

علوم زیستی ورزشی - زمستان ۱۳۹۶
دوره ۹، شماره ۴، ص: ۴۷۱ - ۴۵۷
تاریخ دریافت: ۹۲ / ۱۲ / ۰۲
تاریخ پذیرش: ۹۳ / ۰۳ / ۱۹

تأثیر تمرین استقامتی بر برخی پارامترهای متابولیکی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو ناشی از نیکوتین آمید و استروپتوتوزوسین

فهیمة کاظمی*

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

چکیده

هدف از تحقیق حاضر، تعیین تأثیر تمرین استقامتی بر برخی پارامترهای متابولیکی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو ناشی از نیکوتین آمید و استروپتوتوزوسین بود. بدین منظور، ۲۴ سر موش نر بالغ غیرچاق پس از القای دیابت (تجویز نیکوتین آمید و استروپتوتوزوسین) به سه گروه هشت‌تایی شامل غیردیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل تقسیم شدند. چهار هفته پس از پیشرفت دیابت، گروه دیابتی تمرین چهار هفته روی نوارگردان دویدند. در پایان تمرین، تست تحمل گلوکز درون‌صفاقی برای تعیین حساسیت به انسولین انجام گرفت، سطوح گلوکز و انسولین پلازما اندازه‌گیری و نوارگردان شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) محاسبه شد. از آزمون آماری تی-مستقل و آنالیز واریانس دوطرفه برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. براساس یافته‌های تحقیق، در طول چهار هفته القای دیابت، بین وزن بدن، میزان غذای دریافتی و سطح انسولین پلاسمای ناشتای دو گروه دیابتی و غیردیابتی تفاوت غیرمعناداری مشاهده شد، ولی سطح گلوکز خون ناشتا و غیرناشتای گروه دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی افزایش معناداری یافت. همچنین، پس از چهار هفته تمرین، بین وزن بدن و میزان غذای دریافتی سه گروه غیردیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل تفاوت غیر معناداری مشاهده شد، ولی تمرین موجب کاهش معنادار سطح گلوکز پلاسمای ناشتا و HOMA-IR و افزایش معنادار انسولین پلاسمای ناشتا و تحمل گلوکز گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل شد. بنابراین، به نظر می‌رسد چهار هفته تمرین استقامتی تأثیر مفیدی بر برخی پارامترهای متابولیکی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو دارد.

واژه‌های کلیدی

استروپتوتوزوسین، تست تحمل گلوکز، تمرین هوازی، نیکوتین آمید، هایپرگلیسمی.

مقدمه

مطالعات همه‌گیرشناسی نشان می‌دهد که دیابت یکی از مشکلات عمده سلامت جهانی و سومین بیماری کشنده شایع در جهان است، به طوری که ۶/۴ درصد از کل جمعیت جهان مبتلا به این بیماری هستند (۱۷). از میان افراد دیابتی، ۵ تا ۱۰ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع یک و ۹۰ تا ۹۵ درصد مبتلا به دیابت نوع دو هستند (۲۳). دیابت نوع دو، اختلال متابولیکی ناهمگونی است که با ترشح غیرطبیعی انسولین و ناتوانی بافت‌های محیطی در پاسخ به انسولین مشخص می‌شود (۲۴).

در گونه‌های حیوانی مختلف، چند سندروم شبیه دیابت نوع دو انسانی یا به صورت خودبه‌خودی (ژنتیکی) رخ می‌دهد یا می‌تواند به‌طور تجربی (غیرژنتیکی) با روش‌های مختلف مانند دستکاری رژیم غذایی، جراحی، القای مواد شیمیایی یا ترکیبی از این روش‌ها ایجاد شود (۱۴، ۳). اگرچه این مدل‌ها چندین ویژگی مهم پاتولوژیکی دیابت را بیان می‌کنند، معایبی دارند و به‌طور دقیق برخی از نشانه‌های دیابت نوع دو را بیان نمی‌کنند. در سال ۱۹۹۸، ماسیلو^۱ و همکاران (۱۹۹۸) مدل جدیدی از دیابت نوع دو در موش‌های صحرایی را ارائه کردند که دارای بسیاری از ویژگی‌های دیابت ۲ انسانی است (۴). در این روش به‌منظور ایجاد سندروم دیابت تجربی یا غیروابسته به انسولین در موش‌های صحرایی بالغ گیرچاق، حفاظت سلول‌های بتای پانکراس توسط نیکوتین آمید (NA) در برابر اثر سمی استرپتوزوتوسین (STZ) اعمال می‌شود که به‌نظر می‌رسد نزدیک‌ترین مدل دیابت نوع دو نسبت به دیگر مدل‌های حیوانی در دسترس است. دیگر مزایای این سندروم عبارت‌اند از: ۱. تسهیل القای دیابت، ۲. عملکرد بالای حیوانات دیابتی و ۳. ثبات تغییرات متابولیکی (۴، ۳).

