی اکسیدانی نیز می‌تواند از مرگ ناشی از سیتوکین در سلول‌های بتای جزایر پیشگیری کنند [۳۸].

استرس اکسیداتیو ایجاد شده تحت شرایط دیابتیک، در پیشرفت اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس درگیر است. به‌دلیل بیان نسبتاً کم آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مثل کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز، سلول‌های بتای پانکراس ممکن است نسبت به حمله رادیکال‌های آزاد، وقتی که سیستم تحت حالت استرس اکسیداتیو است، آسیب‌پذیر باشند [۱۰،۳۵]. در پژوهش یزدان‌پرست و همکاران (۲۰۰۷)، کاهش قابل‌توجهی هم در

[1] Insulin like growth factor
[2] Insulin receptor substrate

آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و هم آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی در بافت پانکراس موش‌های دیابتی شده با STZ مشاهده شد [۱۰]. تمرین ورزشی منظم با شدت متوسط هومئوستاز اکسیداتیو سلول‌ها و بافت‌ها را به‌وسیله کاهش آسیب اکسیداتیوی و افزایش مقاومت به استرس اکسیداتیو به‌طور مثبت تغییر می‌دهد [۳۹]. نتایج تحقیقات حاکی از این است که 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 [۸].

در مطالعه‌ی Coskun و همکاران (۲۰۰٤)، ۱۲ هفته تمرین شنا در موش‌های دیابتی شده با STZ، از طریق کاهش استرس اکسیداتیو بافت پانکراس، در حفاظت از سلول‌های بتا مؤثر بود [۸] در حالی‌که در پژوهش Huang و همکاران (۲۰۱۱)، ٦ 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 [٤۰]. تفاوت بین پروتکل‌های تمرینی ممکن است توضیح دهنده نتایج ناهمسو در تحقیقات باشد. مثلاً در مطالعه Coskun و همکاران، پروتکل تمرین، ٤ هفته قبل از القای دیابت آغاز شد و تا ۸ هفته بعد ادامه یافت، اما در مطالعه Huang و همکاران، تمرین بعد از القای دیابت آغاز شد و به مدت ٤ هفته ادامه داشت [٤۰]. در مطالعه حاضر نیز ٦ هفته تمرین هوازی روی نوار گردان تأثیر معنی‌داری بر حفاظت و بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده با STZ نداشت. بنابراین این احتمال وجود دارد که فعالیت ورزشی اگر قبل از شروع دیابت آغاز می‌شد، می‌توانست اثرات حفاظتی بیشتری بر سلول‌های بتای پانکراس داشته باشد [٤۰]. از طرفی در مطالعه حاضر ٦ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره بنه، در مقابل ٦ هفته تمرین هوازی به تنهایی، منجر به بهبودی معنی‌دار در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس شد. بنابراین به‌نظر می‌رسد مصرف آنتی اکسیدان یک شیوه ضروری برای تحریک پاسخ در بافت پانکراس، برای مقابله با آثار ناشی از استرس اکسایشی باشد. در سال‌های اخیر گیاهان با خواص آنتی‌اکسیدانی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند و اعتقاد بر این است که این گیاهان، بافت‌ها را در مقابل اثرات زیان‌آور رادیکال‌های آزاد حفاظت کنند [۱۰،۱۸]. تحقیقات حاکی از این است که یکی از بهترین منابع آنتی اکسیدان‌های طبیعی، ترکیبات فنولی موجود در اسانس‌های گیاهی است [٦]. به علاوه نشان داده شده است که تکمیل رژیم غذایی با آنتی اکسیدان‌های طبیعی مثل ویتامین C و E، ملاتونین و فلاونوئیدها، استرس اکسیداتیو و حالت دیابتیک ایجاد شده به‌وسیله STZ را کاهش می‌دهد [۱۰]. از طرفی پانکراس در اولین خط پس از جذب روده‌ای قرار دارد، بنابراین می‌تواند غلظت‌های بالایی از فلاونوئیدهای جذب شده را به‌دست آورد. بنابراین ممکن است بافت پانکراس یک هدف برای اثرات مفید فلاونوئیدها باشد [۵]. مطالعات نشان داده است که برخی از فلاونوئیدها مثل جنیستئین[1] ظرفیت ترشحی انسولین را در سلول‌های بتای پانکراس افزایش می‌دهد، منجر به ازدیاد سلول‌های بتا می‌شود و مرگ سلول‌های بتا را کاهش می‌دهد [۵]. در مطالعه Coskun و همکاران، تزریق درون صفاقی فلاونوئید کوئرستین[2] ۳ روز قبل از القای دیابت با STZ منجر به پیشگیری از اثرات STZ روی کاهش ترشح انسولین و افزایش سطوح گلوکز خون شد. همچنین درمان با کوئرستین منجر به تنظیم تولید مجدد سلول‌های بتا و کاهش نشانگرهای استرس اکسیداتیو در سلول‌های بتای پانکراس شد [٤۱]. در پژوهش Dias و همکاران (۲۰۱۰)، ۲۱ روز درمان با گیاه سرشار از فلاونوئید Coreopsis tinctoria باعث بهبود عدم تحمل گلوکز و بهبود اختلال عملکردی سلول‌های بتا در موش‌های دیابتی شده با STZ شد [٤۲]. در مطالعه حاضر نیز ٦ هفته مصرف عصاره بنه منجر به بهبودی معنی‌دار در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شد. تولید بیش از حد رادیکال نیتریک اکسید[3] (NO) تحت تأثیر STZ، و همچنین محصولات پراکسیداسیون لیپیدی مثل مالون دی آلدئید[4] (MDA) که تحت شرایط سطوح بالای رادیکال آزاد تولید می‌شوند، نقش مهمی در آسیب پانکراس و تخریب سلول‌های بتا در طول توسعه دیابت دارند [۱۰]. در مطالعه یزدان پرست و همکاران (۲۰۰۷)، درمان موش‌های دیابتی با عصاره آنتی اکسیدانی گیاه Achillea Santolina در مدت ۳۰ روز، به‌طور قابل توجهی سطوح NO و MDA را کاهش داد و منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی

