IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۰، دوره ۵، پیاپی ۱۵، صفحه ۸-۱

مقاله پژوهشی

اثر ماسلین، مایوکاین ناشی از فعالیت ورزشی بر هموگلوبین گلیکوزیله موش‌های مبتلا به هایپرلیپیدمی و دیابت نوع یک

فهیمه کاظمی[1*]، خسرو ابراهیم[2]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران
۲. گروه علوم زیستی در ورزش و تندرستی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۲۰ اسفند ۱۳۹۹ پذیرش: ۱۷ خرداد ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: ماسلین، عامل مترشحه از عضله اسکلتی و تنظیم‌کننده قوی متابولیسم گلوکز است که به فعالیت ورزشی پاسخ می‌دهد. بنابراین، ممکن است ماسلین ناشی از فعالیت ورزشی به بیماری‌زایی دیابت کمک کند. هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثر ماسلین، مایوکاین ناشی از فعالیت ورزشی بر هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) موش‌های مبتلا به هایپرلیپیدمی و دیابت نوع یک بود.

روش‌ها: تعداد ۲۱ سر موش بزرگ آزمایشگاهی (رت) نر نژاد ویستار به سه گروه ۷تایی تقسیم شدند: غیردیابتی، دیابتی و دیابتی تمرین. دیابت نوع یک با تزریق استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القاء شد. پس از آشناسازی، موش‌های گروه دیابتی تمرین، به مدت ۴ هفته (۵ روز متوالی در هفته) بر روی تردمیل جوندگان به‌طور فزاینده دویدند. پس از دوره ۴ هفته، گلوکز، انسولین و ماسلین سرم (با کیت الایزا)، و پروفایل لیپیدی (کلسترول تام، تری-گلیسرید، کلسترول- لیپوپروتئین با چگالی پایین و کلسترول- لیپوپروتئین با چگالی بالا) اندازه‌گیری و هموگلوبین گلیکوزیله تعیین شد. داده‌ها با آزمون آماری تحلیل واریانس دوطرفه تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: افزایش ماسلین سرم موش‌های دیابتی مبتلا به هایپرلیپیدمی نسبت به موش‌های غیردیابتی باعث افزایش HbA1c شد ($p < ۰/۰۵$). پس از ۴ هفته تمرین ورزشی همراستا با کاهش ماسلین سرم در موش‌های دیابتی مبتلا به هایپرلیپیدمی، HbA1c کاهش یافت ($p < ۰/۰۵$)، به‌گونه‌ای که کاهش گلوکز و انسولین سرم در موش‌های دیابتی با بهبود پروفایل لیپیدی و در نتیجه کاهش HbA1c همراه بود ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: چهار هفته تمرین هوازی با تنظیم ماسلین گردش خون، پروفایل لیپیدی و HbA1c را در موش‌های مبتلا به دیابت نوع یک بهبود داد. بنابراین، ماسلین، مایوکاین ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند HbA1c موش‌های مبتلا به هایپرلیپیدمی و دیابت نوع یک را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: پروفایل لیپیدی، تمرین هوازی، دیابت نوع یک، ماسلین، مایوکاین، هموگلوبین گلیکوزیله

مقدمه

مایوکاین‌های مختلفی همچون آیریزین[1]، مایوستاتین[2]، مایونکتین[3]، اینترلوکین-۶ (IL-6[4])، اپلین[5] و ماسلین[6] ممکن است در مقاومت به انسولین، گلوکز مصرفی، اکسیداسیون چربی‌ها و تولید گلوکز کبدی و لیپولیز دخالت داشته باشند [۱]. عضله اسکلتی در متابولیسم گلوکز و چربی-هر دو- شرکت می‌کند و نقش مهمی در حفظ هومئوستاز این دو فرآیند اصلی دارد. عضله اسکلتی یکی از بافت‌های هدف اصلی انسولین است و متابولیسم ۸۰ درصد گلوکز بدن را تشکیل می‌دهد. [۲]. مقاومت در برابر اعمال انسولین در عضله اسکلتی عامل مهم بیماری‌زایی در دیابت نوع یک و دو است. بنابراین، شناسایی

[1] Irisin
[2] Myostatin
[3] Myonectin
[4] Interleukin 6
[5] Apelin
[6] Musclin

* نویسنده مسئول مکاتبات: f.kazemi@alzahra.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-3622-0438)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

عوامل عضلانی موضعی که ممکن است منجر به مقاومت به انسولین شود، می‌تواند روشی مؤثر در درمان مقاومت به انسولین عضله اسکلتی باشد [۳].