با توجه به افزایش هشداردهنده افراد دیابتی در سراسر جهان و نیز تحمیل بار مالی بالای بیماری دیابت بر هزینه مراقبت‌های بهداشتی، راهکارهای متعددی با هدف جلوگیری از توسعه دیابت و عوارض مربوط به آن اتخاذ شده است (۱۶). درمان‌های رایج دیابت شامل رژیم غذایی، فعالیت ورزشی، داروهای خوراکی مختلف ضد دیابت و درمان با انسولین هستند (۷، ۱). از این میان، تمرینات استقامتی به‌عنوان یکی از مناسب‌ترین اشکال فعالیت ورزشی با آثار متابولیکی مثبت بر بیماران دیابتی نوع دو همچنان مورد توجه محققان علوم ورزشی‌اند، به طوری که تمرین استقامتی می‌تواند با تأثیر بر متابولیسم

-
1. Masiello
 2. Nicotinamide
 3. Streptozotocin

گلوکز و هومئوستاز انرژی موجب بهبود حساسیت به انسولین و نیز کاهش مقاومت به انسولین در این‌گونه بیماران شود (۲۵، ۲۰، ۱۲، ۸). از طرفی، دیابت ناشی از STZ و NA برای مدت زمان طولانی ثابت باقی می‌ماند، به طوری که این مدل دیابت نه تنها برای مطالعات حیوانی کوتاه‌مدت، بلکه بلندمدت نیز مناسب است (۲۲). از این رو، با توجه به نقش مهم تمرین استقامتی در بهبود سیستم متابولیکی بیماران دیابت نوع دو و از آنجا که تاکنون تحقیقی در زمینه اثر فعالیت ورزشی بر این مدل موش دیابتی انجام نگرفته است، بررسی اثر فعالیت ورزشی منظم بر پارامترهای متابولیکی این مدل موش دیابتی غیرچاق می‌تواند گزینه جذابی در مطالعات ورزشی باشد. بنابراین، در تحقیق حاضر برای اولین بار، تأثیر چهار هفته تمرین استقامتی بر برخی پارامترهای متابولیکی این مدل موش دیابتی مانند وزن بدن، میزان غذای دریافتی، غلظت گلوکز و انسولین پلاسما، شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و تحمل گلوکز درون‌صفاقی مطالعه شد تا به این پرسش پاسخ داده شود که آیا چهار هفته تمرین استقامتی می‌تواند بر برخی پارامترهای متابولیکی این مدل جدید دیابتی در موش‌های صحرایی بالغ تأثیر داشته باشد؟

روش تحقیق

حیوانات

تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ غیرچاق نژاد ویستار (۲۳۰ تا ۲۵۰ گرم) از انستیتو پاستور (تهران، ایران) خریداری شد. این حیوانات در آزمایشگاه حیوانات پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم شهید بهشتی به صورت جداگانه در قفس‌های مخصوص در شرایط کنترل شده از نظر دما ($25 \pm 2^\circ\text{C}$)، رطوبت ($3 \pm 27^\circ\text{C}$) و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و تمامی حیوانات به آب و غذای استاندارد موش (به صورت پلت) دسترسی داشتند.

روش اجرای تحقیق

موش‌ها به مدت دو هفته با محیط آزمایشگاه آشنا و سازگار شدند. در ابتدا ۲۴ سر موش (همسان از نظر وزن) به طور مساوی و تصادفی به دو گروه دیابتی (۱۶ سر) و غیردیابتی (۸ سر) تقسیم و پس از القای دیابت، به سه گروه غیردیابتی (۸ سر)، دیابتی تمرین (۸ سر) و دیابتی کنترل (۸ سر) تقسیم شدند.

روش دیابتی کردن موش‌ها

موش‌های صحرایی نر بالغ با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انتخاب شدند و براساس روش ماسیلو و همکاران (۱۹۹۸) پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، NA (۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (Sigma, Saint. Louis, MO, USA) محلول در سالیین به‌صورت درون‌صفافی و ۱۵ دقیقه بعد از آن، STZ (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (Sigma, Saint. Louis, MO, USA) محلول در بافر سیترات (۰/۱ مولار و pH= ۴/۵) به‌صورت درون‌صفافی به موش‌ها تجویز شد (۲۱، ۱۸). گروه غیردیابتی نیز از دارونما به‌صورت حجم یکسان محلول سالیین و بافر سیترات استفاده کردند (۴). گلوکز پلاسما ۱۴ روز پس از القای دیابت برآورد شد و موش‌ها با دیابت خفیف (هایپرگلیسمی با سطوح گلوکز پلاسما ناشتای بیشتر از ۱۸۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر) (۴) برای مطالعه حاضر انتخاب شدند.

