

FNDC5 Gene Expression and Irisin Protein Level of Visceral Fat Tissue after Eight Weeks of Resistance Training in Type 2 Diabetic Rats

Abdi A^{1*}, Ramezani N², Amini M¹

1. Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

2. Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Al-Zahra University, Tehran, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +9844267687, Fax: +981143217009, E-mail: a.abdi58@gmail.com

Received: Oct 23, 2017 Accepted: Feb 19, 2018

ABSTRACT

Background & objectives: Irisin is a novel myokine that encoded by FNDC5 gene and effects on obesity, metabolism and glucose homeostasis through browning of white adipose tissue and thermogenesis. The main purpose of this study was to investigate the changes of FNDC5 gene expression and Irisin protein level of visceral fat tissue after eight weeks of resistance training in type 2 diabetic rats.

Methods: Eighteen male Wistar rats (8 week old) were used for this study. Diabetes was induced using nicotinamide and streptozotocin . Five days after inducing diabetes, rats with fasting blood glucose levels between 127-600 mg / dl were selected as diabetic subjects. Rats were homogenized according to the body weight and assigned into two groups including control-diabetes (n=9) and resistance training-diabetes (n=9). Training group exercised resistance training for eight weeks (5 days a week). The resistance training protocol consisted of climbing a one-meter- high ladder, with a weight attached to a tail sleeve. Quantitative Real time RT-PCR and ELISA Kit were used for assessment of expression level of FNDC5 gene and Irisin protein, respectively. Data were analyzed using independent t- test at $p < 0.05$.

Results: Resistance training significantly increased the expression level of FNDC5 gene and Irisin protein in visceral adipose tissue in type 2 diabetic rats.

Conclusion: It seems that FNDC5 gene and Irisin protein have an important role in metabolic diseases and can be affected by resistance training. Perhaps the changes in the levels of these metabolic indicators is a potential new target for the treatment of metabolic disorders, such as T2DM (type 2 diabetes).

Keywords: Resistance Training; Gene Expression FNDC5; Irisin; Type 2 Diabetes

بیان ژن FNDC5 و مقادیر پروتئینی آیریزین بافت چربی احشایی به دنبال هشت هفته تمرین مقاومتی در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲

احمد عبدی^{۱*}، نسرین رضائی^۲، مهدی امینی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۱۱۴۴۲۶۷۶۸۷ فاکس: ۰۱۱۴۳۲۱۷۰۰۹ پست الکترونیک: a.abdi58@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: آیریزین مایوکاین جدیدی است که از FNDC5 آزاد شده و از طریق قهوه ای کردن بافت چربی سفید و گرمایی بر چاقی، متابولیسم و هموستاز گلوکز تاثیر می‌گذارد. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن FNDC5 و مقادیر پروتئینی آیریزین چربی احشایی در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

روش کار: ۱۸ سر موش صحرایی نر (هشت هفته ای) برای این پژوهش انتخاب شدند. موش‌ها با استفاده از داروی نیکوتین آمید و استرپتوزتوسین دیابتی شدند. پنج روز پس از تزریق، موش‌هایی که گلوکز ناشتای خون آنها بین ۴۰۰-۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر بود به عنوان نمونه دیابتی انتخاب شدند. موش‌ها بر اساس وزن همگن سازی شده و در گروه کنترل-دیابتی (n=۹) و تمرین مقاومتی-دیابتی (n=۹) قرار گرفتند. گروه تمرینی هشت هفته (۵ روز در هفته) تمرین مقاومتی را اجرا کردند. تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان یک متری به همراه وزنه‌های بسته شده به دم موش بود. برای اندازه‌گیری بیان ژن FNDC5 به روش Quantitative Real time RT-PCR و برای اندازه‌گیری پروتئین آیریزین از روش الیزا استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون t مستقل در سطح معنی داری ۰/۰۵ p آزمون شد.

یافته‌ها: تمرینات مقاومتی باعث افزایش معنی‌داری در بیان ژن FNDC5 و سطوح پروتئینی آیریزین در بافت چربی احشایی رت‌های دیابتی نوع ۲ شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد FNDC5 و آیریزین تاثیر مهمی در بیماری‌های متابولیکی دارند و می‌توانند تحت تاثیر تمرینات مقاومتی قرار گیرند. شاید تغییر در سطوح این شاخص‌ها، یک هدف بالقوه جدید برای درمان اختلالات متابولیکی از جمله دیابت باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، بیان ژن FNDC5، آیریزین، دیابت نوع ۲

پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۳۰

دریافت: ۱۳۹۶/۰۸/۰۱

مقدمه

از تمرین مناسب به منظور بهبود و درمان غیر دارویی بیماری‌های متابولیکی و قلبی-عروقی به خوبی نشان داده شده است [۳،۴]. با وجود این، مکانیزم‌های مولکولی تمرین که از طریق آنها اثرات مثبت اعمال می‌شوند، هنوز به خوبی شناخته شده نیست [۳].

