

The Effect of Aerobic Exercise and Berberine Chloride on Mitochondrial Biogenesis Indices of Visceral Adipose Tissue of Diabetic Rats

S. Asghari Vostakolaei (MA)¹, S. Farajtabar Behrestaq (PhD)^{*1}

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, I.R.Iran.

***Corresponding Author:** S. Farajtabar Behrestaq (PhD)

Address: Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, I.R.Iran.

Tel: +98 (11) 42155062. **E-mail:** farajtabarp@yahoo.com

Article Type

ABSTRACT

Research Paper

Background and Objective: Oxidative stress contributes to insulin resistance, beta-cell dysfunction, and hyperglycemia-induced cellular damage, leading to diabetes mellitus. The purpose of this study is to explain the effect of aerobic exercise and berberine chloride on the expression of UCP-1 and PPAR γ genes in the visceral fat tissue of diabetic rats.

Methods: In this laboratory study, 32 adult male Wistar rats weighing about 240-280 were randomly divided into four groups (n=8): diabetes (DM), diabetes-berberine (DMB), diabetes-aerobic exercise (DMT), diabetes-aerobic exercise-berberine (DMTB). The rats became diabetic by injecting 60 mg/kg STZ. The rats whose blood sugar was higher than 300 mg/dl were included in the present study as diabetic animals. The exercise groups then performed an incremental aerobic exercise program (10-18 m/min, 10-40 min/day, five days/week) on a treadmill for six weeks. The supplement group also received berberine chloride (30 mg/kg/day) orally by gavage once a day.

Findings: Data analysis showed that there is a significant difference in the expression of UCP-1 (p=0.000) and PPAR γ (p=0.002) genes between the groups. Furthermore, the results showed that the expression of UCP-1 gene in the diabetes-exercise group (2.96 $\pm$ 1.85 and p=0.015), diabetes-berberine chloride (2.88 $\pm$ 1.16 and p=0.02) and diabetes-exercise-berberine chloride (4.7 $\pm$ 0.97 and p=0.000) showed a significant increase compared to the diabetes group. Also, PPAR γ gene expression in the diabetes-exercise-berberine chloride group (1.6 $\pm$ 0.36 and p=0.002) showed a significant increase compared to the diabetes group.

Conclusion: According to the results of this study, aerobic exercise and berberine chloride is one of the possible ways to prevent inflammation and damage caused by diabetes.

Keywords: Aerobic Exercise, Berberine Chloride, Diabetes, UCP-1, PPAR γ .

Received:

Oct 12nd 2023

Revised:

Dec 19th 2023

Accepted:

Jan 13rd 2024

Cite this article: Asghari Vostakolaei S, Farajtabar Behrestaq S. The Effect of Aerobic Exercise and Berberine Chloride on Mitochondrial Biogenesis Indices of Visceral Adipose Tissue of Diabetic Rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2024; 26: e28.

تأثیر تمرین هوازی و بربرین کلراید بر شاخص‌های بیوزنز میتوکندری بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی

سجاد اصغری وسطی کلائی (MA)^۱، سقا فرج تبار بهرستاق (PhD)^{۱*}

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران

نوع مقاله	چکیده
مقاله پژوهشی	سابقه و هدف: استرس اکسیداتیو به مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد سلول‌های بتا و آسیب سلولی ناشی از هیپرگلیسمی کمک می‌کند که منجر به ایجاد دیابت شیرین می‌شود. هدف از پژوهش حاضر تبیین اثر تمرین هوازی و بربرین کلراید بر بیان ژن‌های UCP-1 و PPARγ بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه آزمایشگاهی، ۳۲ موش صحرایی نر ویستار بالغ با وزن حدود ۲۸۰-۳۴۰ به طور تصادفی به چهار گروه (n=۸): دیابت (DM)، دیابت-بربرین (DMB)، دیابت-تمرین هوازی (DMT)، دیابت-تمرین هوازی-بربرین (DMTB) تقسیم شدند. موش‌ها با تزریق STZ ۶۰ mg/kg دیابتی شدند. موش‌هایی که قندخون آن‌ها بالاتر از ۳۰۰ mg/dl بود به عنوان حیوانات دیابتی وارد تحقیق حاضر شدند. سپس گروه‌های تمرین به مدت شش هفته برنامه تمرین هوازی فزاینده (۱۸-۱۰ متر در دقیقه، ۴۰-۱۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته) را روی تردمیل انجام دادند. گروه مکمل نیز بربرین کلراید (۳۰ mg/kg/day) یک بار در روز به صورت خوراکی با گاوآذ دریافت کردند. یافته‌ها: تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن‌های UCP-1 ($p=0/000$) و PPARγ ($p=0/002$) در بین گروه‌ها وجود دارد. در ادامه نتایج نشان داد که بیان ژن UCP-1 در گروه دیابت-تمرین ($2/96 \pm 1/85$) و ($p=0/015$)، دیابت-بربرین کلراید ($2/88 \pm 1/16$) و ($p=0/02$) و دیابت-تمرین-بربرین کلراید ($4/7 \pm 0/97$) و ($p=0/000$) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه دیابت داشت. همچنین بیان ژن PPARγ در گروه دیابت-تمرین-بربرین کلراید ($1/6 \pm 0/36$) و ($p=0/002$) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه دیابت داشت. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، تمرین هوازی و بربرین کلراید یکی از راه‌های احتمالی مناسب برای جلوگیری از التهاب و آسیب‌های ناشی از دیابت می‌باشد. واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، بربرین کلراید، دیابت، UCP-1، PPARγ.
دریافت:	۱۴۰۲/۷/۲۰
اصلاح:	۱۴۰۲/۹/۲۸
پذیرش:	۱۴۰۲/۱۰/۲۳
استناد:	سجاد اصغری وسطی کلائی، سقا فرج تبار بهرستاق. تأثیر تمرین هوازی و بربرین کلراید بر شاخص‌های بیوزنز میتوکندری بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۳؛ ۲۶: ۲۸.

