فیزیولوژی ورزشی شماره ۳۸، تابستان ۱۳۹۷. صص ۲۱۴-۱۹۷

تأثیر تمرین استقامتی و عصارۀ متانولی گلدر بر سطوح سرمی بتاتروفین و تغییرات هیستوپاتولوژیک پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین

حمیدرضا صادقی پور[۱]، محسن ثالثی[۲]، مریم کوشکی جهرمی[۳]، جواد ساجدیان‌فرد[۴]

۱. دانشجوی دکتری بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، دانشگاه شیراز، مربی دانشگاه خلیج فارس

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شیراز *

۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شیراز

۴. دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه شیراز

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۸/۲۴

چکیده

از هورمون بتاتروفین به‌عنوان یک هدف درمانی جدید در بهبود عملکرد بافت پانکراس بیماران دیابتی نام برده می‌شود. هدف پژوهش حاضر، ارزیابی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی همراه با عصارۀ متانولی گیاه گلدر بر سطوح سرمی بتاتروفین و و تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتی بود. تعداد ۴۰ سر موش نژاد ویستار به‌طور تصادفی در پنج گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی تمرین، دیابتی عصاره و دیابتی تمرین همراه با عصاره تقسیم شدند. پس از القای دیابت با استرپتوزوتوسین، گروه‌های تمرین چهار هفته روی تردمیل جوندگان به تمرین استقامتی پرداختند و گروه‌های عصاره، عصارۀ متانولی گلدر را به‌صورت گاواژ دریافت کردند. غلظت سرمی بتاتروفین با استفاده از روش الایزا و تغییرات بافت پانکراس با روش رنگ‌آمیزی ائوزین- هماتوکسیلین ارزیابی شد. نتایج نشان داد که در گروه دیابتی عصاره ($P = 0.002$) و گروه دیابتی تمرین همراه با عصاره، سطوح بتاتروفین به‌طور معناداری افزایش می‌یابد ($P = 0.01$). در گروه تمرین همراه با عصاره، مقاومت به انسولین به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل دیابتی است ($P = 0.007$). شاخص عملکرد سلول‌های بتا تغییر معناداری را در هیچ گروهی نشان نمی‌دهد ($P = 0.65$). میانگین تعداد سلول‌های بتا و اندازۀ جزایر لانگرهانس در گروه تمرین همراه با عصاره بیشتر از سایر گروه‌های تحت‌درمان است ($P \leq 0.05$). درمجموع، نتایج نشان داد که عصارۀ گلدر بیشترین تأثیر را بر سطوح بتاتروفین و ترکیب تمرین و عصارۀ گلدر بیشترین تأثیر را بر تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت پانکراس دارد.

واژگان کلیدی: بتاتروفین، تمرین استقامتی، عصارۀ گلدر، تکثیر سلول‌های بتا

*نویسندۀ مسئول Email: mhsnsls@gmail.com

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن متابولیک است که میزان شیوع سالیانهٔ آن در هر سال افزایش می‌یابد. شیوع جهانی دیابت درمیان بزرگسالان بالغ بر ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۱۱ بوده است که پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۳۰ به بیش از ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۱). در ایران نیز این بیماری روند روبه‌رشدی دارد؛ به‌گونه‌ای‌که برخی از شهرها ازجمله یزد و بوشهر جزء مناطق با شیوع بالای دیابت در جهان به‌شمار می‌روند (۲). یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مرتبط با دیابت، اختلال در عملکرد سلول‌های بتا پانکراس و مقاومت به انسولین است. باوجود پژوهش‌های گسترده‌ای که در این زمینه صورت گرفته‌اند، مکانیسم‌های این اختلالات شناخته نشده‌اند و درمان‌های فارموکولوژیک موردهدف سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین هنوز به نتیجهٔ ثابتی نرسیده‌اند. مقاومت به انسولین باعث استخراج جبرانی انسولین برای حفظ وضعیت طبیعی قند خون می‌شود. زمانی‌که سلول‌های بتا نمی‌توانند نیاز به افزایش انسولین را جبران کنند، دیابت توسعه پیدا می‌کند؛ بااین‌حال، بعد از افزایش جبرانی اولیه، عملکرد و تودهٔ سلول‌های بتا به‌تدریج کاهش می‌یابد (۳). سلول‌های بتای پانکراس مهم‌ترین گیرندهٔ گلوکز خون هستند و میزان دقیقی از انسولین را با هدف تنظیم گلوکز و هموستاز انرژی ترشح می‌کنند و توانایی خودتکثیری دارند. پژوهشگران بیان می‌کنند که ارائهٔ درمانی که بتواند ترشح انسولین مترشح‌شده از سلول‌های بتا را به حالت اول بازگرداند، باوجود تفاوت در علل اولیهٔ دیابت نوع یک و نوع دو، احتمالاً برای هر دو نوع دیابت مفید است (۴)؛ برهمین‌اساس، به‌نظر می‌رسد که بازگرداندن عملکرد سلول‌های بتا بتواند هدف کلیدی درمان دیابت باشد.

پژوهش‌های جدید نشان می‌دهند که بهترین درمان برای دیابت نوع یک و نوع دو جایگزین‌کردن یا بازتولید سلول‌های بتا پانکراس است (۵). یکی از هورمون‌های تأثیرگذار در این زمینه که جدیداً کشف شده است، بتاتروفین (آنژیوپوئیتین شبه‌پروتئین ۱۸) است. این هورمون که یی[۲] و همکاران (۶) آن را کشف کردند، تودهٔ سلول‌های بتا را در موش‌ها افزایش می‌دهد و درنتیجه، امید برای بازتولید سلول‌های بتا را افزایش می‌دهد. بتاتروفین پروتئین جدیدی است که مشخص شده است در آتوفاژی، متابولیسم لیپید و تکثیر سلول‌های بتا پانکراس نقش دارد. بتاتروفین از بافت کبدی و چربی ترشح می‌شود و سطوح تری گلیسرید پلاسما و هموستاز گلوکز را تنظیم می‌کند. بتاتروفین که با عناوین لیپازین[۳]، عامل تغذیهٔ مجدد کبد و چربی[۴] (RIFL) و پروتئین TD26 مرتبط با

1. Angiopoietin-like proteins 8 (ANGPTL8)
2. Yi
3. lipasin
4. Refeeding Induced Fat and Liver (RIFL)

کارسینوم سلول کبدی[1] نیز نامیده شده است، یکی از اعضای خانوادهٔ آنژیوپوئیتین شبه‌پروتئین (ANGPTL) است که در متابولیسم چربی و گلوکز هردو نقش دارد (۷).