سبک زندگی بی‌حرک و عدم فعالیت‌های ورزشی به عنوان عامل اصلی چاقی و اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی مانند التهاب مزمن، دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشند [۱،۲]. امروزه، مزایای استفاده

و منجر به بهبود تحمل گلوکز در موش‌ها با رژیم غذایی پر چربی می‌شود [۳]. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که آیریزین در درمان چاقی، دیابت و طیف گسترده‌ای از شرایط پاتولوژیک که با عدم تعادل در تقاضای انرژی و هزینه انرژی همراه است، موثر می‌باشد [۷-۹].

هندسچین^۵ و همکاران نشان دادند که سه هفته تمرین استقامتی دوییدن روی نوارگردان با شدت متوسط در موش‌های صحرایی، منجر به افزایش دو برابری در بیان mRNA UCP1 در بافت چربی احشایی و افزایش ۲۵ برابری در بافت چربی زیر جلدی شکمی می‌شود [۵]. در بخش دیگری از این پژوهش، سه هفته تمرین شنا منجر به افزایش ۶۵ برابری در بیان mRNA UCP1 در بافت چربی شکمی گردید [۳]. این محققان همچنین نشان دادند که انجام ۱۰ هفته تمرین استقامتی، منجر به افزایش دو برابری mRNA FNDC5 و UCP1 mRNA در آزمودنی‌های انسانی می‌شود [۳]. سوری^۶ و همکاران نیز نشان دادند که تمرینات هوازی زیر بیشینه باعث افزایش معنی‌داری در آیریزین سرمی مردان چاق شد [۱۰]. کوردیووا^۷ و همکاران نشان دادند که سطح mRNA FNDC5 در افراد پیش‌دیابتی (نه دیابتی) بیشتر بوده و سطوح FNDC5 بافت چربی و آیریزین پلاسمایی در افراد دیابتی نوع دو کمتر است. همچنین سطوح در گردش آیریزین با توده عضلانی، قدرت و متابولیسم ارتباط مثبتی داشته و با گلوکز ناشتا ارتباط منفی داشت. آنها همچنین بیان کردند که فعالیت‌های ورزشی بر FNDC5/آیریزین تاثیر نداشت در حالی که با توده عضلانی ارتباط داشت [۱۱]. از طرف دیگر کیم^۸ و همکاران نشان دادند که تمرینات مقاومتی در موش‌های مسن و انسان‌ها باعث افزایش آیریزین در گردش می‌شود [۱۲]. از مجموع این مطالعات می‌توان

بنابراین، یکی از مهمترین چالش‌های روبه‌رو، شناسایی مکانیزم‌های اثرات شبه دارویی تمرین است. یکی از اثرات احتمالی تمرین، تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای است. این بدان معنی است که تمرین، میزان نسبی بافت چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهد [۳]. در گذشته تصور بر این بود که بافت چربی قهوه‌ای در انسان بالغ وجود ندارد؛ اما مطالعات جدید، حاکی از وجود این بافت و عملکرد مفید آن در بدن انسان است [۳]. در حقیقت، برخلاف عمل ذخیره‌سازی که ویژه بافت چربی سفید است، بافت چربی قهوه‌ای به خاطر بیان پروتئین جفت نشده UCP1^۱ و افزایش تراکم میتوکندریایی، نقش گرم‌زایی^۲ را ایفا می‌کند [۵]. به علاوه، سطوح بالای بافت چربی قهوه‌ای با مقاومت در مقابل بیماری‌های متابولیک مرتبط است [۳]. در همین راستا، لینهارد^۳ و همکاران نشان دادند که مقدار بافت چربی قهوه‌ای به طور معنی‌داری در افراد چاق نسبت به افراد گروه شاهد کمتر است [۶]. این بدان معنی است که بین بافت چربی قهوه‌ای با شاخص توده بدنی و درصد چربی در افراد غیرفعال، ارتباط منفی وجود دارد. به هر حال، سازوکار موثر در تغییر بافت چربی تا حد زیادی ناشناخته است. آیریزین هورمونی است که از میوسیت‌ها رها شده و پیشنهاد شده که واسطه اثرات مفید فعالیت‌های ورزشی بر متابولیسم می‌باشد [۳]. این هورمون توسط PPAR تنظیم شده و این میوکاین محصول ژن FNDC5^۴ بوده که به درون گردش خون منتشر می‌شود. پیشنهاد شده است که FNDC5 منجر به قهوه‌ای شدن بافت چربی زیر جلدی و افزایش گرم‌زایی توسط افزایش UCP1 در موش‌ها می‌شود [۳]. مشاهدات نشان می‌دهد که تزریق FNDC5 باعث افزایش ۱۵ برابری در mRNA FNDC5 کبدی شده و سطح آیریزین پلاسمایی را ۳ تا ۴ برابر افزایش داده

⁵ Handschin

⁶ Soori

⁷ Kurdiova

⁸ Kim

¹ Uncoupling Protein-1

² Thermogenesis

³ Leinhard

⁴ Fibronectin Domain Containing Protein 5

بارزی بر تغییر فنوتیپ بافت چربی داشته باشد. با وجود این مطالعات اندکی در این خصوص صورت گرفته است. لذا لازم است تا تغییرات FNDC5 و مقادیر پروتئینی آیریزین بافت چربی احشایی به دنبال هشت هفته تمرین مقاومتی در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ مورد بررسی قرار گیرد.