ماسلین در سال ۲۰۰۳ به عنوان پپتیدی ناشی از استخوان موسوم به استئوکرین[7] شناسایی شد. بیان ماسلین در عضلات اسکلتی نسبت به استخوان، بافت‌های چربی قهوه‌ای، بیضه و طحال بیش از ۱۰ برابر می‌باشد. ناحیه انتهای C آن در هومئوستاز مایعات، فیزیولوژی قلب، متابولیسم چربی و رشد اسکلتی نقش دارد [۴]. ماسلین، پپتید ۱۳۰ اسید آمینه‌ای است که اولین بار توسط نیشیزاوا[8] و همکارانش کشف شد [۵، ۳]. ضمناً ماسلین یک سایتوکاین ویژه است که توسط سلول‌های عضله ترشح می‌شود. RNA پیام‌رسان (mRNA[9]) ماسلین تقریباً به طور انحصاری در سلول‌های عضلانی بیان می‌شود و بیان آن در موش‌های چاق و دیابتی مقاوم به انسولین [۶] و نیز در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب افزایش می‌یابد [۲]. مقاومت به انسولین با افزایش بیان ماسلین همراه است [۶]. افزایش ماسلین پلاسما در بیماران دیابتی نوع دو که جدیداً تشخیص داده شده‌اند [۳] و نیز ارتباط مثبت ماسلین و مقاومت به انسولین در چاقی در شواهد انسانی و حیوانی گزارش شده است [۵]. علاوه بر این، انتقال دهنده گلوکز-۴ (GLUT4[10])- ناقل بافت محیطی گلوکز-عمدتاً در بافت‌های عضله اسکلتی و چربی بیان می شود و در دیابت کاهش می‌یابد، مبنی بر این که کاهش تنظیمی ماسلین و GLUT4 نقش مهمی در مقاومت به انسولین عضله اسکلتی ایفا می‌کند [۲]. از طرفی، ماسلین می‌تواند به عنوان یک عامل اتوکراین و پاراکراین در عضلات اسکلتی عمل کند و این که افزایش تولید ماسلین ممکن است با مقاومت به انسولین در عضله اسکلتی موش‌های چاق مرتبط باشد [۶].

نشان داده شده است فعالیت بدنی حساسیت به انسولین را به میزان قابل توجهی بهبود می بخشد و یک استراتژی درمانی مؤثر برای مقاومت به انسولین است. فعالیت بدنی باعث افزایش فعالیت پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK[11]) می‌شود و از این طریق جذب و متابولیسم گلوکز و لیپیدها در عضله را تحریک می‌کند [۷]. ماسلین یک مایوکین ناشی از فعالیت ورزشی است [۴]. ساب‌بوتینز[12] و همکارانش (۲۰۱۵)، ماسلین را عامل افزایش استقامت هوازی در موش‌ها دانستند [۸]؛ یو[13] و همکارانش (۲۰۱۶) کاهش بیان ماسلین موش‌های چاق مقاوم به انسولین را پس از ۱۸ هفته شنا [۲]؛ کوکر[14] و همکارانش (۲۰۱۷) کاهش ماسلین را پس از ۲ و ۷ هفته تمرین مقاومتی پرشدت و پرحجم در مردان تمرین کرده مقاومتی [۹]؛ گالو-ویلگاس[15] و همکارانش (۲۰۱۸) کاهش ماسلین سرم بیماران سندرم متابولیک و مقاوم به انسولین را پس از ۱۲ هفته تمرین تناوبی کم حجم [۱]؛ و فراهانی و همکارانش (۱۳۹۷) عدم تغییر ماسلین سرم در دختران دارای اضافه وزن را پس از ۶ هفته تمرین تناوبی شدید [۱۰] گزارش کردند.

ماسلین در توسعه مقاومت به انسولین نقش دارد [۶]، ولی کاملاً مشخص نیست که آیا فعالیت ورزشی با تغییر ماسلین باعث بهبود حساسیت به انسولین می‌شود یا خیر. لذا ما فرض کردیم فعالیت ورزشی ممکن است با تنظیم ماسلین گردش خون، پروفایل لیپیدی و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c[16]) را در دیابت بهبود بخشد. از این رو، مطالعه حاضر برای اولین بار اثر مایوکاین ناشی از فعالیت ورزشی را بر HbA1c موش‌های مبتلا به هایپرلیپیدمی و دیابت نوع یک مورد ارزیابی قرار داده است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از لحاظ هدف از نوع توسعه‌ای و تجربی با مدل حیوانی می‌باشد و از لحاظ گردآوری داده‌ها، روش آزمایشی و در شرایط آزمایشگاهی می‌باشد. مطالعه حاضر از سوی کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد IR.SSRC.REC.1398.131 تصویب شده است. موش‌های بزرگ آزمایشگاهی (رت) نر از نژاد ویستار با سن ده هفته (۲۱ سر) از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه شهید بهشتی انتقال یافتند. موش‌ها تحت شرایط کنترل شده دما و رطوبت و نیز چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند و آزادانه به

[7] Osteocrin
[8] Nishizawa
[9] Messenger RNA
[10] Glucose transporter type 4
[11] AMP-activated protein kinase
[12] Subbotins
[13] Yu
[14] Coker
[15] Gallo-Villegas
[16] Glycated hemoglobin