[1] Genistein
[2] Quercetin
[3] Nitric oxide
[4] Malondialdehyde

اکسیدانی و حفاظت از سلول‌های بتای پانکـراس شد [۱۰]. اگرچـه فلاونوئیـدها به‌طور وسیعی به‌دلیل خواص آنتی اکسیدانی‌شان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، اما آنها همچنین از طریق سازوکار های دیگری مثل عمل متقابل با عملکرد پروتئین، تنظیم آبشارهای سلولی و تنظیم بیان ژن نیز می‌توانند عمل کنند [۵]. احتمالاً این ترکیبات به تنهایی یا در ترکیب با سایر استراتژی‌های درمانی از جمله فعالیت ورزشی، داروهای مؤثرتری در مقابل شایع‌ترین بیماری‌های دژنراتیو مثل دیابت باشند. مطالعات انجام شده روی موش‌های دیابتی، و همچنین مطالعه حاضر، از این فرضیه حمایت می‌کنند که ترکیبات آنتی اکسیدانی می‌توانند این پاتوژنز را بهبود بخشند، که این ممکن است ناشی از اثرات مستقیم این ترکیبات روی ترشح انسولین، پیشگیری از مرگ سلول‌های بتا یا حتی از طریق تنظیم ازدیاد سلول‌های بتا باشد [۵].

در مجموع، به نظر می‌رسد عصاره آنتی اکسیدانی بنه از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، اثرات حفاظتی بر سلول‌های بتای پانکراس دارد و اختلال عملکرد ناشی از آثار اکسایشی دیابت در سلول‌های بتا را بهبود می‌بخشد و همراه شدن مصرف آن با تمرین می‌تواند با اثرات بیشتری بر عملکرد این سلول‌ها همراه باشد. با این حال، با توجه به این که مستندات کافی در خصوص مناسب‌ترین دوز مصرف عصاره بنه در جهت بهبود شاخص‌های مرتبط با بیماری دیابت وجود ندارد، لذا پیشنهاد می‌شود در تحقیقات بعدی اثر دوزهای مختلف عصاره بنه در گروه‌های مختلف به‌طور همزمان مورد بررسی قرار گیرد. همـچنین اسـتفاده از شدت‌های مختلف تمرین هوازی در دوره‌های تمرینی طولانی‌تر نیز می تواند اطلاعات دقیق‌تری در خصوص اثر تمرین بر این متغیرها حاصل نماید.