پروتکل تمرین استقامتی

چهار هفته پس از توسعه دیابت در موش‌ها، گروه دیابتی تمرین، با نوارگردان چهارمسیره جوندگان (برج صنعت، تهران، ایران) به‌صورت ۵ جلسه متوالی دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر درصد و به مدت ۱۰ دقیقه آشنا شدند. برنامه تمرینی شامل چهار هفته تمرین دوی فزاینده روی نوارگردان و به‌صورت پنج روز متوالی در هفته بود. شدت برنامه تمرینی با توجه به اکسیژن مصرفی طراحی شده بود (۱۹). در هفته اول تمرین، موش‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه شروع به دویدن کردند. در هفته دوم، با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و به مدت ۲۰ دقیقه به دویدن ادامه دادند. در هفته سوم، سرعت فعالیت به ۲۰ متر بر دقیقه و به مدت ۲۵ دقیقه افزایش یافت و در هفته چهارم موش‌ها با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و به مدت ۳۰ دقیقه به دویدن خاتمه دادند. شیب نوارگردان نیز در سراسر تمرین ۵ درصد در نظر گرفته شد. موش‌های گروه کنترل دیابتی و غیردیابتی نیز در طول دوره چهار هفته روی نوارگردان قرار گرفتند، ولی هیچ‌گونه فعالیتی انجام ندادند. برای هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و به همان اندازه سرد کردن در نظر گرفته شد. به‌منظور رعایت ملاحظات اخلاقی از شوک الکتریکی برای وادار کردن حیوان به دویدن استفاده نشد، بلکه این کار از طریق میله پلاستیکی صورت گرفت.

تست تحمل گلوکز درون‌صفاقی (IPGTT)

چهار هفته پس از القای دیابت، موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی پنتوباربتال سدیم (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند و تست تحمل گلوکز با تجویز محلول دکستروز ۵۰ درصد (۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (انستیتو پاستور، تهران، ایران) به صورت درون‌صفاقی برای هر سه گروه انجام گرفت. نمونه‌های خونی گلوکز و انسولین بلافاصله پیش، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تجویز گلوکز از دم موش‌ها جمع‌آوری شد (۹).

اندازه‌گیری‌های هفتگی

وزن و مقدار غذای دریافتی موش‌های گروه تجربی و کنترل در طول دوره دیابتی شدن موش‌ها و نیز دوره تمرین استقامتی به صورت هفتگی در ساعت ۹ تا ۱۱ صبح اندازه‌گیری و ثبت شد. گلوکز پلاسما ناشتا نیز در طول چهار هفته القای دیابت با روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد.

تهیه و تحلیل نمونه‌های خونی

پس از دوره چهار هفته‌ای تمرین، تمامی موش‌های سه گروه پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و با تزریق درون‌صفاقی ماده بی‌هوشی پنتوباربتال سدیم (۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (Sigma, Saint-Louis, MO, USA) بی‌هوش شدند و پس از باز کردن شکم حیوان، خون‌گیری مستقیماً از قلب موش به عمل آمد. بلافاصله پس از خون‌گیری، خون در لوله‌های حاوی EDTA ریخته شد و برای جدا کردن پلاسما خون، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سپس در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سطوح انسولین پلاسما با استفاده از روش الیزای ساندویچی (مرکودیا، سوئد) با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۶/۸٪ و با استفاده از دستگاه خوانشگر میکروپلیت و سطوح گلوکز پلاسما با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی (گلوکز اکسیداز) (پارس آزمون، تهران، ایران) با حساسیت ۵ میلی‌گرم بر دسی لیتر و ضریب تغییرات ۷/۵٪ و دستگاه اتوآنالایزر سلکترای ۲، اندازه‌گیری شد. همچنین، شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول HOMA-IR [۲۲/۵ / گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر) × انسولین ناشتا (میکرو یونیت بر میلی‌لیتر)] محاسبه شد (۱۳).

1. Intraperitoneal glucose tolerance test

روش‌های آماری تحقیق

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شد. برای تعیین توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف^۱ استفاده شد و در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها برای مقایسه میانگین متغیرهای مورد نظر دو گروه دیابتی و غیردیابتی در طول دوره القای دیابت از آزمون تی-مستقل^۲ و برای مقایسه میانگین متغیرهای سه گروه غیردیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل پس از دوره تمرین استقامتی از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه^۳ و در صورت معنادار بودن داده‌ها، برای تعیین اختلاف درون‌گروهی از آزمون تعقیبی توکی^۴ استفاده شد. سطح معناداری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. برای رسم شکل‌ها نیز از نرم‌افزار Excel استفاده شد.

یافته‌های تحقیق

میانگین و انحراف معیار متغیرهای دو گروه دیابتی و غیردیابتی در طول چهار هفته القای دیابت در جدول ۱ و میانگین و انحراف معیار متغیرهای سه گروه غیردیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل چهار هفته پس از تمرین استقامتی در جدول ۲ ارائه شده است.

براساس آزمون تی-مستقل، در طول چهار هفته القای دیابت (جدول ۱):

- بین میانگین وزن بدن ($P=1/000$)، مقدار غذای دریافتی ($P=1/000$) و سطح انسولین پلاسمای ناشتا (اندازه‌گیری شده تنها در هفته چهارم) ($P=1/000$) دو گروه دیابتی و غیردیابتی تفاوت غیرمعناداری مشاهده شد.
- میانگین سطح گلوکز پلاسمای ناشتا از هفته اول تا چهارم ($P=0/000$) و گلوکز پلاسمای غیر ناشتای (اندازه‌گیری شده تنها در هفته چهارم) ($P=0/000$) گروه دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی افزایش معناداری یافت.