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

آب و غذای استاندارد موش دسترسی داشتند. سپس موش‌ها به‌صورت تصادفی در سه گروه غیردیابتی (۷ سر)، دیابتی (۷ سر) و دیابتی تمرین (۷ سر) قرار گرفتند. جهت تخریب سلول-های بتای پانکراس و القای دیابت نوع یک، استروپتوزوتوسین (STZ[17]) حل شده در محلول ۲ درصد بافر سیترات ۰/۱ مول بر لیتر (pH ۴/۵) در حالت ناشتا از راه داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد. برای ایجاد شرایطی یکسان بین موش‌های دیابتی و غیردیابتی، به موش‌های غیردیابتی حجم یکسانی از بافر سیترات تزریق شد [۱۱]. دو روز پس از تزریق STZ، گلوکز ناشتا اندازه‌گیری شد. دیابت زمانی تأیید شد که گلوکز خون بین ۱۶ تا ۲۲ میلی‌مول بر لیتر به مدت دو روز متوالی بود. گلوکز خون موش‌های دیابتی ۳/۰۶ ± ۱۹/۸۴ در مقایسه با موش‌های غیردیابتی ۰/۴۱ ± ۴/۷۶ بود. ضمناً، پرادراری (با مشاهده قفس موش‌ها) و کاهش وزن موش‌های دیابتی بررسی و کنترل شد.

پروتکل تمرین ورزشی

یک هفته پس از تزریق STZ، موش‌های دیابتی تمرین به مدت ۳ هفته با تردمیل جوندگان آشنا شدند، به گونه‌ای که به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در روز با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد روی تردمیل می‌دویدند [۱۱]. موش‌های دو گروه دیگر در طول پروتکل، تنها روی تردمیل قرار می‌گرفتند ولی فعالیت ورزشی انجام نمی‌دادند. پس از دوره آشناسازی، پروتکل تمرین هوازی برای موش‌های "دیابتی تمرین" اجرا شد (جدول ۱). بدین منظور موش‌ها ۵ روز متوالی به مدت ۴ هفته روی تردمیل می‌دویدند. در طول هفته اول، تمرین با دویدن با سرعت ۱۵ تا۲۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۵ تا۲۰ دقیقه با شیب صفر درصد شروع شد. سرعت و مدت زمان کار به تدریج در طول هفته دوم افزایش یافت تا این که موش‌ها به مدت ۶۰ دقیقه به طور مداوم با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه دویدند. در طول هفته سوم، شیب تردمیل تا ۵ درصد افزایش یافت و سرعت و مدت زمان حفظ شد. در آخرین هفته تمرین (هفته چهارم)، سرعت، مدت زمان و شیب حفظ شد و موش‌ها با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه با شیب ۵ درصد به مدت ۶۰ دقیقه دویدند [۱۱].

جدول ۱- پروتکل تمرین ورزشی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵ تا ۲۰	۲۵	۲۵	۲۵
مدت (دقیقه)	۱۵ تا ۲۰	۶۰	۶۰	۶۰
شیب (درصد)	۰	۰	۵	۵

بعد از دوره ۴ هفته، نمونه‌های خونی برای اندازه‌گیری گلوکز، انسولین و ماسلین سرم، و پروفایل لیپیدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی جمع‌آوری شد. تمام حیوانات با ماده بی‌هوشی پنتوباربیتال سدیم کشته شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، خون‌گیری از قلب به عمل آمد. نمونه‌های خونی در لوله‌های اپندورف حاوی ماده ضد انعقاد قرار گرفت و بلافاصله سانتریفیوژ شد (در ۳۰۰۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد) و سرم جدا شد و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. گلوکز سرم با استفاده از روش گلوکز اکسیداز (کیت پارس آزمون، ساخت کشور ایران) با ضریب تغییرات ۷/۴ درصد تعیین شد. انسولین سرم با استفاده از کیت الایزا انسولین موشی (مرکودیا[18]، ساخت کشور سوئد) با ضریب تغییرات ۵/۸ درصد ارزیابی شد. HbA1c با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی با دستگاه اتوآنالایزر (ساخت کشور آلمان) و کلسترول تام (TC[19])، تری‌گلیسیرید (TG[20]) و کلسترول- لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C[21]) با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی (کیت پارس آزمون، ساخت کشور ایران) با ضریب تغییرات ۶/۱، ۵/۲، ۴/۴ درصد اندازه‌گیری شد. همچنین، کلسترول- لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C[22]) با فرمول فریدوالد[23] برآورد شد:

LDL = TC level – HDL – [TG level/5] [۱۲].

ماسلین سرم با استفاده از کیت الایزا موش (بایوکامپیر[24]، ساخت کشور آمریکا) با ضریب تغییرات ۶/۳ درصد تعیین شد.