روش کار

نمونه‌ها

روش پژوهش از نوع تجربی با طرح پس آزمون بود. در تعیین حجم نمونه، با توجه به فرمول حجم نمونه برای نمره‌های پیوسته، در صورتی که تفاوت‌های مورد انتظار برابر با $1/5$ بود، با توان آزمون 0.80 ٪ در سطح معنی‌داری $0.05 = \alpha$ ، تعداد آزمودنی‌های هر گروه برابر ۸ بود [۲۰]. در این پژوهش تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر هشت هفته‌ای از نژاد ویستار از آزمایشگاه دانشگاه بقیه الله به عنوان نمونه انتخاب و به مرکز پژوهش منتقل شدند. حیوانات در دمای 20 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۲۵ تا ۳۰ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در تمام مدت آب و غذا (به صورت پلت) به اندازه کافی و آزادانه دریافت کردند. موازین اخلاقی کار با حیوانات مطابق کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تهران رعایت شد. پس از انتقال موش‌ها به آزمایشگاه، القای دیابت و آشنایی با فعالیت ورزشی روی ترمیمیل مخصوص جوندگان، به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه‌ها بر اساس وزن همسان سازی شدند. بر این اساس، ۹ سر موش دیابتی در گروه دیابت-کنترل و ۹ سر موش در گروه دیابتی-تمرین مقاومتی قرار گرفتند. موش‌های گروه تجربی، یک برنامه هشت هفته‌ای (۵ روز هفته) تمرین مقاومتی را اجرا کردند، در حالی که موش‌های گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت داده نشدند.

این‌گونه نتیجه گرفت که تمرین، یکی از مهم‌ترین عوامل اثرگذار بر ترشح این هورمون‌ها و سایر اعمال آن بر متابولیسم انرژی است [۳]. با این وجود بین یافته‌ها تناقضاتی نیز مشاهده می‌شود. از طرف دیگر بیشتر سازگاری‌های متابولیکی بر اثر تمرین هوازی مورد توجه قرار گرفته است، اما امروزه ارزش بالقوه تمرین مقاومتی در زمینه توسعه سلامت و آمادگی حرکتی در افرادی که شرایط بیمارگونه‌ای دارند نیز درک شده است [۱۳، ۱۴]. اهمیت تمرینات مقاومتی در این است که ضمن افزایش یا حفظ توده عضلانی، می‌تواند با وساطت مسیر سیگنالینگ سلولی باعث سازگاری‌های مشابه با سازگاری‌های تمرینات استقامتی گردد [۱۴، ۱۵]. در همین راستا شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرینات مقاومتی، می‌تواند ترکیب بدن را از طریق افزایش توده بدون چربی و یا کاهش چربی بدن بهبود بخشد [۱۴، ۱۶-۱۸]. وینیک^۱ و همکاران نشان داده‌اند که تمرین مقاومتی به طور موثری، کاهش وزن و متابولیسم گلوکز را در سفیدپوستان آمریکایی-افریقای دارای دیابت نوع ۲ تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۷]. ناقب جو^۲ و همکاران نیز نشان داده‌اند که تمرین مقاومتی و هوازی به طور مشابه موجب کاهش وزن زنان مسن دارای اضافه وزن می‌گردد [۱۸]. همچنین برخی از مطالعات نشان داده‌اند که به دنبال تمرین مقاومتی، ذخایر تری‌گلیسرید عضلانی کاهش می‌یابد و آنها فرض کرده‌اند که تری‌گلیسرید برای سوخت و ساز در طول دوره فعالیت استفاده گردیده است [۱۹]. به هر حال مکانیزم اثر تمرینات مقاومتی به طور کامل معلوم نشده است. بنابراین با توجه به تئوری تغییر فنوتیپ بافت چربی از چربی سفید به قهوه‌ای و از طرف دیگر تاثیر مثبت تمرینات مقاومتی در کاهش وزن و چربی بدن و نقش گرم‌سازی این نوع تمرینات این فرضیه در ذهن شکل می‌گیرد که به نظر تمرینات مقاومتی می‌تواند تاثیر

¹ Winnick

² Saghebjo

روش القای دیابت

در این مطالعه موش‌ها با استفاده از داروی نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین^۱ دیابتی شدند [۲۱]. ابتدا نیکوتین آمید (۹۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش که در محلول سالین حل شد) به صورت درون صفاقی تزریق شد و سپس پس از ۱۵ دقیقه، ۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم استرپتوزوتوسین که در محلول بافر سیترات ۰/۱ مولار با PH برابر ۴/۵ حل شده بود به صورت درون صفاقی تزریق گردید. برای تشخیص دیابتی بودن موش‌ها، ۵ روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانسیت در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و مقدار قند خون اندازه گیری شد که قند خون بین ۴۰۰-۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر [۲۲]، حاکی از دیابتی شدن آنها بوده است.