-
1. Kolmogorov smirnov
 2. Independent t-test
 3. Two-way analysis of variance (ANOVA)
 4. Tukey

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای دو گروه دیابتی و غیر دیابتی در طول چهار هفته القای دیابت

متغیر	گروه	غیر دیابتی (۸ سر)	دیابتی (۱۶ سر)
وزن بدن (گرم)	هفته ۰	۲۵۷/۲۸±۱۶/۷۹	۲۶۷±۱۱/۷۳
	۱	۲۶۲/۹۴±۲۱/۴۸	۲۷۰/۶۲±۱۲/۵
	۲	۲۷۲/۷۱±۱۷/۶۷	۲۷۴/۲۸±۱۲/۳۷
	۳	۲۷۸/۱۴±۱۶/۸	۲۷۹/۴۵±۲۱/۹۳
میزان غذای دریافتی (گرم)	هفته ۰	۱۱۸/۸۵±۱۱/۹۲	۱۲۰/۷۲±۱۰/۷۴
	۱	۱۲۱/۸۴±۱۰/۴۳	۱۲۶/۶۴±۱۲/۴
	۲	۱۲۴/۱۴±۹/۸۱	۱۳۰/۷۲±۱۸/۱۷
	۳	۱۲۸/۷۱±۸/۳۱	۱۳۴/۶۶±۱۶/۴۵
گلوکز پلاسمای ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)*	هفته ۰	۹۰/۳۸±۸/۷۹	۹۴/۰۱±۹/۵۸
	۱	۹۲/۹۴±۴/۱۲	*۱۳۹/۷۶±۱۱/۶۴
	۲	۹۶/۷۶±۸/۶۱	*۱۶۷/۳۲±۱۰/۹۵
	۳	۹۵/۱۹±۶/۲	*۱۸۳/۴۵±۱۵/۹۱
گلوکز پلاسمای غیر ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۴	۱۲۳/۶±۶/۵۱	*۲۹۸/۱۳±۱۶/۴۶
	۴	۰/۵۲±۰/۰۶	۰/۴۹±۰/۰۲
انسولین پلاسمای ناشتا (نانوگرم بر میلی لیتر)**			

*mg/dl
**ng/ml

* تفاوت معنی داری گروه دیابتی نسبت به گروه غیر دیابتی را نشان می‌دهد.

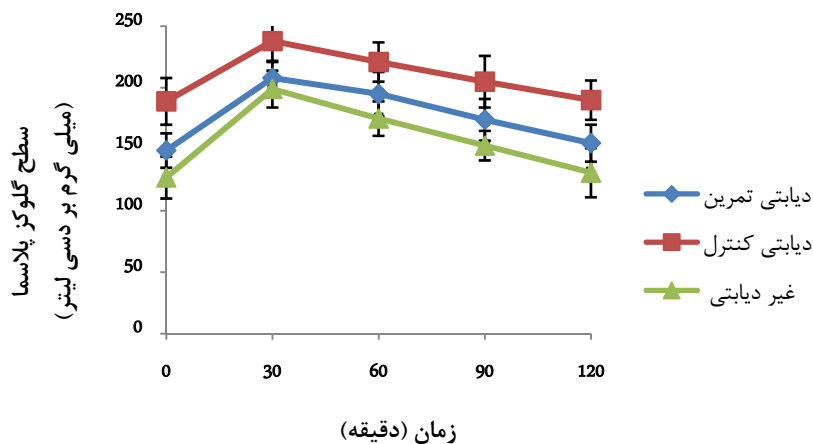
همچنین، براساس آزمون آنالیز واریانس دوطرفه، پس از چهار هفته تمرین (جدول ۲):

- بین میانگین وزن بدن ($P=1/000$) و مقدار غذای دریافتی ($P=1/000$) سه گروه غیردیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل تفاوت غیرمعناداری مشاهده شد.

- میانگین سطح گلوکز پلاسمای ناشتای گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه غیردیابتی به طور معناداری بالاتر بود ($P=0/103$)، ولی تمرین موجب کاهش معنادار میانگین سطح گلوکز پلاسمای ناشتا ($P=0/001$) گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل در هفته چهارم شد.

همچنین، در طول ۱۲۰ دقیقه IPGTT:

- میانگین سطوح گلوکز پلاسمای گروه دیابتی کنترل به طور معناداری نسبت به گروه غیردیابتی در همه نقاط زمانی، دقیقه صفر ($P=0/003$)، ۱۵ ($P=0/000$)، ۳۰ ($P=0/002$)، ۶۰ ($P=0/001$)، ۹۰ ($P=0/000$) و ۱۲۰ ($P=0/001$) بالاتر بود.
- میانگین سطوح گلوکز پلاسمای گروه دیابتی تمرین به طور معناداری نسبت به گروه دیابتی کنترل در همه نقاط زمانی، دقیقه صفر ($P=0/001$)، ۱۵ ($P=0/002$)، ۳۰ ($P=0/000$)، ۶۰ ($P=0/004$)، ۹۰ ($P=0/000$) و ۱۲۰ ($P=0/003$) پایین تر بود و در گروه دیابتی تمرین، سطوح گلوکز پلاسمای نزدیک به گروه غیردیابتی کاهش یافت، به طوری که تفاوت غیرمعناداری نیز در دقیقه ۳۰ ($P=0/073$) مشاهده شد (شکل ۱).