[17] Streptozotocin

[18] Mercodia
[19] Total cholesterol
[20] Triglyceride
[21] High-density lipoprotein cholesterol
[22] Low-density lipoprotein cholesterol
[23] Friedewald
[24] Biocompare

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

تجزیه و تحلیل آماری

پس از دوره آزمایشی، از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه[25] برای ارزیابی تفاوت‌های بین گروهی و از آزمون تعقیبی بونفرونی[26] برای تعیین اختلاف درون گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. تمام محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار متغیرهای اندازه‌گیری شده در سه گروه موش (غیردیابتی، دیابتی و دیابتی تمرین) پس از دوره ۴ هفته در جدول ۲ ارائه شده است.

مطابق با نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی مشخص شد که تفاوت معنی‌داری بین وزن بدن، گلوکز سرم، انسولین سرم، HbA1c و پروفایل لیپیدی بین سه گروه وجود دارد. در گروه‌های دیابتی و دیابتی تمرین نسبت به گروه غیردیابتی و نیز در گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی، وزن بدن و انسولین سرم کاهش معنی‌داری یافت ($p < ۰/۰۵$). گلوکز سرم، HbA1c و LDL-C در گروه‌های دیابتی و دیابتی تمرین نسبت به گروه غیردیابتی افزایش معنی‌داری و در گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کاهش معنی‌داری یافت ($p < ۰/۰۵$). TC و TG در گروه‌های دیابتی و دیابتی تمرین نسبت به گروه غیردیابتی افزایش غیرمعنی‌داری و در گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی کاهش غیرمعنی‌داری یافت ($p < ۰/۰۵$). همچنین، HDL-C در گروه‌های دیابتی و دیابتی تمرین نسبت به گروه غیردیابتی کاهش معنی‌داری و در گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه دیابتی افزایش معنی‌داری یافت ($p < ۰/۰۵$ ، جدول ۲). علاوه بر این، تفاوت معنی‌داری بین ماسلین سرم موش‌های سه گروه وجود داشت ($p < ۰/۰۰۱$)، به گونه‌ای که ماسلین سرم در موش‌های دیابتی و دیابتی تمرین نسبت به موش‌های غیردیابتی افزایش معنی‌داری و در موش‌های دیابتی تمرین نسبت به موش‌های دیابتی کاهش معنی‌داری یافت ($p < ۰/۰۵$ ، نمودار ۱).

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد افزایش ماسلین سرم موش‌های دیابتی مبتلا به هایپرلیپیدمی نسبت به موش‌های غیردیابتی باعث افزایش HbA1c می‌شود. به خوبی مشخص شده است اختلالات متابولیسم چربی با مقاومت به انسولین ارتباط تنگاتنگی دارد. افزایش چربی احشایی عامل خطرزای مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین است. تجمع چربی احشایی به افزایش انتشار اسیدهای چرب آزاد (FFAs[27]) و سنتز TG کبد و در نتیجه اختلالات متابولیسم لیپیدها و گلوکز منجر می‌شود. علاوه بر این، افزایش FFAs با فعال‌سازی پروتئین کیناز C (PKC[28])، گلوکز مصرفی عضله را مهار و فعالیت مسیر سیگنال‌دهی گیرنده انسولین را سرکوب می‌کند که به مقاومت به انسولین منجر می‌شود [۲]. در این مطالعه، افزایش گلوکز و کاهش انسولین سرم در موش‌های دیابتی با تغییر پروفایل لیپیدی (افزایش TC، TG و LDL-C و کاهش HDL-C) و در نتیجه افزایش HbA1c همراه بود که نشانگر "سمیت چربی" است، که اختلال متابولیسم چربی را به عنوان یک رویداد علت‌شناسی مهم در دیابت تعیین می‌کند [۲]. از طرفی دیگر، ماسلین نقش مهمی در عضله اسکلتی و حفظ هومئوستاز گلوکز و متابولیسم چربی‌ها دارد. در مطالعات گذشته، افزایش بیان ماسلین در موش‌های چاق و دیابتی مقاوم به انسولین [۶] و در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب [۲، ۵]؛ افزایش ماسلین پلاسما در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب [۵] و در بیماران دیابتی نوع دو که جدیداً تشخیص داده شده‌اند [۳]؛ و نیز ارتباط مثبت سطوح پلاسمایی ماسلین با برخی شاخص‌های دیابت مانند گلوکز و TG پلاسما و نیز HbA1c و مقاومت به انسولین کل بدن [۵، ۳] گزارش شده است. ماسلین به طور انحصاری در عضلات اسکلتی بیان می شود و بیان به طور چشمگیر بالاتر ماسلین در عضلات اسکلتی، افزایش ماسلین گردش خون را در مقاومت به انسولین به همراه دارد [۶]. همچنین، نشان داده شده است ماسلین به طور چشمگیری جذب گلوکز تحریک شده با انسولین و سنتز گلیکوژن را مهار می‌کند [۱۳، ۶]. در حمایت از این یافته نشان داده شد ماسلین با مهار سیگنال‌دهی انسولین