برنامه تمرینی

موش‌های گروه تمرین به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته برنامه تمرین مقاومتی را اجرا کردند. تمرین مقاومتی شامل یک نوبت ۱۰ تکرار با فواصل استراحت ۹۰ ثانیه بود، صعود از نردبان مقاومتی به ارتفاع یک متر و شیب ۸۵ درجه با وزنه متصل به قاعده دم بود، فاصله بین پله‌های نردبان ۲ سانتی متر بود. در این پروتکل پس از ۱ هفته آشنایی رت‌ها با نردبان، رت‌ها با وزنه ای که برابر ۳۰ درصد وزن بدن آنها بود شروع به تمرین کردند و پس از ۸ هفته، وزنه ای برابر با ۱۰۰ درصد وزن شان را جابجا کردند. در کل ۸ هفته تعداد ست و تعداد تکرارها تغییر نکرد و ۳ تکرار بدون وزنه برای گرم کردن قبل از شروع ست و ۳ تکرار بدون وزنه برای سرد کردن انجام شد [۲۳].

روش نمونه گیری پلاسما و بافت

پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ ساعت ناشتایی همراه با وزن کشی)

با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین^۲ (۵۰ mg/kg) و زایلازین^۳ (۳-۵ mg/kg) بیهوش شدند. بافت چربی احشایی بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالین فوراً در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان اندازه گیری نگهداری شد.

روش اندازه گیری متغیرها

در این پژوهش غلظت سرمی انسولین و مقادیر پروتئینی آیریزین بافت چربی احشایی به روش الیزا و با استفاده از کیت مخصوص رت (ZellBio GmbH، ساخت کشور آلمان) اندازه گیری شد.

روش اندازه گیری بیان ژن FNDC5

طراحی، آماده سازی پرایمر: در این مطالعه از ژن RNA-polymerase II سلولی به عنوان ژن کنترل استفاده شد. جدول ۱ الگوی پرایمر را نمایش می‌دهد.

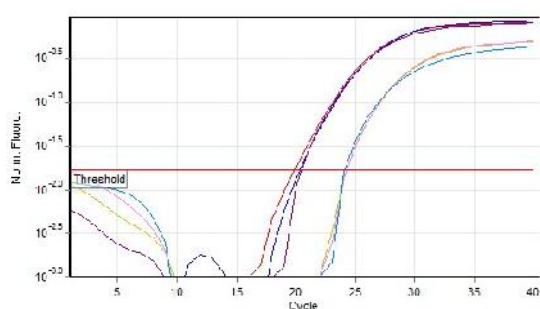
جدول ۱. الگوی پرایمر FNDC5

| Genes | Sequence (5' 3') | Scale (OD) | Purification |
|-------|-----------------------|------------|--------------|
| F iri | ATCATCGTCGGTGGTCTCTTC | 4 | MOPC |
| R iri | TGGTCTCTGATGCACTCTTGG | 4 | MOPC |

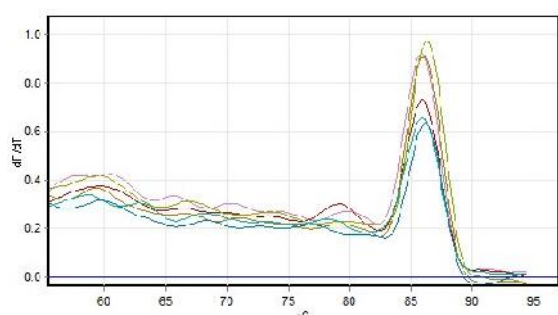
استخراج RNA: ۲۰ میلی گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شده، سپس RNA با استفاده از کیت RNeasy protect Mini Kit (QIAGEN) و مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده استخراج شد.

انجام Real Time-PCR: پس از استخراج RNA، برای اطمینان از کافی بودن غلظت RNA در تهیه cDNA، OD آن توسط دستگاه نانودراپ چک شد. TCF mRNA با روش RT-Real time PCR به وسیله دستگاه روتوژن ۶۰۰۰ و با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید.

² Ketamine³ Xylazine¹ Streptozotosin



شکل ۱. منحنی تکثیر ژن FNDC5



شکل ۲. منحنی ذوب ژن FNDC5

یافته‌ها

تغییرات وزنی آزمودنی‌ها و همچنین، میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در جداول ۲ و ۳ ذکر شده است.

آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتوژن در Real time-PCR شامل: 42° به مدت ۲۰ دقیقه، 95° به مدت ۲ دقیقه و 40 سیکل با 94° به مدت ۱۰ ثانیه و 60° به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای ۵۰ تا ۹۹ درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از RNA Polymerase II به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان FNDC5 استفاده گردید (شکل ۱ و ۲). CT‌های مربوط به واکنش‌ها توسط نرم افزار دستگاه Real time-PCR روتوژن ۶۰۰۰ استخراج و ثبت گردید. جهت کمی سازی بیان TCFmRNA، از روش CT مقایسه ای استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تایید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون پارامتریک t مستقل استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده اند. تمام محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار وزن (گرم) گروه‌ها

| گروه | وزن موقع تزریق | وزن هفته اول پس از تزریق | وزن یک ماه پس از تزریق | وزن نهایی |
|---------------|------------------|--------------------------|------------------------|------------------|
| تمرین مقاومتی | ۲۳۰/۸ \pm ۱۳/۱ | ۲۲۴/۴ \pm ۱۶/۶ | ۲۴۹/۱ \pm ۲۰/۸ | ۲۵۹/۲ \pm ۱۷/۷ |
| کنترل | ۲۳۴/۳ \pm ۱۳/۸ | ۲۲۶/۴ \pm ۱۳/۶ | ۲۵۲/۷ \pm ۱۱/۷ | ۲۹۴/۱ \pm ۱۹/۴ |

جدول ۳. ویژگی توصیفی آزمودنی‌ها

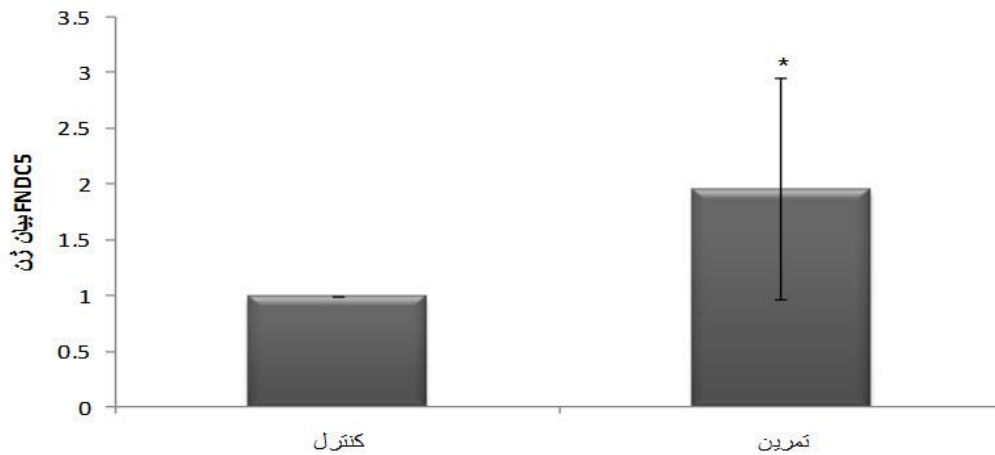
| متغیر | گروه کنترل (n=۹) | گروه تمرین (n=۹) |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|
| بیان ژن FNDC5 در بافت چربی احشایی | ۱ | ۱/۹۶ \pm ۱/۲۱* |
| آپریزین بافت چربی احشایی (IU/ml) | ۹۶/۰۰ \pm ۱۲/۶۴ | ۱۰۵/۶۱ \pm ۱۲/۴۳* |
| انسولین | ۶/۷۸ \pm ۰/۶۶ | ۵/۵۰ \pm ۱/۰۶* |
| گلوکز | ۳۲۴/۵۶ \pm ۱۶/۰۴ | ۳۳۴/۸۹ \pm ۶۶/۹۰* |
| ¹ HOMA-IR | ۵/۴۷ \pm ۰/۷۵ | ۳/۱۹ \pm ۱/۰۳* |

Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance

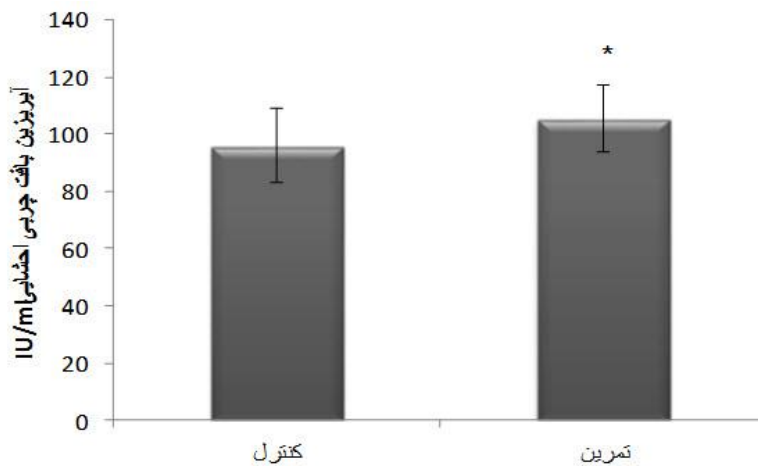
* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ($p < 0.05$)

معنی‌داری داشت ($p=0/021$) (نمودار ۲). علاوه بر این، نتایج آزمون t نشان داد که سطوح انسولین ($p=0/007$)، گلوکز ($p=0/001$) و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) ($p=0/000$) در نتیجه تمرین مقاومتی کاهش معنی‌داری داشت.