شکل ۱. تأثیر تمرین استقامتی بر سطح گلوکز پلاسمای سه گروه غیر دیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل در طول ۱۲۰ دقیقه IPGTT (۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)

- میانگین سطوح انسولین پلاسمای گروه دیابتی کنترل به طور معناداری نسبت به گروه غیردیابتی در همه نقاط زمانی، دقیقه صفر ($P=0/001$)، ۱۵ ($P=0/030$)، ۳۰ ($P=0/000$)، ۶۰

گروه دیابتی تمرین به‌طور معناداری نسبت به گروه دیابتی کنترل در همهٔ نقاط زمانی، دقیقهٔ صفر ($P=0/000$)، ۱۵ ($P=0/006$)، ۳۰ ($P=0/010$)، ۶۰ ($P=0/028$)، ۹۰ ($P=0/025$) و ۱۲۰ ($P=0/001$) پایین‌تر بود و در گروه دیابتی تمرین، میانگین سطوح انسولین پلاسما نزدیک به گروه غیردیابتی کاهش یافت، به‌طوری‌که تفاوت غیرمعناداری نیز در دقیقهٔ ۳۰ ($P=0/081$) مشاهده شد (شکل ۲).

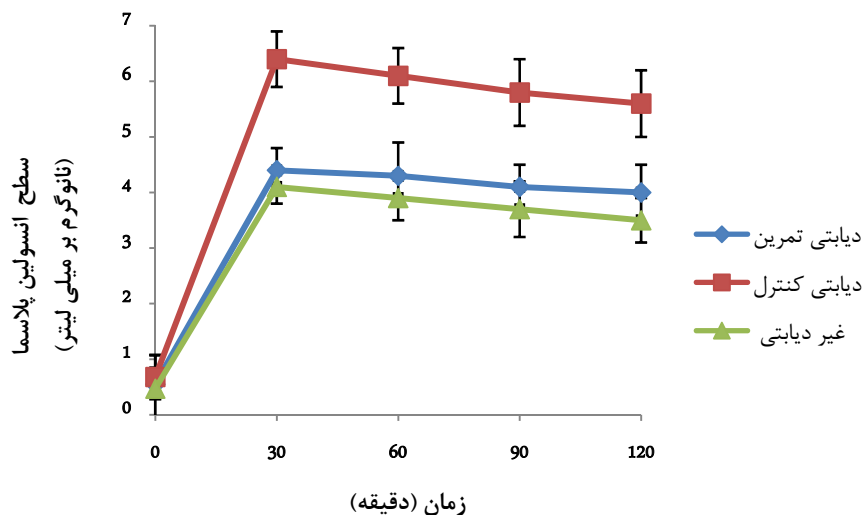
• میانگین HOMA-IR گروه دیابتی کنترل نسبت به گروه غیردیابتی ($P=0/003$) بالاتر و مقاومت به انسولین گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه غیردیابتی ($P=0/010$) به‌طور معنادار بالاتر ولی نسبت به گروه دیابتی کنترل ($P=0/000$) به‌طور معنادار پایین‌تر بود (جدول ۲).

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای گروه غیر دیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل پس از چهار هفته تمرین استقامتی

گروه	غیردیابتی (۸ سر)	دیابتی تمرین (۸ سر)	دیابتی کنترل (۸ سر)	متغیر
هفته				
۰	۲۹۰/۳۷±۱۹/۴	۲۹۵/۴±۱۹/۹۶	۲۹۱/۱۶±۱۶/۱۹	
۱	۳۰۱/۸۷±۲۰	۳۰۵/۷۵±۲۴/۷۹	۲۹۹/۵±۱۷/۲۹	
۲	۳۱۰±۲۰/۰۲	۳۱۴±۲۵/۵۹	۳۱۱/۲±۱۶/۹۴	وزن بدن (گرم)
۳	۳۱۶/۶۲±۱۹/۳	۳۲۲/۸±۲۸/۷	۳۱۶/۸۳±۲۲/۶۵	
۴	۳۲۳/۷۵±۲۲/۱۹	۳۲۸/۴±۲۵/۸۵	۳۲۳/۳۳±۱۸/۳۴	
۱	۱۳۴/۰۱±۹/۲۱	۱۳۷/۱۲±۱۴/۰۵	۱۴۰/۷۹±۲۰/۶۶	
۲	۱۳۲/۴۳±۷/۱۵	۱۴۳/۱۸±۱۹/۰۳	۱۴۱/۰۱±۷/۱۸	میزان غذای دریافتی (گرم)
۳	۱۳۳/۷۲±۳/۸۸	۱۴۵/۶۹±۳/۲	۱۴۲/۴۳±۷/۰۹	
۴	۱۴۱/۸۴±۸/۱۲	۱۴۷/۱±۱۱/۱۸	۱۳۸/۳۸±۶/۲۵	
۴	۱۲۶/۸۳±۲۰/۱۶	۱۴۴/۹۹±۱۱/۸۲ [†]	**۱۹۳/۲۸±۱۵/۱	گلوکز پلاسما ناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر [*])
۴	۰/۴۸±۰/۰۱	۰/۵۴±۰/۰۲ [†]	**۰/۶۱±۰/۰۳	انسولین پلاسما ناشتا (نانوگرم بر میلی لیتر ^{**})
۴	۳/۵۷±۰/۲۱	۴/۶±۰/۴۳ [†]	**۶/۹۶±۰/۳۶	مقاومت به انسولین