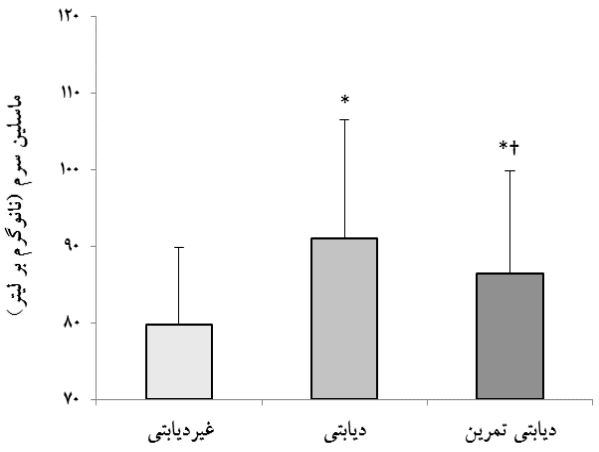
[25] Two-way analysis of variance (ANOVA)
[26] Bonferroni
[27] Free fatty acids
[28] Protein kinase C

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

جدول ۲- متغیرهای اندازه‌گیری شده در موش‌ها پس از دوره ۴ هفته

گروه / متغیر	غیردیابتی	دیابتی	دیابتی تمرین	مقدار معنی‌داری (p)[#]
وزن بدن (گرم)	۳۵۱/۹۱ ± ۱۳/۸	*۲۶۳/۰۷ ± ۱۱/۶۶	†*۲۱۳/۱۲ ± ۱۱/۲۴	<۰/۰۰۱
گلوکز (میلی‌مول بر لیتر)	۴/۸۸ ± ۰/۲۳	*۲۰/۵۷ ± ۲/۹۲	†*۱۶/۰۶ ± ۳/۴	<۰/۰۰۱
انسولین (نانوگرم بر دسی‌لیتر)	۱/۱۲ ± ۰/۱۹	*۰/۲۸ ± ۰/۰۴	†*۰/۲۲ ± ۰/۰۳	<۰/۰۰۱
HbA1c (درصد)	۴/۲۸ ± ۰/۱۷	*۸/۳۶ ± ۰۳۶/۲۸	†*۷/۳ ± ۰/۱۴	<۰/۰۰۱
TC (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۷۴/۹ ± ۵/۵۱	*۸۵/۹۷ ± ۶/۰۲	†*۸۱/۳۴ ± ۴/۶۸	۰/۰۲۱
TG (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۵۷/۶ ± ۴/۹	*۶۷/۸۳ ± ۳/۶۴	†*۶۲/۴۵ ± ۵/۱	۰/۰۳۹
LDL-C (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۸/۷۳ ± ۳/۸۸	*۲۹/۱۶ ± ۵/۱۲	†*۲۲/۵۷ ± ۴/۰۶	۰/۰۰۵
HDL-C (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۳۱/۸ ± ۲/۹۷	*۲۲/۰۱ ± ۳/۸	†*۲۶/۹ ± ۳/۷۴	۰/۰۰۳

مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده است (۷ سر در هر گروه). *: تفاوت معنی‌داری نسبت به موش‌های غیردیابتی. †: تفاوت معنی‌داری نسبت به موش‌های دیابتی. #: مقادیر مربوط به آزمون تحلیل واریانس دوطرفه.



نمودار ۱- ماسلین سرم موش‌ها پس از دوره ۴ هفته. مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده است (۷ سر در هر گروه). *: تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه غیردیابتی با $p < ۰/۰۵$. †: تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی با $p < ۰/۰۵$.

از طریق مهار پروتئین کیناز B (PKB[1]) یا Akt باعث کاهش گلوکز مصرفی می‌شود [۱۴]. ماسلین می‌تواند اثراتی بر هومئوستاز گلوکز ایجاد کند که ممکن است با تغییراتی در حساسیت به انسولین عضله اسکلتی میانجی شود [۲]. به عبارتی دیگر، ماسلین یک فاکتور ترشحی ناشی از عضله اسکلتی است که به عنوان تنظیم‌کننده قوی متابولیسم گلوکز در نظر گرفته شده است، و بنابراین می‌تواند به بیماری‌زایی چاقی و مقاومت به انسولین کمک کند. ماسلین باعث تحریک مقاومت به انسولین و مهار بیان پروتئین GLUT-4 و گلوکز مصرفی در عضلات اسکلتی موش می‌شود و از این رو، با اختلال در متابولیسم گلوکز و حداقل تا حدی از طریق ایجاد استرس شبکه اندوپلاسمی رابطه‌ای قوی با مقاومت به انسولین مربوط به چاقی دارد [۵]. با این حال، مکانیسم مسئول افزایش غلظت ماسلین در دیابت کاملاً مشخص نشده است. چن[2] و همکارانش (۲۰۱۶) فرض کردند افزایش بیان ماسلین در افراد دیابتی نوع دو ممکن است مربوط به اختلال در ایزوفرم‌های تار عضلانی باشد. شواهدی مبنی بر تایید این فرضیه وجود دارد. ماسلین توسط تارهای عضلانی تولید و منتشر می‌شود و سطوح بالای ماسلین تنها در عضلات تند-انقباض خصوصاً تارهای نوع IIb مشاهده شده است-که این ایزوفرم با ظرفیت بالای گلیکولیتیک همراه است-، به گونه‌ای که بیماران دیابتی و افراد چاق در مقایسه با افراد سالم و لاغر دارای درصد بیشتری از تارهای IIb هستند. بنابراین، سطح بیشتر ماسلین پلاسما در بیماران دیابتی نوع دو احتمالاً ناشی از تغییرات پاتولوژیک