یی و همکاران (۶) مطرح می‌کنند که بیان بالای ژن بتاتروفین همراه با تکثیر سلول‌های بتا، باعث افزایش تودهٔ سلول‌های بتا و بهبود کنترل گلایسمیک می‌شود. آن‌ها بیان بالای ژن بتاتروفین را در موش‌ها با هایپرگلیسریدمیا و افزایش ترشح انسولین گزارش کردند؛ بااین‌حال، در پژوهش کوکس[2] و همکاران (۸)، بیش‌بیانی بتاتروفین تغییری را در افزایش تودهٔ سلول‌های بتا ایجاد نکرد. مطالعات مرتبط با بتاتروفین در نمونه‌های مبتلا به دیابت نتایج متناقضی دارند؛ به‌گونه‌ای‌که برخی مطالعات افزایش سطوح بتاتروفین را در نمونه‌های دیابتی مطرح کرده‌اند (۹)؛ اما برخی دیگر از مطالعات بدون تغییر و حتی کاهش سطوح آن را نشان داده‌اند (۱۰). لی[3] و همکاران (۱۱) افزایش سطوح بتاتروفین را در موش‌های دیابت نوع دو و کاهش سطوح آن را در نمونه‌های دیابت نوع یک مشاهده کردند. در مطالعه‌ای آینده‌نگر، وانگ[4] و همکاران (۹) بیان کردند که کاهش غلظت‌های سرمی بتاتروفین با خطر افزایش سندرم متابولیک در هر دو گروه جنسی زنان و مردان همراه است. اخیراً قاسمی و همکاران (۱۲) گزارش دادند که نمونه‌های ایرانی مبتلا به دیابت نوع دو سطوح بتاتروفین بالاتری دارند و از این هورمون به‌عنوان یک هدف درمانی جدید برای بیماری دیابت در آینده نام بردند.

دستیابی به یک دیدگاه علمی دقیق در این زمینه، به مطالعات بیشتر و شاید ارزیابی عوامل مؤثر دیگر نیازمند است. امروزه، از تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی به‌عنوان یکی از متغیرهای تأثیرگذار در درمان بسیاری از بیماری‌های متابولیک نام برده می‌شود؛ به‌طوری‌که دراثر تمرین و فعالیت بدنی، بهبود مورفولوژی بافت پانکراس در نمونه‌های دیابتی نشان داده شده است. ترایسینگ[5] و همکاران (۱۳) گزارش دادند که دراثر شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط، حجم جزایر لانگرهانس، محتوای انسولین جزایر و سلول‌های بتا در گروه موش‌های صحرایی دیابتی تمرین‌کرده به‌طور معناداری افزایش یافت (۱۳). با توجه به محدودبودن نتایج ارزیابی تأثیر تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی روی بتاتروفین نمونه‌های دیابتی، در پژوهش حاضر به ارزیابی این موضوع می‌پردازیم. افزون‌براین، گیاه گلدر که به‌صورت بومی در برخی از مناطق ایران برای درمان بیماری دیابت

1. Hepatocellular Carcinoma-associated Protein-TD26
2. Cox
3. Li
4. Wang
5. Traisaeng

استفاده می‌شود، نه‌تنها در کاهش پروفایل قندی تأثیر مثبتی دارد، بلکه تأثیر کوتاه‌مدت آن بر بهبود مورفولوژی بافت پانکراس و افزایش تعداد و قطر جزایر لانگرهانس گزارش شده است (۱۴). این گیاه که از تیرهٔ نعنا است و در جنوب و جنوب شرقی ایران در استان‌های فارس، کرمان و سیستان‌وبلوچستان می‌روید، به‌طور سنتی در درمان دندان‌درد و آرتریت استفاده می‌شود. نشان داده شده است که عصارهٔ متانولی گیاه گلدر[۱] معادل چای سبز است و به‌علت داشتن ترکیبات مورین[۲] و کورستین[۳] دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است (۱۴،۱۵). افزون‌براین، با توجه به نقش ثابت‌شدهٔ آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان دیابت، فرضیهٔ ما در این پژوهش این است که این گیاه درکنار فعالیت ورزشی می‌تواند تأثیر مثبتی بر بتاتروفین و دیابت داشته باشد. برهمین‌اساس و با توجه به اینکه تأثیر این گیاه بر بتاتروفین هنوز بررسی نشده است، هدف این پژوهش ارزیابی تأثیر یک دوره فعالیت استقامتی همراه با عصارهٔ گلدر بر غلظت سرمی بتاتروفین و عملکرد سلول‌های بتا در موش‌های صحرایی دیابتی است.

روش پژوهش

پژوهش حاضر ازنوع تجربی بود که در آن تأثیر چهار هفته تمرین استقامتی همراه با عصارهٔ گلدر بر غلظت سرمی بتاتروفین و تغییرات هیستوپاتولوژیک ارزیابی شد. تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر دوماهه از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۷/۱ ± ۳۳۱ گرم در آزمایشگاه و مطابق با خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورداستفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی و در شرایط چرخهٔ خواب و بیداری (به‌صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، دمای ۲ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ تا ۶۰ درصد و با دسترسی آزاد به آب‌وغذا نگهداری شدند (تعداد دو سر موش در هر قفس). پس از دو هفته سازگاری با شرایط محیطی، موش‌ها به‌صورت تصادفی و به‌طور مساوی در پنج گروه (هر گروه هشت سر موش) شامل گروه کنترل دیابتی، گروه کنترل سالم، گروه تمرین، گروه عصاره و گروه عصارهٔ همراه با تمرین قرار داده شدند. لازم است ذکر شود که تعداد نمونه‌ها براساس پژوهش‌های مرتبط گذشته پیش‌بینی شدند (۱۶).

القای دیابت روی نمونه‌های چهار گروه (۳۲ سر موش) با تزریق درون‌صفاقی استروپتوزوتوسین[۴] حل‌شده در محلول بافرسیترات ۰/۱ مولار (به میزان ۵۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) انجام شد (۱۳). پنج روز پس از تزریق، با جمع‌آوری نمونه‌های خونی از ناحیهٔ دم، غلظت گلوکز با

---

۱. Otostegia Persica

2. Morin

3. Quercetin

4. Streptozotocin (STZ, Enzo, USA)

استفاده از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز ارزیابی شد و غلظت‌های بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نمونه‌های دیابتی درنظر گرفته شدند (۱۷).

برنامهٔ تمرین استقامتی مورد استفاده گروه تمرین و گروه عصاره و تمرین به مدت چهار هفته، پنج روز در هفته و در ساعت سه تا پنج عصر روی تردمیل جوندگان انجام شد. این برنامه برگرفته از پژوهش چانگ[1] و همکاران (۱۸) و نیکویی و همکاران (۱۹) بود که پس از تعدیل در ابتدای پژوهش، در مطالعه‌ای مقدماتی روی چهار سر موش استفاده شد. ذکر این توضیح لازم است که به‌دلیل شرایط خاص موش‌های صحرایی دیابتی که تحت‌دیابت شدید بودند، اعمال برنامهٔ تمرینی بیشتر از ۳۵ دقیقه امکان‌پذیر نبود (جدول شمارهٔ یک).