*mg/dl
**ng/ml

* تفاوت معنی‌داری گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه غیر دیابتی را نشان می‌دهد.
** تفاوت معنی‌داری گروه دیابتی کنترل نسبت به گروه غیر دیابتی را نشان می‌دهد.
† تفاوت معنی‌داری گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کنترل را نشان می‌دهد.



شکل ۲. تأثیر تمرین استقامتی بر سطح انسولین پلاسما سه گروه غیر دیابتی، دیابتی تمرین و دیابتی کنترل در طول ۱۲۰ دقیقه IPGTT (۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)

بحث و نتیجه گیری

القای STZ همراه با NA در موش‌های صحرایی نر بالغ به وضعیتی منجر می‌شود که شبیه به دیابت نوع دو در انسان است، بنابراین مدل مناسبی برای مطالعات کوتاه‌مدت و نیز طولانی‌مدت است (۲۱، ۶، ۴). در تحقیق حاضر برای اولین بار، اثر فعالیت ورزشی منظم بر این مدل موش دیابتی غیرچاق بررسی شده است.

در طول چهار هفته القای دیابت، بین وزن بدن، مقدار غذای دریافتی و سطح انسولین پلاسما ناشتای دو گروه دیابتی و غیردیابتی تفاوتی وجود نداشت. در مطالعات گذشته نیز نشان داده شده است که القای دوز دیابتوژنیک STZ به موش‌های صحرایی موجب کاهش در وزن بدن می‌شود، اما این کاهش توسط پیش‌درمان NA به موش‌ها خنثی می‌شود (۲۲، ۴). بنابراین، دیابت ناشی از STZ و NA با کاهش وزن همراه نیست و اضافه‌وزن طبیعی است و تفاوتی بین مقدار غذای دریافتی موش‌های دیابتی و غیردیابتی وجود ندارد.

از طرفی، در تحقیق حاضر، سطح گلوکز پلاسمای ناشتا و غیرناشتای گروه دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی افزایش یافت و مانند تحقیقات گذشته (۲۳، ۴) القای مقدار NA به نسبت مقدار STZ به‌طور شایان ملاحظه‌ای سلول‌های بتا را محافظت کرد و انسولین پلاسمای موش‌های دیابتی نسبت به غیردیابتی بدون تغییر باقی ماند. STZ به‌دلیل توانایی در ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب در سلول‌های بتای پانکراس موجب فعالیت دیابتوژنیک می‌شود. STZ به‌طور انتخابی می‌تواند به سلول‌های بتای پانکراس با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، مونوکسید نیتروژن و کاهش نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات ($NADP^+$) داخل سلولی که برای تحویل الکترون و سوخت‌وساز انرژی در سلول‌های بتا حیاتی‌اند، حمله کند (۱، ۵، ۱۰، ۱۱، ۱۸). به‌عبارتی، STZ یک آنتی‌بیوتیک است که می‌تواند به‌طور انتخابی با آسیب به سلول‌های بتای پانکراس موجب هایپرانسولینمی و گلوکز خون بالا، مشابه حیوانات دیابتی نوع یک شود. از طرف دیگر، NA پیش‌ساز NAD^+ و $NADP^+$ است و می‌تواند سلول‌های بتای پانکراس را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کند و در نتیجه تا حدودی اثر سمی STZ بر سلول‌های بتای پانکراس را خنثی کند (۲). پیش‌درمان NA می‌تواند رادیکال‌های آزاد را پاک‌سازی و موجب مصرف NAD^+ در سلول‌های پانکراس پس از تزریق STZ شود. از این‌رو، تزریق NA می‌تواند تا حدی سلول‌های پانکراس را پس از تزریق STZ محافظت کند و موجب هایپرگلیسمی خفیف (هم در شرایط ناشتا و هم غیرناشتا) شود (۴، ۲).