[1] Protein kinase B

[2] Chen

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

عضله اسکلتی است و یک مکانیسم هومئوستازی بدن را منعکس می‌کند [۳]. تا به امروز، شواهد موجود از مطالعات حیوانی نشان می‌دهد سطح ماسلین ارتباطی نزدیک با تغییر متابولیسم چربی خون دارد. بنابراین، ماسلین می‌تواند پیوند یا حلقه گم شده بین عضله اسکلتی و چربی، تحت تنظیم شدید انسولین و کنترل چربی باشد [۳]. از این رو، ماسلین می‌تواند نشانگر اختلال در تنظیم گلوکز و لیپید در بیماران دیابتی نوع یک باشد. مطالعات تجربی بیشتری برای ارزیابی تعامل بین دیابت و تغییرات سطح ماسلین مورد نیاز است. تأثیری که ماسلین در وضعیت عادی و شرایط دیابت به وجود می‌آورد و نیز ارتباط بالقوه آن با بیماری‌زایی دیابت نیاز به بررسی دارد. بنابراین، می‌توان گفت احتمالاً افزایش ماسلین گردش خون نقش بیماری‌زایی در پیشرفت دیابت نوع یک دارد.

دیگر یافته پژوهش حاضر نشان داد پس از ۴ هفته تمرین ورزشی همراستا با کاهش ماسلین سرم ، HbA1c در موش‌های دیابتی مبتلا به هایپرلیپیدمی نسبت به موش‌های غیردیابتی و دیابتی کاهش می‌یابد، به گونه‌ای که کاهش گلوکز و انسولین سرم در موش‌های دیابتی با کاهش معنی‌دار LDL-C، کاهش غیرمعنی‌دار TC و TG و افزایش معنی‌دار HDL-C و در نتیجه کاهش HbA1c همراه است. تاکنون مطالعه‌ای در زمینه ماسلین ناشی از فعالیت ورزشی و دیابت نوع یک انجام نشده است. طبق مطالعات گذشته، ساب‌بوتینز و همکارانش (۲۰۱۵)، نقش فیزیولوژیکی ماسلین را در افزایش ظرفیت اکسایشی عضله اسکلتی و استقامت بدنی موش‌های نوع وحشی (۵ روز فعالیت ورزشی بر روی تردمیل روزانه به مدت ۴۵ دقیقه) مشخص کردند. ماسلین با اثر بر تنظیم فعال‌کننده مشترک گیرنده گاما که با تکثیرکننده پراکسی‌زوم یک آلفا فعال شده (PGC-1α[1]) وابسته به ANP و نیز بیوژنز میتوکندری مرتبط با فعالیت عضله اسکلتی بر تحمل فعالیت ورزشی تأثیر می‌گذارد. تولید پپتید ماسلین در پاسخ به فعالیت ورزشی در عضله اسکلتی افزایش می‌یابد و ماسلین به گردش خون سیستمیک ترشح می‌شود. هرچند تولید و ترشح ماسلین در پاسخ به فعالیت ورزشی شدید به آسانی نشان داده می‌شود، اما آن حتی برای فعالیت‌های عادی روزانه نیز از نظر فیزیولوژیکی مناسب است. این مطالعه ماسلین را به عنوان یک عامل پاسخ‌دهنده به فعالیت ورزشی، افزایش‌دهنده ظرفیت اکسایشی (بیوژنز میتوکندری) در عضله اسکلتی و استقامت فعالیت ورزشی تعریف می‌کند [۸]. همچنین، ماسلین می‌تواند به عنوان مایوکین ناشی از عضلات هنگام فعالیت ورزشی آزاد شود و با فعال‌سازی گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی‌زوم گاما (PPARɣ[2]) باعث قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید شود که اثرات متابولیکی و قلبی مفیدی به همراه دارد [۱۵]. یو و همکارانش (۲۰۱۶) کاهش بیان ماسلین و GLUT4 موش‌های چاق مقاوم به انسولین که از رژیم غذایی پرچرب تغذیه کرده بودند را پس از ۱۸ هفته مداخله شنا نشان دادند. رژیم غذایی پرچرب منجر به افزایش وزن بدن، سطح انسولین سرم، چربی احشایی، FFA، نسبت چربی احشایی به وزن بدن، رسوب TG عضله اسکلتی و کاهش شاخص حساسیت به انسولین شد که همه این متغیرها با تمرینات ورزشی کاهش یافت. علاوه بر این، افزایش بیان ماسلین و کاهش بیان GLUT4 با تمرینات ورزشی از بین رفت. داده‌های آن‌ها نشان داد افزایش بیان ماسلین ممکن است با مقاومت به انسولین در عضله اسکلتی مرتبط باشد و تمرینات ورزشی احتمالاً با تنظیم افزایشی GLUT4 و کاهش تنظیمی ماسلین باعث بهبود متابولیسم چربی‌ها و حساسیت به انسولین می‌شود [۲]. گالو- ویلگاس و همکارانش (۲۰۱۸) نشان دادند ماسلین سرم بیماران سندرم متابولیک و مقاوم به انسولین پس از ۱۲ هفته تمرین تناوبی کم حجم کاهش می‌یابد، به گونه‌ای که مایوکاین‌ها بسته به شدت و مدت زمان تحریک، می‌توانند با فعالیت ورزشی تعدیل شوند و ماسلین می‌تواند میانجی اثر مفید فعالیت ورزشی بر مقاومت به انسولین باشد [۱]. کوکر و همکارانش (۲۰۱۷) کاهش ماسلین را پس از ۲ و ۷ هفته تمرین مقاومتی پرشدت و پرحجم در مردان تمرین کرده مقاومتی گزارش کردند و بیان کردند ماسلین از مایوکاین‌های درگیر در سیگنال‌دهی گلوکز مصرفی است و مهار سیگنال‌دهی انسولین توسط ماسلین، نشان‌گر افزایش احتمالی اتکا به متابولیسم چربی هنگام فعالیت ورزشی است [۹]. فراهانی و همکارانش (۱۳۹۷) تغییری در ماسلین سرم دختران دارای اضافه وزن پس از ۶ هفته تمرین تناوبی شدید مشاهده نکردند و علت آن را کوتاه بودن دوره پژوهش اظهار کردند [۱۱]. در مجموع، به نظر می‌رسد پپتید ماسلین- به‌عنوان "عامل ورزش" یا "هورمون ورزش" می‌تواند نقش