جدول ۱- برنامهٔ استقامتی مورداستفاده

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

برای تهیه عصاره گلدر، پس از تهیهٔ این گیاه از مراکز معتبر پخش گیاهان دارویی و تأیید آن ازسوی متخصصان گیاه‌شناسی دانشگاه شیراز، بخش هوایی آن با آسیاب الکتریکی خرد شد و پودر حاصل به‌مدت ۴۸ ساعت در متانول خیسانده شد و سپس، با استفاده از دستگاه سوکسله عصاره‌گیری انجام شد. سپس، حلال عصاره حذف شد و توسط دستگاه فریز درایر در دمای منفی ۵۰ درجهٔ سانتی‌گراد خشک شد. عصارهٔ موردنظر در آب مقطر تهیه شد (۱۴). دو گروه دریافت‌کنندهٔ عصاره، عصارهٔ متانولی را با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در ساعت هشت صبح به‌صورت گاواژ دریافت می‌کردند (۲۰).

به منظور اندازه‌گیری بتاتروفین و انسولین، ۴۸ ساعت پس از اتمام دورهٔ تمرینی (و با هدف ازبین‌بردن اثر حاد تمرین) و به‌دنبال یک شب ناشتایی، نمونه‌های خونی جمع‌آوری شدند. موش‌ها با ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (پنج میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند و نمونهٔ خونی از قلب آن‌ها گرفته شد و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۱۰ دقیقه در دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد و سرم آن جدا شد و در دمای منفی ۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری گردید. غلظت‌های سرمی بتاتروفین و انسولین به روش

1. Chang

الایزا و با استفاده از کیت‌های تجاری کریستال دی[1] و به‌ترتیب با حساسیت ۰/۰۹۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۰/۰۵ میکرویونیت بر لیتر طبق دستورالعمل مربوط به هریک از کیت‌ها تعیین شدند. غلظت‌های سرمی گلوکز با استفاده از کیت پارس آزمون شدند و به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز ارزیابی شدند.

در بررسی بافت‌شناسی، پس از بی‌هوشی نمونه‌ها بافت پانکراس خارج و پس از شست‌وشو با سرم فیزیولوژی تمیز شد و در محلول تثبیت‌کنندهٔ فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. سپس، مراحل تهیهٔ بافتی انجام شد و برش‌هایی به ضخامت سه تا پنج میکرون تهیه گردید. برای بررسی نمونه‌ها از روش رنگ‌آمیزی ائوزین- هماتوکسیلین استفاده شد و در هر گروه با استفاده از میکروسکوپ نوری و نرم‌افزار تجزیه‌وتحلیل تصاویر[2] (نسخهٔ سه) تعداد جزایر، مساحت جزایر و تعداد سلول‌های بتا ارزیابی شدند (در هریک از گروه‌های موردبررسی از هر نمونه تعداد دو لام تهیه شد و میانگین پارامترهای موردنظر بررسی شد). در بررسی بافت‌شناسی، برای کورسازی یک‌سویه از کدبندی نمونه‌ها استفاده شد.

شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس[3] و شاخص مقاومت به انسولین[4] با استفاده از غلظت‌های سرمی انسولین و گلوکز هریک از نمونه‌ها و با استفاده از فرمول‌های زیر محاسبه شدند (۲۰).

عملکرد سلول‌های بتا = انسولین (میکرویونیت بر میلی‌لیتر)×گلوکز (میلی‌مول بر لیتر)/۲۰-۳/۵

مقاومت به انسولین = انسولین (میکرویونیت بر میلی‌لیتر)×گلوکز (میلی‌مول بر لیتر)/۲۲/۵

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری اس.پی.اس.اس.[5] (نسخهٔ ۱۹) تجزیه‌وتحلیل شدند. از آمار استنباطی تحلیل واریانس یک‌طرفه[6] و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تفاوت میانگین‌های همهٔ گروهای پژوهش استفاده شد. همچنین، برای بررسی اثر تمرین و عصاره بر متغیرهای پژوهش در گروه‌های دیابتی از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه[7] استفاده شد. داده‌ها براساس انحراف استاندارد ± میانگین گزارش شدند و نمودارها با استفاده از نرم‌افزار اکسل رسم شدند. سطح آلفای کوچک‌تر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معناداری درنظر گرفته شد.

1. Crystal Day (Bioassay Technology Laboratory-China)
2. Image Tool
3. HOMA.B
4. HOMA.IR
5. SPSS
6. One-Way ANOVA
7. Tow-Way ANOVA

نتایج

در شروع پژوهش، تفاوت معناداری بین وزن گروه‌های موردمطالعه وجود نداشت ($P = 0.21$). پس از القای دیابت کاهش معناداری در وزن گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه سالم ایجاد شد ($P = 0.001$). در پایان برنامهٔ تمرینی و گاواژ نیز نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه کاهش معناداری را در وزن گروه تمرین و گروه تمرین همراه با عصاره در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نشان داد. گروه کنترل سالم وزن بیشتری نسبت به کنترل دیابتی داشت ($P \leq 0.05$).

جدول ۲- میانگین وزن گروه‌های موردمطالعه

گروه	وزن اولیه		وزن بعد از دیابت		وزن نهایی	
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین
سالم	۵/۷	۳۷۵/۲	۱۱/۰	۳۸۲/۷	۹/۲	۳۸۶/۷
کنترل دیابتی	۳۹/۲	۳۳۳/۸	۳۵/۲	۲۸۱/۶ *	۲۲/۳	۲۲۲/۸
تمرین	۳۸/۰	۳۲۶/۳	۴۴/۸	۲۷۱/۵	۱۵/۱	۲۰۵/۹ *
عصاره	۲۰/۷	۳۲۳/۸	۲۵/۶	۲۷۲/۲	۱۴/۸	۲۱۲/۴
تمرین و عصاره	۱۴/۷	۳۱۴/۵	۲۶/۲	۲۷۴/۸	۲۰/۷	۲۰۳/۶ *

* تغییرات معنادار در سطح $P \leq 0.05$

جدول شمارهٔ سه تغییرات مربوط به پروفایل قندی نمونه‌های پژوهش را نشان می‌دهد. نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه تغییرات معناداری را در غلظت گلوکز سرمی گروه‌های مطالعه‌شده نشان داد ($P = 0.000$، $F = 8.31$). گلوکز گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل سالم افزایش یافت ($P \leq 0.05$). در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، سطوح گلوکز در هر سه گروه تمرین، عصاره و تمرین همراه با عصاره کاهش معناداری داشت ($P \leq 0.05$) و کمترین میزان گلوکز خون مربوط به گروه تمرین همراه با عصاره بود.