ماخذ

1. Howarth F, Marzouqi F, Salem Al Saeedi A, Shaul Hameed R, Adeghate E. The effect of a heavy exercise program on the distribution of pancreatic hormones in the streptozotocin-induced diabetic rat. *JOP* 2009; 10(5): 485-491.

۲. محمدی، سید محمد؛ رشیدی، مریم؛ افخمی اردکانی، محمد. عوامل خطر دیابت نوع ۲. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد* ۱۳۹۰؛ دوره ۱۹ (شماره۲): ۲٦٦-۲۸۰.

3. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, Noshad S, Mousavizadeh M, Hedayati M, et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2013; 32(2): 179-185.

٤. صارمی، عباس. تمرینات ورزشی و دیابت ملیتوس نوع ۲: مروری بر شواهد. *مجله سلول و بافت* ۱۳۹۰، (شماره۳): ۱۷۱-۱۸۱.

5. Pinent M, Castell A, Baiges I, Montagut G, Arola L, Ardevol A. Bioactivity of flavonoids on insulin-secreting cells. Compr Rev Food Sci F 2008; 7: 299-308.

٦. یغمایی، پریچهر؛ حیدریان، اسفندیار؛ پوربهمن، نازنین. بررسی اثرات ترمیمی عصاره آویشن (Thymus vulgaris) بر سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی شده نر بالغ نژاد ویستار. *مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی* ۱۳۹۰؛ دوره ۲۱ (شماره۳): ۱٦۲-۱٦۷.

۷. صالحی، ایرج؛ محمدی، مصطفی؛ فرج نیا، صفر؛ قدیری صوفی، فرهاد؛ بدل زاده، رضا؛ وطن خواه، امیر منصور. تاثیر ورزش شنا بر استرس اکسیداتیو و شاخص آتروژنیک در خون رت‌های نر دیابتیک. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان* ۱۳۸٦؛ دوره۱٤ (شماره۳): ۲۹-۳۵.

8. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β-cell damage in rat pancreas. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 145-154.

۹. ناظری، سعید؛ شادمان، ژاله؛ حقوقی راد، لاله؛ گلاب قدکساز، هدی؛ هدایتی، مهدی. ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز در بیماران دیابتی نوع ۲. *مجله پزشکی کوثر* ۱۳۹۰؛ دوره۱٦ (شماره۳): ۱۵۱-۱۵۵.

10. Yazdanparast R, Ardestani A, Jamshidi S. Experimental diabetes treated with Achillea

and Abbott Precision PCx glucose meters. *Clin Chim Acta* 2007; 386(1-2): 63-68.

۲۰.هدایتی، مهدیه؛ پورابولی، ایران؛ پورابولی، بتول. اثر عصاره متانولی گیاه گلدر بر سطح سرمی گلوکز و لیپیدها در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۱. *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران* ۱۳۸۹؛ دوره۱۲ (شماره٤): ٤٣٥-٤٤٢.

21. Laghari AQ, Memon S, Nelofar A, Laghari AH. Extraction, identification and antioxidative properties of the flavonoid-rich fractions from leaves and flowers of cassia angustifolia. *Am J Anal Chem*. 2011; 2: 871-878.
22. Zhu H, Wang Y, Liu Y, Xia Y, Tang T. Analysis of flavonoids in portulaca oleracea L. by UV–Vis spectrophotometry with comparative study on different extraction technologies. *Food Anal Methods*. 2010; 3: 90-97.

۲۳.فلاح، سیمین؛ کردی، محمدرضا؛ احمدی زاد، سجاد؛ رواسی، علی اصغر؛ هدایتی، مهدی. اثر هشت هفته تمرین استقامتی بر سطوح استراحتی و پاسخ ویسفاتین و شاخص مقاومت انسولینی به فعالیت حاد استقامتی در موش های دیابتی. *پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش* ۱۳۹۰؛ (شماره ۸): ۸۳-۹۳.