[1] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

[2] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

بسیار امیدوارکننده‌ای داشته باشد [۱۵]. از این رو، فعالیت ورزشی ممکن است با تنظیم ماسلین گردش خون، اثر مثبتی بر پروفایل لیپیدی و HbA1c در دیابت نوع یک داشته باشد، به گونه‌ای که به نظر می‌رسد فواید کاهش ماسلین ناشی از تمرین ورزشی با بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش HbA1c همراه بوده است. بنابراین، کاهش ماسلین سرم به دنبال تمرین هوازی ممکن است عامل درمانی مؤثری در بهبود HbA1c موش‌های مبتلا به هایپرلیپیدمی و دیابت نوع یک باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد ۴ هفته تمرین هوازی با تنظیم ماسلین گردش خون، پروفایل لیپیدی و HbA1c را در دیابت نوع یک بهبود می‌دهد. از این رو، ماسلین، مایوکاین ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند HbA1c موش‌های مبتلا به هایپرلیپیدمی و دیابت نوع یک را کاهش دهد.

سپاسگزاری

از همکاری دانشگاه شهید بهشتی قدردانی می‌شود.

ملاحظات مالی

برای اجرای پژوهش حاضر حمایت مالی دریافت نشده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف.ک.: ایده، انجام پژوهش، تجزیه و تحلیل آماری و نگارش مقاله؛ خ.ا.: نظارت بر حسن اجرای پژوهش.

فهرست منابع

[1] Gallo-Villegas J, Aristizabal JC, Estrada M, Valbuena LH, Narvaez-Sanchez R, Osorio J, Efficacy of high-intensity, low-volume interval training compared to continuous aerobic training on insulin resistance, skeletal muscle structure and function in adults with metabolic syndrome: study protocol for a randomized controlled clinical trial (Intraining-MET). ***Trials*** 19 (2018) 144.

[2] Yu J, Zheng J, Liu XF, Feng ZL, Zhang XP, Cao LL, Zhou ZP, Exercise improved lipid metabolism and insulin sensitivity in rats fed a high-fat diet by regulating glucose transporter 4 (GLUT4) and musclin expression. ***Braz J Med Biol Res*** 49 (2016) e5129.

[3] Chen WJ, Liu Y, Sui YB, Zhang B, Zhang XH, Yin XH, Increased circulating levels of musclin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. ***Diabetes Vasc Dis Res*** 14 (2017) 116-121.