غلظت سرمی انسولین تغییرات معناداری را دربین گروه‌های پژوهش نشان داد ($P = 0.03$، $F = 3.03$) و در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، تنها گروه عصارهٔ همراه با تمرین افزایش معناداری را در سطوح انسولین سرمی نشان داد ($P \leq 0.05$). مقاومت به انسولین نیز تغییرات معناداری را در پایان دورهٔ درمانی نشان داد ($P = 0.008$، $F = 4.46$)؛ به‌طوری‌که در گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل سالم ($P = 0.01$) بود و در گروه تمرین همراه با عصاره به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل دیابتی بود ($P = 0.007$). در گروه‌های مطالعه‌شده، شاخص

عملکرد سلول‌های بتای پانکراس تغییر معناداری را به‌دنبال چهار هفته درمان نشان نداد (P = 0.65، F = 0.61) (جدول شمارهٔ سه).

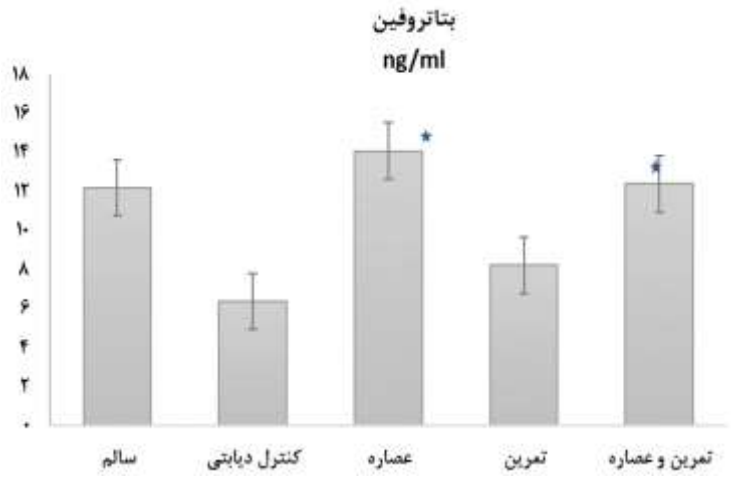
جدول ۳- میانگین فاکتورهای پروفایل قندی گروه‌های پژوهش

گروه‌ها	متغیر	کنترل سالم	کنترل دیابتی	تمرین	عصاره	تمرین و عصاره
گلوکز	میانگین	۱۵۱/۵۰	۳۹۱/۶۰*	۱۸۶/۶۷*	۱۸۵/۸۳*	۱۰۸/۲۹*
(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	انحراف معیار	۱۲/۶۶	۲۴/۰۷	۸۷/۲۷	۱۵/۵۵	۳۸/۱۴
انسولین	میانگین	۴/۵۴	۵/۲۸	۶/۶۲	۶/۱۷	۶/۷۹*
(میکرویونیت بر لیتر)	انحراف معیار	۱/۵۶	۱/۵۲	۱/۲۷	۰/۴۴	۱/۱۷
مقاومت به انسولین	میانگین	۱/۷۲	۵/۲۱*	۳/۰۵	۲/۷۴	۱/۸۲*
	انحراف معیار	۰/۶۹	۲/۵۰	۱/۵۵	۱/۴۸	۰/۶۵
عملکرد سلول‌های بتا	میانگین	۳۷/۱۸	۷/۵۹	۱۵/۹۵	۴۳/۷۱	۲۸/۷۱
	انحراف معیار	۴/۸۹	۵/۸۲	۶/۲۱	۴۲/۰۳	۷۴/۷۶

* تغییرات معنادار در سطح $P \leq 0.05$

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که به‌دنبال چهار هفته درمان تغییرات معناداری در غلظت هورمون بتاتروفین گروه‌های پژوهش مشاهده شد (F = 6.56 ,P = 0.001). در نمونه‌های کنترل دیابتی در مقایسه با گروه سالم، سطوح بتاتروفین کاهش معناداری نداشت (P = 0.06)؛ بااین‌حال، نتایج آزمون توکی نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، سطوح بتاتروفین به‌طور معناداری در گروه‌های عصاره (P = 0.002) و گروه تمرین و عصاره (P = 0.01) افزایش یافت. همچنین، سطوح سرمی بتاتروفین در گروه عصاره به‌طور معناداری بیشتر از گروه تمرین افزایش داشت (P = 0.01) (شکل شمارهٔ یک).

همچنین، نتایج تحلیل واریانس دوطرفهٔ گروه‌های دیابتی نشان داد که اثر عصاره بر سطوح سرمی بتاتروفین معنادار بود (P = 0.001)؛ اما اثر تمرین (P = 0.30) و اثر تعاملی تمرین و عصاره (P = 0.76) بر سطوح سرمی بتاتروفین معنادار نبود.



شکل ۱- میانگین غلظت سرمی بتاتروفین به‌دنبال چهار هفته درمان

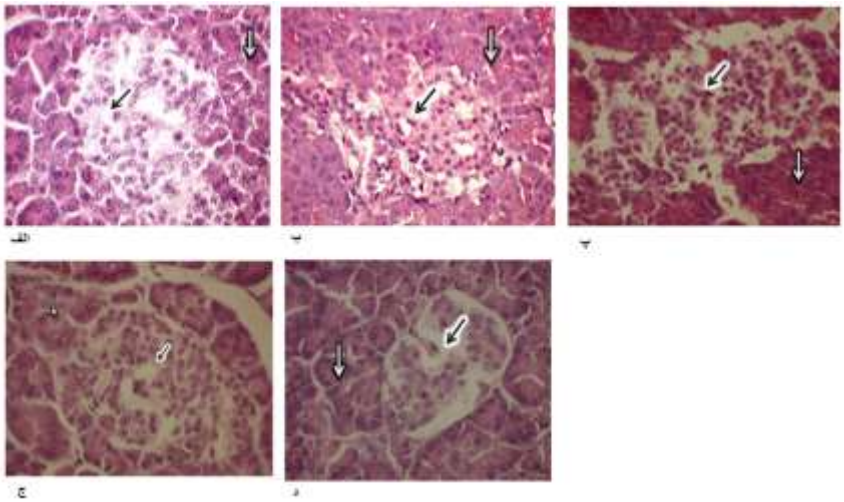
* تغییرات معنادار در سطح $P \leq 0.05$

جدول شمارهٔ چهار و شکل شمارهٔ دو تغییرات بافت پانکراس را در گروه‌های مطالعه‌شده نشان می‌دهند. گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه سالم به‌طور معناداری دارای تعداد جزایر، اندازهٔ جزایر و تعداد سلول‌های بتای کمتری بود؛ بااین‌حال، در هر سه گروه تحت‌درمان، اندازه و تعداد جزایر لانگرهانس و تعداد سلول‌های بتا افزایش داشت که بیشترین تغییر نسبت به گروه کنترل دیابتی در گروه تمرین همراه با عصاره بود ($P \leq 0.05$).