24. Kim HJ, Park JY, Lyul Oh S, Kim YA, So B, Seong JK, et al. Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 358-364.
25. e Nico ETM, de Oliveira PR, de Souza LP, Pereira FDC, Delbin MA, Zanesco A, et al. The action of aminoguanidine on the liver of trained diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12(40): 1-9.
26. Rodrigues B, Figueroa D, Mostarda C, Heeren M, Irigoyen M, Kátia D. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Dialectol* 2007; 6(38): 125-131.
27. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; (6): 1487-1495.
28. Adewole SO, Caxton-Martins EA, Ojewole JA. Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic β-cells of streptozotocin-treated diabetic rat. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2006; 4(1): 64-74.

۲۹.طاهری، احسانه؛ جلالی، محمود؛ ساعدی، احمد؛ قربانی، مصطفی؛ مدنی، محمدرضا. مقایسه فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز گلبول قرمز در بیماران دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم. *مجله*

santolina: Effect on pancreatic oxidative parameters. J Ethnopharmacol 2007; 112: 13-18.
11. Evans J, Goldfine I, Maddux B, Grodsky G. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β-cell dysfunction?. *Diabetes* 2003; 1-8.

۱۲.رنجبر، بنفشه؛ پورابولی، ایران؛ مهربانی، میترا؛ دبیری، شهریار؛ جوادی، عبدالرضا. اثر عصاره متانولی دانه های هویج (Daucus Carota) بر متابولیسم کربوهیدرات و مورفولوژی پانکراس در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع I. *فیزیولوژی و فارماکولوژی* ۱۳۸۹؛ دوره١٤ (شماره۱): ۸۵-۹۳.

۱۳.اشرفی هلان، جواد؛ یزدان پرست، راضیه؛ اسماعیلی، محمدعلی؛ نوروزی، مریم. مطالعه آسیب شناختی اثر عصاره گیاه تئوکریوم پولیوم بر بافت پانکراس، کبد و کلیه رت‌های دیابتیک ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین. *علوم دارویی* ۱۳۸۹؛ دوره١٦ (شماره۱): ۱۱-۲۰.

١٤.شمسی، فاطمه؛ عسگری، صدیقه؛ رفیعیان، محمود؛ کاظمی، سمیه؛ عادل نیا، آزاده. اثر میوه ی زغال اخته (Cornus mas L.) بر قندخون، انسولین و هیستوپاتولوژی پانکراس در موش های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان. *مجله دانشکده پزشکی اصفهان* ۱۳۹۰؛ (شماره١٤٧): ۹۲۹-۹۳۸.

۱۵.پور نور محمدی، شیرین؛ شریفی فر، فریبا؛ طالبیان، الهام؛ خیاطیان، محمود؛ رضازاده، شمسعلی؛ مصلحی، امیرحسین. اثر برگ گیاه زیتون (Olea europaea L.) بر افزایش انسولین ترشح شده با واسطه گلوکز از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت. *فصلنامه گیاهان دارویی* ۱۳۸۷؛ دوره١٤ (شماره۲۸): ۳۸-٤٦.

16. Saber-Tehrani M, Givianrad MH, Azar-Aberoomand P, Waqif-Husain S, Jafari-Mohammadi SA. Chemical composition of iran's pistacia atlantica cold-pressed oil. *J Chem* 2012; 2013: 1-6.
17. Benhammou N, Bekkara FA, Panovska TK. Antioxidant and antimicrobial activities of the Pistacia lentiscus and Pistacia atlantica extracts. *Afr J Pharm Pharmaco* 2008; 2(2): 022-028.
18. Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseinpanah F, Hedayati M, Hosseinpour-Niazi S, Azizi F. Broccoli sprouts reduce oxidative stress in type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(8): 972-977.
19. Ghys T, Goedhuys W, Spincemaille K, Gorus F, Gerlo E. Plasma-equivalent glucose at the point-of-care: evaluation of Roche Accu-Chek Inform

دیابت و لیپید ایران ۱۳۹۱؛ دوره۱۱ (شماره۵): ٤٦٤-٤٧٣.