نتایج آزمون t نشان داد که تمرینات مقاومتی باعث افزایش معنی‌داری در بیان FNDC5 در بافت چربی احشایی رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌شود ($p=0/001$) (نمودار ۱). همچنین مقادیر پروتئینی آیریزین در بافت چربی احشایی رت‌های دیابتی نوع ۲ افزایش



نمودار ۱. تغییرات FNDC5 بافت چربی احشایی در گروه‌های تمرین و کنترل
* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل



نمودار ۲. تغییرات آیریزین بافت چربی احشایی در گروه‌های تمرین و کنترل
* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل

دارند نیز درک شده است [۱۳، ۱۴]. سودمندی تمرین در کاهش چربی بدن و افزایش توده خالص بدن در بیماران دیابتی نشان داده شده است. با این حال نشان داده شده است که بهبود عوامل متابولیک به‌طور کلی رابطه نزدیکی با کاهش بافت چربی احشایی دارد تا با

هر چند بیشتر سازگاری‌های متابولیکی بر اثر تمرین هواری مورد توجه قرار گرفته است، اما امروزه ارزش بالقوه تمرین مقاومتی در زمینه توسعه سلامت و آمادگی حرکتی در افرادی که شرایط بیمارگونه ای

بحث

کاهش وزن [۲۴]. همچنین اثرات سودمند فعالیت ورزشی به خاطر کاهش چربی، بهبود هزینه انرژی و عوامل التهابی می باشد که ناشی از رهاشدن پروتئین‌ها از عضلات اسکلتی (میوکاین‌ها) است [۷]. آیریزین به عنوان محصول شکاف پروتئولیتیک FNDC5 بوده و به عنوان پروتئین ناقل غشا که عمدتاً در عضلات اسکلتی وجود دارد شناخته می شود [۳]. در پژوهش حاضر نشان داده شد که FNDC5 و سطوح پروتئینی آیریزین در بافت چربی احشایی رت‌های دیابتی نوع ۲ وجود داشته و فعالیت ورزشی مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار آن شده است. بوستروم^۱ و همکاران گزارش دادند که FNDC5/آیریزین توسط بیان بیش از حد PGC1- و فعالیت بدنی در موش‌ها تحریک می شود و نشان دادند که سطح آیریزین در انسان‌ها به دنبال فعالیت‌های ورزشی افزایش می یابد [۳]. علاوه بر این، بیان بالای FNDC5 در موش‌های چاق منجر به تنظیم UCP1 و چندین ژن میتوکندریایی شده و اکسیژن مصرفی را افزایش داد، همچنین باعث بهبود تحمل گلوکز، کاهش انسولین شده و تا حدود زیادی باعث بهبود شاخص‌های متابولیسمی از طریق افزایش مصرف انرژی شد [۳]. در آزمودنی‌های انسانی نشان داده شد که انجام ۱۰ هفته تمرین استقامتی، منجر به افزایش دو برابری FNDC5 mRNA و mRNA UCP1 گردید [۳]. با این حال برخی پژوهش‌ها نتوانستند افزایش بیان FNDC5 [۲۵] یا سطوح آیریزین در گردش را پس از تمرینات ورزشی نشان دهند [۲۶]. اختلاف در نتایج به نظر مربوط به نوع تمرین و آزمودنی‌ها می باشد. یکی از مهمترین چالش‌های روبه رو، شناسایی مکانیزم‌های اثرات شبه دارویی تمرین است. یکی از اثرات احتمالی تمرین، تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه ای است. این بدان معنی است که تمرین، میزان نسبی بافت چربی قهوه ای را افزایش می دهد [۳]. میوکاین‌های مترشح طی فعالیت‌های ورزشی ممکن است نقش

¹ Boström

حفاظتی در برابر برخی بیماری‌های مرتبط با سبک زندگی غیر فعال داشته باشند [۲۷]. اتصال FNDC5 به گیرنده‌های ناشناس در بافت چربی سفید منجر به افزایش بیان UCP1 شده و در بافت چربی قهوه ای باعث افزایش بیان PPAR- می شود. در نتیجه آیریزین ممکن است سیگنال مشتق شده از عضله برای افزایش هزینه انرژی شده و مستقیماً با بافت چربی و چربی قهوه ای مرتبط باشد. این تاثیرات ممکن است باعث بهبود عوامل متابولیسمی بافت چربی سفید شده و میزان انرژی هزینه شده کل بدن را افزایش دهد، همچنین ساخته شدن آیریزین به طور بالقوه باعث درمان بیماری‌های متابولیسمی شود [۲۸]. بافت چربی سفید و بافت چربی قهوه ای دارای عملکردهای معکوسی هستند. در حالی که بافت چربی سفید انرژی را ذخیره می کند، بافت چربی قهوه ای دارای UCP1 می باشد که باعث گرمایی شده و به کنترل درجه حرارت بدن کمک می کند [۶، ۲۹، ۳۰].