همچنین، نتایج تحلیل واریانس دوطرفه در گروه‌های دیابتی نشان داد که اثر ورزش بر تعداد سلول‌های بتا معنادار بود ($P = 0.05$)؛ اما اثر عصاره معنادار نبود ($P = 0.21$)؛ بااین‌وجود، اثر تعاملی تمرین و عصاره بر تعداد سلول‌های بتا معنادار بود ($P \leq 0.001$). افزون‌براین، اثر تمرین، اثر عصاره و اثر تعامل تمرین و عصاره بر اندازهٔ جزایر لانگرهانس معنادار بود ($P \leq 0.05$). در ارتباط با تعداد جزایر لانگرهانس نیز تنها اثر عصاره بر این متغیر معنادار بود ($P = 0.02$)؛ اما اثر ورزش و اثر تعاملی ورزش و عصاره معنادار نبود ($P \geq 0.05$).

جدول ۴- میانگین تغییرات پارامترهای بافت پانکراس

گروه	تعداد جزایر	اندازهٔ جزایر (μ^2)	تعداد سلول‌های بتا
سالم	۹	۸۵/۷	۱۲/۵
کنترل دیابتی	۴/۲۵	۸/۲۵	۱/۷۵
تمرین	۷/۷۵	۵۵/۲	۷/۷
عصاره	۶/۲۵	۵۷	۸/۲۵
تمرین و عصاره	۸/۲۵	۷۶/۵	۹



شکل ۲- تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت پانکراس در گروه‌های مطالعه‌شده

الف- گروه کنترل سالم با بافت کاملاً طبیعی؛ ب- گروه کنترل دیابتی با بی‌نظمی بافتی شدید همراه با التهاب در برونریز و دربین اسینوس‌ها؛ پ- گروه تمرین که نظم بافتی اسینوس‌های برونریز و جزایر لانگر هانس تاحدودی بهتر شده است؛ ج- گروه عصاره که نظم بافتی در وضعیت بهتری قرار دارد؛ د- گروه تمرین و عصاره که نظم بافتی بیشتری در هر دو بخش درون‌ریز و برون‌ریز قابل‌مشاهده است. (پیکان سفید، اسینوس‌های برون‌ریز و پیکان سیاه، جزایر لانگرهانس است. بزرگ‌نمایی 400x)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که در گروه تمرین استقامتی همراه با عصارهٔ گلدر، سطوح بتاتروفین به‌طور معناداری افزایش یافت؛ اما شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس تغییر معناداری را در گروه‌های مطالعه‌شده نشان نداد. بتاتروفین به‌عنوان پروتئین ترشح‌شده از کبد و بافت چربی در

متابولیسم گلوکز نقش دارد و برهمین‌اساس پیشنهاد شده است که شاید بتواند به‌عنوان یک هدف درمانی در دیابت بررسی شود (۵،۶،۱۲). پاسخ بدن نسبت به ترشح این هورمون و همچنین، مکانیسم عمل آن هنوز به‌طور کامل تشریح نشده است. در این پژوهش، به‌دنبال القای دیابت، غلظت سرمی بتاتروفین در گروه کنترل دیابت در مقایسه با گروه کنترل سالم تغییر معناداری پیدا نکرد؛ هرچند میزان آن در گروه کنترل دیابتی کاهش یافت. در پژوهش فنزل[1] و همکاران (۲۱) نیز سطوح بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی و غیردیابتی تفاوت معناداری را نشان نداد. در پژوهش گومز-آمبروسی[2] و همکاران (۱۰) سطوح بتاتروفین در نمونه‌های چاق به میزان ۴۰ درصد کمتر از نمونه‌های لاغر و در نمونه‌های دیابت به میزان ۷۰ درصد کمتر از نمونه‌های سالم گزارش شد. گوکولاکریشنان[3] و همکاران (۲۲) کاهش معنادار سطوح بتاتروفین را در نمونه‌های دیابتی گزارش کردند. ابوفرها[4] و همکاران (۲۳) در پژوهش خود نشان دادند که بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی افزایش یافته است و سطوح آن با چاقی در ارتباط است. فو[5] و همکاران (۲۴) نیز افزایش سطوح بتاتروفین را در نمونه‌های دیابتی گزارش کردند. قاسمی و همکاران (۱۲) افزایش سطوح بتاتروفین را در نمونه‌های ایرانی مبتلا به دیابت مشاهده کردند.

مطالعات اولیه نشان می‌دهند که بتاتروفین در نمونه‌های چاق افزایش می‌یابد و درمقابل، کاهش وزن منجر به کاهش بتاتروفین می‌شود (۲۳) و افزون‌براین، نمونه‌های لاغر دیابتی سطوح بتاتروفین پایین‌تری دارند (۱۱). در این پژوهش نیز گروه کنترل سالم که دارای وزن بیشتری نسبت به گروه کنترل دیابتی بود، سطوح بیشتری از بتاتروفین را داشتند؛ هرچند این تفاوت ازلحاظ آماری معنادار نبود؛ بااین‌حال، در نمونه‌های انسانی این گزارش‌ها متناقض هستند؛ به‌گونه‌ای‌که فو و همکاران (۱۰) افزایش بتاتروفین و گومز-آمبروسی و همکاران (۲۴) کاهش سطوح آن را در نمونه‌های انسانی چاق گزارش کردند. همچنین، گزارش شده است که طول دورهٔ دیابت نیز ازجمله عوامل تأثیرگذار بر سطوح بتاتروفین است؛ به‌طوری‌که در دیابت نوع یک، با گذشت زمان سطوح بتاتروفین افزایش می‌یابد؛ موضوعی که هم‌زمان با کمترشدن انسولین و تخریب بیشتر سلول‌های بتا است (۱۰). درواقع، سطوح بتاتروفین با مقاومت به انسولین تنظیم می‌شود (۶) و در این پژوهش نیز همسو با مطالعهٔ گومز آمبروسی و همکاران (۱۰)، نمونه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم دارای

1. Fenzl
2. Gomez-Ambrosi
3. Gokulakrishnan
4. Abu-Farha
5. Fu

مقاومت به انسولین بالاتر و درنتیجه، دارای سطوح بتاتروفین سرمی پایین‌تری بودند. در نمونه‌هایی که تازه به دیابت مبتلا شده‌اند، کاهش در عملکرد سلول‌های بتا نیز سریع‌تر اتفاق می‌افتد (۲۳، ۱۰)؛ بااین‌حال، در این پژوهش عملکرد سلول‌های بتای گروه کنترل دیابتی تفاوت معناداری با گروه سالم نداشت که علت این موضوع را می‌توان در تخریب سلول‌های بتا به‌دنبال تزریق استرپتوزوتوسین دانست.