پس از چهار هفته تمرین، گروه تمرین دیابتی بدون تغییر وزن بدن و مقدار غذای دریافتی، سطح گلوکز پلاسمای ناشتا را نسبت به گروه دیابتی کنترل کاهش داد. همچنین، IPGTT انجام‌گرفته پس از چهار هفته تمرین استقامتی، موجب بهبود تحمل گلوکز در گروه دیابتی تمرین شد، ولی تحمل گلوکز در گروه دیابتی کنترل به‌صورت مختل‌شده باقی ماند. اختلال تحمل گلوکز، گلوکونئوزن کبدی را نشان می‌دهد که سبب کاهش جذب گلوکز از خون به عضله اسکلتی و بافت چربی می‌شود (۱۰). بنابراین، بهبود تحمل گلوکز در گروه دیابتی تمرین، بهبود توانایی مصرف گلوکز را با کاهش گلوکز خون به نزدیک سطح پایه (گروه غیردیابتی) پس از تزریق گلوکز درون‌صفافی نشان می‌دهد. همچنین، پاسخ ترشحی انسولین به بارگیری گلوکز در گروه دیابتی تمرین ناشی از NA و STZ در مقایسه با پاسخ فیزیولوژیکی مشاهده‌شده در حیوانات دیابتی کنترل بهبود یافت. القای گلوکز به گروه دیابتی تمرین

1. Nicotinamide adenine dinucleotide
2. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

به‌طور چشمگیری انسولین خون را افزایش داد. برعکس این تغییرات پویا در موش‌های غیردیابتی و دیابتی تمرین، در گروه دیابتی کنترل، پاسخ ترشحی انسولین به گلوکز خون به‌طور شایان ملاحظه‌ای کاهش یافت و سطح انسولین خون تقریباً به‌طور کامل بدون تغییر باقی ماند که اختلال در ترشح انسولین تحریک‌شده با گلوکز از هم کاهش توده سلول‌های بتا و هم برخی نواقص در سلول‌های موجود ناشی می‌شود (۲۲). بنابراین، بهبود تحمل گلوکز مشاهده‌شده پس از بارگیری گلوکز در موش‌های دیابتی تمرین ناشی از NA و STZ اغلب به‌علت بهبود ترشح انسولین و نیز کاهش مقاومت به انسولین است. به‌طور کلی، مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک منجر به دیابت می‌تواند شامل ترشح نامناسب انسولین یا مقاومت به انسولین یا هر دو باشد. گلوکز خون بالا می‌تواند به کاهش تعداد ناقل‌های گلوکز، کاهش تنظیمی تعداد گیرنده‌های انسولین و نیز نواقص انتقال سیگنال انسولین بافت منجر شود. پس از این نواقص، افزایش مطلقی در تولید گلوکز کبدی به‌وجود می‌آید که مصرف گلوکز فراتر از حد معمول افزایش می‌یابد و هایپرگلیسمی ناشتا رخ می‌دهد. در نهایت، هایپرگلیسمی خود تأثیرات سوئی بر ترشح انسولین سلول بتای پانکراس می‌گذارد و موجب مقاومت به انسولین می‌شود (۱۶). شایان ذکر است مقاومت به انسولین در این مدل موش دیابتی ناشی از NA و STZ، دست‌کم در هفته‌های اول ایجاد نمی‌شود و به‌نظر می‌رسد بعدها توسعه می‌یابد (۱۵). هایپرانسولینمی در دیابت به‌علت مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین پس از تخریب جزئی سلول‌های بتای پانکراس رخ می‌دهد، به‌طوری‌که مقاومت به انسولین گروه دیابتی کنترل نسبت به گروه غیردیابتی و دیابتی تمرین بالاتر است. این در حالی است که کاهش هایپرانسولینمی در موش‌های دیابتی تمرین، بهبود مقاومت به انسولین را نشان می‌دهد. شایان ذکر است عواملی همچون میزان چربی عضله در ارتباط با عدم فعالیت جسمانی، فعالیت آدنوزین منوفسفات کیناز (AMPK)^۱، میزان گلیکوژن عضله و در پی آن افزایش فعالیت سنتز گلیکوژن، افزایش پیام‌رسانی گیرنده‌های انسولین، افزایش بیان پروتئین ناقل گلوکز (GLUT4)^۲، کاهش آزادسازی اسیدهای چرب آزاد، افزایش آزادسازی گلوکز خون به‌علت افزایش مویرگ‌های عضله و تغییرات در ترکیب عضله در حین افزایش برداشت گلوکز نقش مهمی در تنظیم مکانیسم تأثیر تمرینات استقامتی بر HOMA-IR دارند (۲۵، ۲۰، ۱۲، ۸). بنابراین، اگرچه پاسخ این مدل موش دیابتی به فعالیت ورزشی در هیچ مطالعه‌ای مشخص نشده است، به‌نظر می‌رسد تمرین ورزشی منظم می‌تواند نقش یک حساس-

-
1. Adenosine monophosphate kinase
 2. Glucose transporter-4

گر انسولین را در این مدل موش دیابتی داشته باشد و موجب بهبود پارامترهای متابولیکی گروه دیابتی تمرین شود.