[4] Re Cecconi AD, Forti M, Chiappa M, Zhu Z, Zingman LV, Cervo L, Musclin, a myokine induced by aerobic exercise, retards muscle atrophy during cancer cachexia in mice. ***Cancers (Basel)*** 11 (2019) 1541.

[5] Chen WJ, Liu Y, Sui YB, Yang HT, Chang JR, Tang CS, Qi YF, Zhang J, Yin XH, Positive association between musclin and insulin resistance in obesity: evidence of a human study and an animal experiment. ***Nutr Metab (Lond)*** 14 (2017) 46.

[6] Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, Kawai K, Suzuki E, Makishima M, Kitamura T, Shimomura I, Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor. ***J Biol Chem*** 279 (2004) 19391-19395.

[7] Musi N, Fujii N, Hirshman MF, Ekberg I, Fröberg S, Ljungqvist O, Thorell A, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. ***Diabetes*** 50 (2001) 921–927.

[8] Subbotina E, Sierra A, Zhu Z, Gao Z, Koganti SRK, Reyes S, Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 112 (2015) 16042-16047.

[9] Coker N, Wells AJ, Mangine GT, Church DD, Jajtner AR, Townsend JR, Beyer KS, Wang R, La Monica MB, Fukuda DH, Stout JR, Comparison between high intensity and high volume resistance training on the acute myokine response in resistance trained men. ***FASEB J*** 31 (2017) lb734.

[10] Farahani SZ, Nazarali P, Rahmani H, Effects of high intensity interval training on musclin and insulin in overweight female students. ***Iran J Health Educ Health Promot*** 6 (2019) 421-428.

[11] Shao CH, Wehrens XH, Wyatt TA, Parbhu S, Rozanski GJ, Patel KP, Exercise training during diabetes attenuates cardiac ryanodine receptor dysregulation. ***J Appl Physiol*** (1985) 106 (2009) 1280-1292.

[12] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. ***Clin Chem*** 18 (1972) 499–502.

[13] Garneau L, Aguer C, Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. ***Diabetes Metab*** 45 (2019) 505-516.

[14] Liu Y, Huo X, Pang XF, Zong ZH, Meng X, Liu GL, Musclin inhibits insulin activation of Akt/protein kinase B in rat skeletal muscle. ***J Int Med Res*** 36 (2008) 496-504.

[15] Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi SC, Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. ***J Cell Physiol*** 232 (2017) 61-68.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

Research paper

Effects of musclin, exercise-induced myokine on glycosylated haemoglobin of hyperlipidemic rats with type 1 diabetes

Fahimeh Kazemi[1*], Khosro Ebrahim[2]

[1]*Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran*
[2]*Department of Biological Sciences in Sport and Health, Faculty of Sport Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran*

Received: 10 March 2021 Accepted: 7 June 2021

Abstract

Background and aims: Musclin is a factor secreted by skeletal muscle and a potent regulator of glucose metabolism that responds to exercise. Therefore, exercise-induced musclin may contribute to the pathogenesis of diabetes. The aim of the present study was to evaluate the effects of musclin, exercise-induced myokine on glycosylated hemoglobin (HbA1c) of hyperlipidemic rats with type 1 diabetes.

Methods: Twenty-one male Wistar rats were divided into 3 groups of 7 rats per each: non-diabetic, diabetic and training diabetic. Type 1 diabetes was induced by injection of streptozotocin (55 mg/kg). After familiarization, training diabetic rats ran increasingly on a rodent treadmill for 4 weeks (5 consecutive days per week). After the 4-week period, serum glucose, insulin and musclin (using Elisa kit), and lipid profile (total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol) were measured and HbA1c was determined. Data were analyzed by two-way analysis of variance.

Results: Increased serum musclin in hyperlipidemic diabetic rats increased HbA1c compared to non-diabetic rats ($p < 0.05$). After 4 weeks of exercise training, HbA1c decreased along with a decrease in serum musclin in hyperlipidemic diabetic rats ($p < 0.05$), so that a decrease in serum glucose and insulin in diabetic rats was associated with a improvement in lipid profile resulting in a decrease in HbA1c ($p < 0.05$).

Conclusion: Four weeks of aerobic training by regulating circulating musclin improved lipid profile and HbA1c in type 1 diabetes. Hence, musclin, exercise-induced myokine could decrease HbA1c in hyperlipidemic rats with type 1 diabetes.

Keywords: Lipid profile, Aerobic training, Type 1 diabetes, Musclin, Myokine, Glycosylated haemoglobin

Please cite this article as follows:

Kazemi F, Ebrahim K, Effects of musclin, exercise-induced myokine on glycosylated haemoglobin of hyperlipidemic rats with type 1 diabetes. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2021) 1-8.

*Corresponding author: f.kazemi@alzahra.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-3622-0438)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]