در پژوهش حاضر، تمرین اثر معناداری بر تغییرات سطوح بتاتروفین نداشت. همچنین، غلظت آن در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی تغییر معناداری نداشت. به‌دلیل دسترسی‌نداشتن به پژوهش مشابهی که روی نمونه‌های دیابتی انجام شده باشد، امکان مقایسه وجود نداشت؛ اما در پژوهش ابوفرها و همکاران (۲۵) به‌دنبال تمرین و فعالیت بدنی در نمونه‌های چاق، سطوح بتاتروفین کاهش یافت. شواهد زیادی نشان می‌دهند که ژن بتاتروفین در بافت کبد و بافت چربی بیان می‌شود؛ بنابراین، توزیع بافت چربی می‌تواند نقش مهمی در بیان و میزان این پروتئین داشته باشد (۷). همچنین، به عقیدهٔ لی و همکاران (۱۱) بیان بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی نوع یک و نوع دوی لاغر کاهش می‌یابد. ازآنجایی‌که در این پژوهش وزن گروه تمرین در پایان مطالعه کمتر از گروه کنترل دیابتی بود، شاید یکی از دلایل معنادارنبودن سطوح بتاتروفین در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی همین موضوع باشد. شدت و مدت دورهٔ برنامهٔ تمرینی نیز می‌تواند یکی از عوامل احتمالی معنادارنبودن تأثیر تمرین تنها بر سطوح بتاتروفین باشد. چانگ و همکاران (۲۶) مطرح کرده‌اند که گزارش‌های متفاوت از تغییرات سطوح بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی می‌تواند نشان‌دهندهٔ گونه‌های مختلف بتاتروفین باشد. به عقیدهٔ آن‌ها، به‌علت تفاوت در کیت‌های تولیدی (N-ترمینال یا C-ترمینال‌بودن) باوجود دقت و اعتبار آن‌ها، این کیت‌ها می‌توانند نتایج متفاوتی را به‌علت تنظیم پروتئولتیک بتاتروفین ایجاد کنند (۲۶).

در این پژوهش، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، سطوح بتاتروفین در دو گروه عصاره و گروه تمرین همراه با عصاره افزایش معناداری پیدا کرد. در شرایط مقاومت به انسولین، افزایش تودهٔ سلول‌های بتا و درنتیجه، افزایش ترشح انسولین به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی است (۲۷) و گزارش شده است که در موش‌ها بتاتروفین موجب تکثیر سلول‌های بتا می‌شود (۶)؛ برهمین‌اساس، شاید عصارهٔ گلدر و ترکیب عصاره همراه با تمرین و فعالیت بدنی بتواند ازطریق افزایش سلول‌های بتا تأثیر مثبتی بر ترشح انسولین داشته باشد؛ موضوعی که در پژوهش‌های بعدی می‌توان با ارزیابی دقیق بافت پانکراس به آن پرداخت. به‌هرروی، در این پژوهش، تنها اثر عصارهٔ گیاه گلدر بر سطوح سرمی بتاتروفین معنادار بود. به‌نظر می‌رسد که گیاه گلدر دارای فلاوونوئیدهای کوئرستین است و قادر به افزایش سطوح سرمی انسولین و همچنین، مهار لیپاز پانکراسی است (۲۸). در این پژوهش،

عصارۀ گیاه گلدر در هر دو گروه مورداستفاده تأثیر معناداری بر ترشح بتاتروفین داشته است و افزایش سطوح انسولین در این دو گروه در مقایسه با گروه کنترل دیابتی را می‌توان به بالاتربودن بتاتروفین سرمی آن‌ها نسبت داد که پایین‌تربودن مقاومت به انسولین این گروه‌ها نیز تأییدی بر این مطلب است. کاهش حساسیت انسولین ازطریق آنتاگونیست‌های رسپتور انسولین باعث افزایش بیان کبدی بتاتروفین می‌شود و در مدل‌های حیوانی ارتباط منفی و معناداری بین مقاومت به انسولین و بتاتروفین سرمی وجود دارد که این نشان‌دهندۀ تنظیم سطوح بتاتروفین ازطریق مقاومت به انسولین است؛ نه سطوح انسولین (۲۷). در این پژوهش نیز گروه عصاره و گروه عصارۀ همراه با تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی دارای مقاومت به انسولین پایین‌تری بودند و به‌نظر می‌رسد که افزایش معنادار سطوح بتاتروفین در این گروه‌ها توجیه منطقی داشته باشد.

افزون‌براین، پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند آیریزین که تحت‌تأثیر تمرین و فعالیت بدنی افزایش می‌یابد، باعث افزایش چربی قهوه‌ای، کاهش وزن و افزایش سطوح بتاتروفین می‌شود (۲۹). در این پژوهش، غلظت آیریزین سرم نمونه‌ها بررسی نشد؛ اما با توجه به کاهش وزن نمونه‌های پژوهش به‌دنبال دورۀ درمانی، این احتمال وجود دارد که عصاره به‌تنهایی و عصارۀ همراه با تمرین، بیشتر از تمرین تنها توانسته‌اند ازطریق افزایش بیان آیریزین، سطوح بتاتروفین را افزایش داده باشد؛ موضوعی که در پژوهش‌های آینده به بررسی‌های دقیق‌تری نیاز دارد. با توجه به افزایش سطوح انسولین و کاهش مقاومت به انسولین در دو گروه عصاره و عصارۀ همراه با تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، به‌نظر می‌رسد که عصارۀ گیاه گلدر در سلول‌های بتای پانکراس و ترشح بتاتروفین نقش دارد. هدایتی و همکاران (۲۸) افزایش ترشح انسولین و تعداد جزایر و اکبرزاده و همکاران (۲۰) تکثیر سلول‌های بتا را به‌دنبال مصرف عصارۀ گیاه گلدر در موش‌های صحرایی دیابتی گزارش کردند. به‌نظر می‌رسد که عصارۀ گیاه گلدر به‌تنهایی و به‌خصوص همراه با تمرین که منجر به ترشح بیشترین میزان انسولین و بیشترین کاهش گلوکز شد، می‌تواند تأثیر درمانی قوی‌ای بر دیابت داشته باشد.