مطالعات نشان می دهد که آیریزین منجر به مهار گلوکونئوژنز کبدی و مهار تولید گلوکز درون زاد شده و باعث افزایش سنتز و ذخیره گلیکوژن کبدی نه تنها در سلول‌های انسانی و سلول‌های اولیه کبدی مقاوم به انسولین، بلکه در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو نیز می شود. کاهش در گلوکونئوژنز و افزایش گلیکوژنز در نتیجه اثر آیریزین منجر به کاهش در سطح گلوکز ناشتا شده و هموستاز گلوکز و مقاومت انسولینی را در افراد دیابتی نوع دو کاهش می دهد. این نتایج نشان می دهد که آیریزین یک استراتژی موثر برای درمان دیابت نوع دو می باشد [۳۱]. به نظر می رسد آیریزین گلوکونئوژنز کبدی را از طریق تعدیل مسیر PI3K/Akt/FOXO1 کنترل می کند [۳۱]. جالب این که آیریزین و انسولین در افراد مقاوم به انسولین و دیابتی نوع دو مسیرهای سیگنالینگ پایین دستی برای کاهش گلوکونئوژنز و افزایش سنتز گلیکوژن را به اشتراک می گذارند [۳۱]. مطالعات در شرایط *in vitro* و *in vivo* نشان داده است که

بسیاری از بیماری‌ها مربوط به مقاومت به انسولین نقش داشته باشد [۹]. از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه گیری مقدار چربی احشایی و همچنین میزان تبدیل بافت چربی سفید به قهوه ای به دلیل نداشتن امکانات و نیز هزینه‌ها می‌باشد. همچنین بررسی تغییرات مقادیر سرمی و عضلانی این شاخص‌ها می‌تواند در نتیجه گیری دقیق تر تاثیر زیادی داشته باشد.

نتیجه گیری

به طور کلی FNDC5 و آیریزین تاثیر مهمی در اختلالات متابولیکی دارد و می‌تواند تحت تاثیر فعالیت‌های ورزشی قرار گیرد. فعالیت‌های ورزشی باعث تغییر بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه ای شده و از این طریق باعث افزایش میزان متابولیسم می‌شود. همچنین سطح FNDC5 و آیریزین با بسیاری از شاخص‌های هموستاز گلوکز از جمله مقاومت به انسولین ارتباط دارد و نشان داده شده که سطح FNDC5 و آیریزین می‌تواند تحت تاثیر فعالیت‌های ورزشی مقاومتی و تمرین افزایش یابد. به هر حال سطح آیریزین پلازما می‌تواند نشانگر وضعیت متابولیکی بیماران مبتلا به اختلالات سوخت و سازی باشد. هرچند با احتیاط می‌توان گفت ولی سطح آیریزین می‌تواند روزنه امیدی برای اثرات سودمند آن نه تنها در درمان دیابت و چاقی، بلکه در بسیاری از اختلالات پاتولوژیکی که ناشی از عدم تعادل در دریافت و هزینه انرژی است، باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله در قالب پایان نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه آزاد اسلامی آمل، واحد آیت الله املی با کد ۲۰۰۳۰۴۹۴۰۰۶۴۲۱۴۰۲۳۹۲۱۴ انجام شد. نویسندگان بدینوسیله تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

آیریزین در جلوگیری از گلوکونئورنز بیش از حد و کاهش سنتز گلیکوژن و در افراد دیابتی و مقاوم به انسولین موثر است. از همه مهم تر این که حضور مداوم آیریزین باعث کاهش گلوکز ناشتا و بهبود مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی با استفاده از استرپتوزوتوسین شد [۳۱]. مطالعات پارک^۱ و همکاران نیز نشان می‌دهد که سطح آیریزین با شاخص‌های سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین در ارتباط می‌باشد [۳۲]. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش معنی‌دار مقادیر گلوکز، انسولین، و مقاومت به انسولین در گروه‌های دیابتی بعد از هشت هفته تمرین بود. مطالعات نشان دادند که PPAR فعال کننده PGC-1 قادر به تنظیم چندین ژن در پاسخ به تغذیه و مسیرهای سیگنالینگ فیزیولوژیک می‌باشد و بیان آن در عضلات اسکلتی بعد از فعالیت‌های ورزشی افزایش می‌یابد [۳۳]. PPAR نقش مهمی در متابولیسم گلوکز و چربی دارد. افزایش بیان FNDC5 باعث سه برابر شدن بیان PPAR mRNAs در بافت چربی می‌شود [۳۴]. به علاوه مهار دارویی PPAR باعث توقف قهوه ای شدن چربی می‌شود. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که PPAR نقش تعدیل کننده در اثرات ناشی از FNDC5 دارد [۳۴]. ارتباط بین آیریزین و مسیر سیگنالینگ PPAR بسیار جالب بوده و مسیر شناخته شده ای در بتا اکسیداسیون کبدی دارد [۳۵]. به طور خلاصه به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی باعث افزایش PGC-1 عضلانی شده که همراه با افزایش بیان غشایی FNDC5 می‌باشد. شکاف در FNDC5 باعث رهایش آیریزین شده و افزایش مقدار در گردش آیریزین بر سلول‌های چربی سفید تاثیر گذاشته و باعث افزایش گرمایی می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد آیریزین به عنوان یک سیگنال باعث برقراری ارتباط بین عضله و بافت چربی می‌شود و باعث تغییر در فنوتیپ چربی مثل تبدیل شدن بافت چربی قهوه ای می‌شود [۳۶]. که می‌تواند در کنترل