در مجموع، در تحقیق حاضر چهار هفته تمرین استقامتی با کاهش سرعت پیشرفت دیابت و تأخیر در توسعه عوارض آن، تأثیر مفیدی بر برخی پارامترهای متابولیکی مانند کاهش سطح گلوکز و انسولین پلاسما، کاهش HOMA-IR و بهبود تحمل گلوکز درون‌صفاقی در موش‌های صحرایی نر بالغ دیابتی نوع دو ناشی از NA و STZ داشت. این در حالی است که برای مشخص شدن تأثیر فعالیت ورزشی و نیز مکانیسم‌های مربوط بر این مدل موش دیابتی که شباهت بسیاری به دیابت نوع دو در انسان دارد و به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات دیابتی استفاده می‌شود، به مطالعات تکمیلی نیاز است.

منابع و مأخذ

1. Are PC, Reddy Adidala RR, Puchchakayala G. Hypoglycemic and antidiabetic activity of glochidion velutinum on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Eur J Biol Sci.* 2011;3(4):126-130.
2. Chang HP, Yao HT, Chiang MT. Effects of high and low molecular weight chitosan on plasma cholesterol, glucose and adipocytokines in diabetic rats induced by streptozotocin and nicotinamide. *JFDA.* 2012;20(3):661-667.
3. Chou TW, Ma CY, Cheng HH, Chen YY, Lai MH. A riceobran oil diet improves lipid abnormalities and suppress hyperinsulinemic responses in rats with streptozotocin/nicotinamide-induced type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;45(1):29-36.
4. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D, Novelli M, Ribes G. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes.* 1998;47(2):224-229.
5. Cisse O, Fajardy I, Dickes-Coopman A, Moitrot E, Montel V, Deloof S, Rousseaux J, Vieau D, Laborie C. Mild gestational hyperglycemia in rat induces fetal overgrowth and modulates placental growth factors and nutrient transporters expression. *PLoS One.* 2013;8(5):e64251.
6. Devarshi PP, Jangale NM, Ghule AE, Bodhankar SL, Harsulkar AM. Beneficial effects of flaxseed oil and fish oil diet are through modulation of different hepatic genes involved in lipid metabolism in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Genes Nutr.* 2013;8(3):329-342.
7. Hammadi SH, AL-Ghamdi SS, Yassien AI, AL-Hassani SD. Aspirin and blood glucose and insulin resistance. *OJEMD.* 2002; 2(2):16-26.
8. Hansen D, Dendale P, Jonkers RA, Beelen M, Manders RJ, Corluy L, Mullens A, Berger J, Meeusen R, van Loon LJ. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as

- effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA1c in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2009;52:1789-1797.
9. Király MA, Bates HE, Yue JT, Goche-Montes D, Fediuc S, Park E, Matthews SG, Vranic M, Riddell MC. Attenuation of type 2 diabetes mellitus in the male Zucker diabetic fatty rat: the effects of stress and non-volitional exercise. *Metabolism*. 2007;56(6):732-744.
 10. Kumar R, Patel DK, Prasad SK, Laloo D, Krishnamurthy S, Hemalatha S. Type 2 antidiabetic activity of bergenin from the roots of *Caesalpinia digyna* Rottler. *Fitoterapia*. 2012;83(2):395-401.
 11. Li HT, Wu XD, Davey AK, Wang J. Antihyperglycemic effects of baicalin on streptozotocin – nicotinamide induced diabetic. *Phytother Res*. 2011; 25(2):189-194.
 12. Lin GM, Li YH, Wen SH. Aerobic and resistance training for patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(9):891-892.
 13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
 14. Nakamura T, Terajima T, Ogata T, Ueno K, Hashimoto N, Ono K, Yano S. Establishment and pathophysiological characterization of type 2 diabetic mouse model produced by streptozotocin and nicotinamide. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(6):1167-1174.
 15. Novelli M, Pocai A, Lajoix AD, Beffy P, Bezzi D, Marchetti P, Gross R, Masiello P. Alteration of β -cell constitutive NO synthase activity is involved in the abnormal insulin response to arginine in a new rat model of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;219(1-2):77-82.
 16. Palsamy P and Subramanian S. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 2008;62(9):598-605.
 17. Patel TP, Soni S, Parikh P, Gosai J, Chruvattil R, Gupta S. Swertiamarin: an active lead from *enicostemma littorale* regulates hepatic and adipose tissue gene expression by targeting ppar- γ and improves insulin sensitivity in experimental niddm rat model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:358673.
 18. Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoît NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:264.
 19. Rodrigues B, Figueroa D.M, Mostarda C.T, Heeren M.V, Irigoyen M.C, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:38.
 20. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2007;147:357-369.

21. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. In streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*. 2006;107(2):285-290.
22. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237(5):481-490.
23. Szkudelski T, Zywert A, Szkudelska K. Metabolic disturbances and defects in insulin secretion in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes. *Physiol Res*. 2013;62(6):663-670.
24. Tahara A, Matsuyama-Yokono A, Nakano R, Someya Y, Shibasaki M. Hypoglycaemic effects of antidiabetic drugs in streptozotocin-nicotinamide-induced mildly diabetic and streptozotocin-induced severely diabetic rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103(6):560-668.
25. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD002968.