در پژوهش حاضر، اثر تمرین و اثر تعامل تمرین و عصاره بر تعداد سلول‌های بتا معنادار بود و تعداد این سلول‌ها در گروه تمرین همراه با عصاره بیشتر از سایر گروه‌های تحت‌درمان بود و همچنین، تمرین اثر معناداری بر اندازۀ جزایر لانگرهانس بافت پانکراس داشت. در پژوهش ترایسینگ[1] و همکاران (۳۰) نیز بدون ارزیابی سطوح بتاتروفین نمونه‌ها، شش هفته تمرین استقامتی با افزایش

1. Traisaeng

اندازۀ جزایر موش‌های صحرایی دیابتی همراه بود؛ بااین‌حال، راوال[1] و همکاران (۳۱) تغییری در تعداد و اندازه جزایر بدنبال تمرین استقامتی مشاهده نکردند. در پژوهش اکبرزاده و همکاران (۲۰)، عصارۀ گلدر به‌تنهایی نیز توانست تعداد سلول‌های بتا را در موش‌های صحرایی دیابتی افزایش دهد. به‌هرحال، با توجه به اینکه در گروه تمرین همراه با عصارۀ گلدر، سطوح بتاتروفین به‌طور معناداری افزایش یافته بود، به‌نظر می‌رسد که ترکیب تمرین و عصارۀ گیاه گلدر بتواند ازطریق هورمون بتاتروفین تأثیر مثبتی بر وضعیت هیستوپاتولوژیک بافت پانکراس نمونه‌های دیابتی داشته باشد. ارزیابی‌های قبلی روی مدل‌های موش دارای مقاومت به انسولین نشان داده‌اند که بتاتروفین منجر به افزایش تکثیر سلول‌های بتا می‌شود و ارزیابی‌های ژنی نیز ترشح چهاربرابری بتاتروفین را در کبد و بافت چربی نشان داد (۶). همچنین، در پژوهش حاضر نشان داده شد که تمرین و عصارۀ گلدر می‌توانند محرک خوبی برای تکثیر سلول‌های بتا باشند؛ بااین‌حال، در پژوهش گوساروا[2] و همکاران (۳۲) که نشان دادند حذف بتاتروفین در شرایط مقاومت به انسولین تأثیری بر تکثیر این سلول‌ها ندارد، نقش بتاتروفین در تکثیر سلول‌های بتا به‌چالش کشیده شده است. یی و همکاران (۳۳) سطوح طبیعی تکثیر سلول‌های بتا را در شرایط مقاومت به انسولین در موش‌های بدون بتاتروفین (۳۳) و کوکس و همکاران (۸) نیز تکثیرنداشتن سلول‌های بتا را باوجود بیش‌بیانی بتاتروفین در موش‌های صحرایی گزارش کردند (۸). در پژوهش حاضر، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی تعداد سلول‌های بتا در گروه‌های درمان افزایش داشت؛ اما عملکرد سلول‌های بتا در هر سه گروه تمرین، عصاره و تمرین همراه با عصاره تغییر غیرمعناداری نداشت. به‌هرحال به‌نظر می‌رسد که اظهارنظر قطعی در این زمینه به پژوهش‌های گسترده‌تری نیاز دارد. انجام پژوهش با استفاده از شدت‌های مختلف تمرین و دوزهای مختلف عصاره جهت ارزیابی دقیق عملکرد سلول‌های بتا تحت‌تأثیر هورمون بتاتروفین توصیه می‌شود.

درمجموع، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که باوجود کاهش سطوح بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی در مقایسه با نمونه‌های سالم، این تفاوت معنادار نبود. به‌نظر می‌رسد که عصارۀ گلدر دارای بیشترین تأثیر بر سطوح سرمی بتاتروفین است؛ اما تمرین استقامتی همراه با عصارۀ گلدر نه‌تنها افزایش معناداری بر سطوح هورمون بتاتروفین به‌همراه داشت، بلکه بیشترین تأثیر را بر تعداد سلول‌های بتا و اندازۀ جزایر بافت پانکراس ایجاد کرد. با توجه به تغییرنکردن عملکرد سلول‌های بتا، انجام پژوهش‌های بیشتر به‌خصوص با دورۀ درمانی طولانی‌تر در این زمینه توصیه می‌شود. ارزیابی مسیرهای مولکولی تأثیر بتاتروفین بر ترشح انسولین می‌تواند ابهامات این موضوع را برطرف کند.

1. Rawal
2. Gusarova

پیام مقاله: با توجه به تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت پانکراس، به‌نظر می‌رسد که تمرین درکنار عصارهٔ گیاه گلدر می‌تواند ازطریق افزایش سطوح بتاتروفین تأثیر مثبتی بر بافت پانکراس نمونه‌های دیابتی داشته باشد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش در آزمایشگاه و حیوان‌خانهٔ دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شده است. از تمامی کارشناسان و مسئولان این مرکز تشکر و سپاس‌گزاری می‌شود.

منابع

1. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19: 93-6.
2. Harati H, Hadaegh F, Saadat, N, Azizi F. Population-based incidence of type 2 diabetes and its associated risk factors: Results from a six-year cohort study in Iran. BMC Public Health. 2009;16(9):1-8
3. Henquin JC, Rahier J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes. Diabetologia. 2011;54:1720–5.
4. Zhu JZ, Yu CH, Li YM. Betatrophin provides a new insight into diabetes treatment and lipid metabolism (Review). Biomed Report. 2014;2:447-51.
5. Lickert H. Betatrophin Fuels b cell proliferation: First step toward regenerative therapy? Cell Metab. 2013;18: 747-758.
6. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: A hormone that controls pancreatic β cell proliferation. Cell. 2013;153:747-58.
7. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. Am J Physiol Endoc M. 2012; 303:334–51.
8. Cox AR, Lam CJ, Bonnyman CW, Chavez J, Rios J, Kushner JA. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8)/betatrophin overexpression does not increase beta cell proliferation in mice. Diabetologia. 2015;58:1523-31.
9. Wang H, Lai Y, Han C, Liu A, Fan C, Wang H, et al. The Effects of serum ANGPTL8/betatrophin on the risk of developing the metabolic syndrome – A prospective study. Sci Rep. 2016;6:28431. doi:10.1038/srep28431
10. Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. J Clin Endocr Metab. 2014;99:2004-9.
11. Li E, Nakata M, Shinozaki A, Yang Y, Zhang B, Yada T. Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice. Endocr J. 2016; 63:611-9.