¹ Park

References

- 1- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May;344(18):1343-5.
- 2- Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev*. 2012 Jan;92(1):157-91.
- 3- Boström 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 Jan;481(7382):463-8.
- 4- Dunstan D. Diabetes: Exercise and T2DM—move muscles more often!. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Apr;7(4):189-90.
- 5- Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008 Jul;454(7203):463-9.
- 6- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(15):1500-8.
- 7- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Apr;8(8):457-65.
- 8- Cunha A. Basic research: irisin—behind the benefits of exercise. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Jan;8(4):195.
- 9- Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*. 2012 May;5(3):293-5.
- 10- Soori R, Asad MR, Khosravi M, Abbasian S. The Effect of Submaximal Aerobic Training on Serum Irisin Level in Obese Men; with Emphasis on the Role of Irisin in Insulin-Resistance Change. *Arak Med Univ J*. 2016 Jul;19(4):20-30. [Full Text in Persian]
- 11- Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014 Mar;592(5):1091-10.
- 12- Kim H-j, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol*. 2015 Oct;70:11-7.
- 13- Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):913S-20S.
- 14- Pitsavos C, Panagiotakos D, Tambalis K, Chrysohoou C, Sidossis L, Skoumas J, et al. Resistance exercise plus to aerobic activities is associated with better lipids' profile among healthy individuals: the ATTICA study. *QJM*. 2009 Sep; 102(9):609-16.
- 15- Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Boetes M, Incledon T, Clark KL, et al. Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *J Am Diet Assoc*. 1997 Jul;97(7):765-70.
- 16- Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009 Jan;48(1):9-19.
- 17- Winnick JJ, Gaillard T, Schuster DP. Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus. *Ethn Dis*. 2008 Spring;18(2):152-6.
- 18- Saghebjo M, Dastigerdi S, Afzalpour ME, Hedayati M. Effects of aerobic and resistance training on plasma visfatin levels in overweight women. *Koomesh*. 2012 Winter;13(2):225-232. [Full Text in Persian]
- 19- Ormsbee MJ, Thyfault JP, Johnson EA, Kraus RM, Choi MD, Hickner RC. Fat metabolism and acute resistance exercise in trained men. *J Appl Physiol*. 2007 May;102(5):1767-72.
- 20- Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA*. 1994 Jul;272(2):122-4.

- 21- Pierre W, Gildas AJH, Ulrich MC, Modeste W-N, azTélesphore Benoît N, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2012 Dec;12(1):264.
- 22- Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig*. 2014 Jul;5(4):349-58.
- 23- Ramzany N, Gaeini AA, Choobineh S, Kordi MR, Hedayati M. Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats. *Metabolism and Exercise*. 2016 Winter and Autumn; 5(2): 89-98.[Full text in Persian]
- 24- Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MAF, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport*. 2012 Jan;15(1):25-31.
- 25- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012 Aug;488(7413):E9-10.
- 26- Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol*. 2013 Nov;591(21):5393-400.
- 27- Pedersen BK. The disease of physical inactivity—and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *J Physiol*. 2009 Dec;587(23):5559-68.
- 28- Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*. 2014;2014 :857270.
- 29- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(15):1509-17.
- 30- Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1526-31.
- 31- Liu T-Y, Shi C-X, Gao R, Sun H-J, Xiong X-Q, Ding L, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Nov;129(10):839-50.
- 32- Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014 Feb;63(2):233-41.
- 33- Ruschke K, Fishbein L, Dietrich A, Klötting N, Tönjes A, Oberbach A, et al. Gene expression of PPAR and PGC-1 in human omental and subcutaneous adipose tissues is related to insulin resistance markers and mediates beneficial effects of physical training. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar;162(3):515-23.
- 34- Hondares E, Rosell M, Díaz-Delfín J, Olmos Y, Monsalve M, Iglesias R, et al. Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) Induces PPAR Coactivator 1 (PGC-1) Gene Expression and Contributes to Thermogenic Activation of Brown Fat INVOLVEMENT OF PRDM16. *J Biol Chem*. 2011 Dec;286(50):43112-22.
- 35- Abdelmegeed MA, Yoo S-H, Henderson LE, Gonzalez FJ, Woodcroft KJ, Song B-J. PPAR Expression Protects Male Mice from High Fat-Induced Nonalcoholic Fatty Liver. *J Nutr*. 2011 Apr;141(4):603-10.
- 36- Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang A-H, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012 Jul;150(2):366-76.