30. Dhawan S, Georgia S, Bhushan A. Formation and regeneration of the endocrine pancreas. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(6): 634-645.
31. Park S, Hong SM, Sung SR. Exendin-4 and exercise promotes β-cell function and mass through IRS2 induction in islets of diabetic rats. *Life Sci* 2008; 82: 503-511.
32. Pinent M, Blay M, Blade MC, Salvado MJ, Arola L, Ardevol A. Grape seed derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology* 2004; 145(11): 4985-4990.
33. Calegari VC, Abrantes JL, Silveira LR, Paula FM, Costa Jr JM, Rafacho A, et al. Endurance training stimulates growth and survival pathways and the redox balance in rat pancreatic islets. *J Appl Physiol* 2013; 112: 711-718.
34. Choi SB, Jang JS, Hong SM, Jun DW, Park S. Exercise and dexamethasone oppositely modulate beta-cell function and survival via independent pathways in 90% pancreatectomized rats. *J Endocrinol* 2006; 190: 471–482.
35. 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. *Cardiovasc diabetol* 2011; 10(12): 1-15.
36. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Halban PA, Ehses JA. Cytokine production by islets in health and diabetes: cellular origin, regulation and function. *Trends in Endocrinol Metab* 2010; 21(5): 261-267.
37. Teixeira de Lemos E, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. Exercise training decreases proinflammatory profile in Zucker diabetic (type 2) fatty rats. *Nutrition* 2009; 25(3): 330-339.
38. Song E, Hur H, Han M. Epigallocatechin gallate prevents autoimmune diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice. *Arch Pharm Res* 2003; 26(7): 559-563.
39. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189(1-2): 41-54.
40. Huang H, Farmer K, Windscheffel J, Yost K, Power M, Wright D, et al. Exercise increases insulin content and basal secretion in pancreatic islets in type 1 diabetic mice. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 481427.
41. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res* 2005; 51(2): 117-123.
42. Dias T, Rosario Bronze M, Houghton P, Mota-Filipe H, Paulo A. The flavonoid-rich fraction of Coreopsis tinctoria promotes glucose tolerance regain through pancreatic function recovery in streptozotocin-induced glucose-intolerant rats. *J Ethnopharmacol* 2010; 132 (2): 483-490.

EFFECT OF AEROBIC TRAINING AND PISTACIA ATLANTICA EXTRACT CONSUMPTION ON PANCREATIC B-CELLS FUNCTION IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS

Toktam Mahmudzadeh[1], Marziyeh Saghebjoo[*1], Ali Seghatol Eslami[1], Mehdi Hedayati[2]

1. *Department of Physical Education, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.*
2. *Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

ABSTRACT

Background: Diabetes is considered as one of the health problems in all societies. Exercise training and drug interventions, especially herbal medicines, consider as approaches to improving diabetes. The objective of this study was to investigate the effect of 6 weeks of aerobic training and Pistacia atlantica extract consumption on pancreatic β-cells function in streptozotocin-induced diabetic rats.
Methods: Thirty six male Wistar rats divided into five groups: normal control, diabetic control, diabetes+aerobic training, diabetes+extract, diabetes+aerobic training+extract. Diabetes was induced by intra-peritoneal injection of streptozotocin (40mg/kg). Exercise program was include 6 weeks of aerobic training on a treadmill (5 sessions per week, 40 minutes per session, with a speed of 20m/min and 5% incline). Extract groups were received Pistacia atlantica extract based on body weight, at the end of each training session. After 6 weeks of aerobic training and Pistacia atlantica extract consumption, plasma glucose and insulin levels were measured for determination of β-cells function (HOMA-B). Data were analyzed via ANOVA, with a significant level $P<0.05$.
Results: HOMA-B index in diabetic control group was significantly higher than normal control group ($P=0.0001$). Also mean of HOMA-B index in diabetes+extract and diabetes+exercise training+extract groups was significantly lower than diabetic control group (P values 0.003, 0.001 respectively) and between mean of HOMA-B index in diabetic control group with diabetes+aerobic training group were observed no significant differences ($P=0.052$).
Conclusion: The results of this study showed that Pistacia atlantica extract consumption, alone and along with aerobic training leads to significant improvement in pancreatic β-cells function in diabetic rats. Also extract consumption along with aerobic training in comparison to training alone has had greater impact on the improvement of pancreatic β-cells function. It seems that aerobic training along with the use of specific herbal plants can be considered as a complementary therapy in improvement of diabetics.

Keywords: Diabetes, Aerobic training, Pistacia atlantica extract, β-cells function, Rats

[*] Faculty of Physical Education & Sport Sciences, Pardis campus, Birjand University Blvd, Avini Blvd, Brjand, South Khorasan, Iran, Tel: +989125272530, Email: m_saghebjoo@birjand.ac.ir