12. Ghaasemi H, Tavilani H, Khodadadi I, Saidijam M, Karimi J. Circulating betatrophin levels are associated with the lipid profile in type 2 diabetes. Chonnam Med J. 2015;51: 115-9.
13. Traisaeng S, Sanguanrungsirikul S, Keelawat, S, Somboonwong S. Effect of moderate exercise training on diabetic status and pancreatic insulin content in diabetic rats. J Physiol Biomed Sci. 2014;27(1):26-31.
14. Hedayati M, Pouraoli I, Pouaboli B, Dabiri S, Javadi A. Effects of Otostegia Persica extract on serum level of glucose and morphology of pancreas in diabetic rats. Koomesh. 2014;13:201-8. (In Persian)
15. Sadeghi Z, Akaberi M, Valizadeh J. Otostegia Persica (Lamiaceae): A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology. Avicenna J Phytomed. 2014;4(2):79-88.
16. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481:463-8.
17. Sharma AK, Srinivasan BP. Triple verses glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats. Eur J Pharm Sci. 2009;38:433-44.
18. Chang H, Park Y, Suk MH, Lee H-J, Kang H-J, Cjoi K-M, Song W. Comparison of lactate threshold, glucose, and insulin levels between OLETF and LETO rats after all-out exercise. J Sport Sci Med. 2009;8:381-7.
19. Nikooie R, Rajabi H, Gharakhanlu R, Atabi F, Omidfar K, Aveseh M, et al. Exercise-induced changes of MCTI in cardiac and skeletal muscles of diabetic rats induced by high-fat diet and STZ. J Physiol Biochem. 2013;69 (4):865-77.
20. Akbarzadeh S, Bazzi P, Daneshi A, Bargahi A. Anti-diabetic effect of Otostegia Persica extract on diabetic rats. J Med PlantS Res. 2012;6:3176-80.
21. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, Kiefer FW. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. Diabetologia. 2014;57:1204-8.
22. Gokulakrishnan G, Manokaran K, Kumar Pandy G, Amutha A, Ranjani H, Anjana RM Mohan V. Relationship of betatrophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians. Diabetes Res Clin Pr. 2015;109:71-6.
23. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, Cherian P, Noronha F, Hu FB. Higher plasma betatrophin/ ANGPTL8 level in type 2 diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. Sci Rep. 2015;5: 2045-322.
24. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. Sci Rep. 2014;4:5013. doi: 10.1038/srep05013.
25. Abu-Farha M, Sriraman D, Cherian P, Alkhairi I, Elkum N, Behbehani K., et al. Circulating ANGPTL8/Betatrophin is increased in obesity and reduced after exercise training. Pos One. 2016;doi.org/10.1371.
26. Chang JK, Lyu RM, Chen XQ. Detection of C-terminal betatrophin peptides in human plasma and rodent liver. In: Nishiuchi Y, Teshima T, editors. The 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium. Peptide Science. Suita: Phoenix Pharmaceuticals Inc; 2013. p. 243–6.

27. Tokumoto T, Hamamoto K, Fujimoto E, Yamaguchi, E, Okamura S, Honjo H, et al. Correlation of circulating betatrophin concentrations with insulin secretion capacity, evaluated by glucagon stimulation tests. Diabetic Med. 2015;32:653- 6.
28. Hedayati M, Pouraboli I, Pouraboli B. Effect of methanolic extract of Otostegia Persica on serum levels of glucose and lipids in type I diabetic male rats. Iran J Endo Metab. 2010;12:435-42. (In Persian)
29. Zhang Y, Li R, Meng Y. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERKMAP kinase signaling. Diabetes. 2014;63:514–25.
30. Traisaeng S, Sanguanrungsirikul S, Keelawat, S, Somboonwong S. Effect of moderate exercise training on diabetic status and pancreatic insulin content in diabetic rats. J Physiol Biomed Sci. 2014;27(1):26-31
31. Rawal S, Huang HH, Novikova L, Hamedi T, Smirnova IV, Stehno-Bittel L. Effect of exercise on pancreatic islet in Zucker diabetic fatty rats. J Diabetes Metab. 2013;10:1-7.
32. Gusarova V, Alexa CA, Na E, Stevis PE, Xin Y, Bonner-Weir S, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. Cell. 2014;159: 691–6.
33. Yi P, Park JS, Melton DA. Perspectives on the activities of ANGPTL8/betatrophin. Cell. 2014;159:467–8.

ارجاع‌دهی

صادقی حمیدرضا، ثالثی محسن، کوشکی جهرمی مریم، ساجدیان‌فرد جواد. تأثیر تمرین استقامتی و عصارۀ متانولی گلدر بر سطوح سرمی بتاتروفین و تغییرات هیستوپاتولوژیکی پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۸): ۲۱۴ـ۱۹۷. شناسۀ دیجیتال: 10.22089/spj.2017.4618.1619

Sadeghipour H, Salesi M, Koushkie Jahromi M, Sajedianfard J. Effects of Endurance Training and Methanolic Otostegia Persica Extract on Betatrophin Serum Concentrations and Histopathological Changes of Streptozotocin Diabetic Rats. Summer 2018; 10(38): 197-214. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2017.4618.1619

Effects of Endurance Training and Methanolic Otostegia Persica Extract on Betatrophin Serum Concentrations and Histopathological Changes of Streptozotocin Diabetic Rats

H. R. Sadeghipour[1], M. Salesi[2], M. Koushkie Jahromi[3], J. Sajedianfard[4]

1. PhD Student in Exercise Metabolism and Biochemistry, Shiraz University, Instructor in Persian Gulf University
2. Associate Professor of Sport Physiology, Shiraz University*
3. Associate Professor of Sport Physiology, Shiraz University
4. Associate Professor of Physiology, Shiraz University

Received: 2017/08/07 Accepted: 2017/11/15

Abstract

Betatrophin known as new therapeutic target of pancreases tissue in diabetes. The aim of this study was to investigate the effect of endurance training with methanolic Otostegia Persica extract on betatrophin serum concentration and histopathological changes in diabetic rats. Male Wistar rats (N=40) divided into 5 groups included healthy control (HC), diabetic control (DC), diabetic endurance training (DET), diabetic Otostegia Persica extract (DOP), and diabetic Otostegia Persica extract with endurance training (DOPET). After induction of diabetes, training groups performed 4 weeks endurance training and Otostegia Persica treatment group received 200mg/kg Otostegia Persica extract. Betatrophin concentration was assessed by ELIZA and pancreases tissue assessed by hematoxylin-eosin. Results showed that betatrophin serum concentrations was significantly increased in DOP (P=0.002) and in DOPET groups (P=0.01). Compared with DC groups, insulin resistance was significantly lower in DOPET (P=0.007). The results showed no significant differences in beta cell function in all groups (P=0.65). The mean of number of β-cell and size of pancreatic islets was significantly higher in DOPET group ($P \leq 0.05$). It is can be concluded that Otostegia persica extract was the main effect on serum betatrophin concentration, also endurance training with Otostegia persica extract was the main effect on histopathological changes in diabetic rats.

Keywords: Betatrophin, Endurance Training, Otostegia Persica extract, Beta Cells proliferation

* Corresponding Author Email: mhsnsls@gmail.com