این مقاله مستخرج از پایان نامه سجاد اصغری وسطی کلائی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر سقا فرج تبار بهرستاق

رایانامه: farajtabarp@yahoo.com

آدرس: قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قائمشهر، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی. تلفن: ۴۲۱۵۵۰۶۲-۰۱۱

مقدمه

در حال حاضر دیابت به عنوان یک بیماری تهدید کننده زندگی در نظر گرفته می‌شود و دارای عوارض مختلفی مانند رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و ناباروری و همچنین بیماری‌های قلبی عروقی است که باید در درمان دیابت مورد توجه قرار گیرد (۱). در همین رابطه یکی از راهکارها، شناسایی و نقش آنزیم‌ها و هورمون‌های موثر در دیابت می‌باشد (۲). UCPها قادرند بسترهای اکسید شده را جدا کرده و انرژی بالقوه را در غشای داخلی به صورت گرما تلف کنند تا تولید بیش از حد ROS (Reactive Oxygen Species) از میتوکندری را کاهش دهند (۳). ROS بیش از حد تولید شده می‌تواند باعث افزایش هدایت پروتون توسط UCP1-3 شود که منجر به از بین رفتن رادیکال‌های سوپراکسید از طریق واکنش زنجیره‌ای تنفسی میتوکندری می‌شود (۴). نشان داده شده است که افزایش سطح گلوکز، بیان UCP1 را تنظیم می‌کند و از سلول‌ها در برابر آسیب ROS ناشی از گلوکز محافظت می‌کند (۵). UCP-1 یکی از پروتئین‌های مهمی است که در تنظیم ترموژنز چربی قهوه‌ای و توانایی تبدیل چربی سفید به چربی قهوه‌ای را دارد (۶).

یکی از عوارض مهم چاقی، بیماری قلبی است که به ویژه در دیواره عروق کرونر به دلیل تجمع کلسترول اتفاق می‌افتد. در انتقال معکوس کلسترول، کلسترول از دیواره عروق رسوب زدایی می‌شود و به HDL (High-Density Lipoprotein) تحویل داده می‌شود تا به کبد منتقل شده و از آنجا از طریق روده دفع شود. پروتئین‌های مختلفی از جمله پروتئین ایکس کبدی و استرول-۲۷-هیدروکسیلاز در این امر درگیر هستند که توسط تکثیر کننده پراکسیزوم (PPAR γ) تحریک می‌شوند. از این رو بیان ژن و افزایش این عوامل می‌تواند یکی از مکانیزم‌های مطلوب در دفع کلسترول اضافی از طریق کبد و روده باشد (۷).

بربرین، یک ماده فعال از طب سنتی چینی است که اثرات دارویی مختلفی دارد. میتوکندری یکی از اهداف مهم بربرین برای اعمال اثرات دارویی آن است اما مکانیسم خاص آن نیاز به مطالعه بیشتر دارد (۸). نتایج پژوهش Fang و همکاران نشان داد که تنظیم فعالیت میتوکندریایی با اعمال مختلف دارویی بربرین، مانند تنظیم قند و چربی خون و مهار پیشرفت تومور مرتبط است (۹). استفاده از بربرین برای بیمارانی که به تازگی مبتلا به دیابت نوع ۲ همراه با چاقی و دیس‌لیپیدمی شده‌اند، پیشنهاد می‌شود (۱۰).

از سوی دیگر اجرای تمرینات ورزشی منظم نقش درمانی مؤثری در ارتقای سلامت افراد دیابتی دارد. در همین رابطه نشان داده شد که ورزش منظم و متوسط از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانی منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش عوارض دیابت خواهد شد (۱۱). در تحقیق Boström و همکاران مشخص شد که سه هفته تمرین شنا منجر به افزایش ۶۵ برابری در بیان mRNA ژن UCP-1 در بافت چربی شکمی گردید (۶). Woodhead و همکاران در پژوهشی که به بررسی پپتیدهای مشتق از میتوکندری و فعالیت پرداختند، نشان دادند که ورزش حاد، به ویژه ورزش‌های هوازی، تقاضای انرژی عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد که باعث استرس میتوکندری و سازگاری‌های مرتبط با میتوکندری می‌شود که مشخصه تمرینات ورزشی است (۱۲). Nourshahi و همکاران در پژوهشی نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی مداوم و با شدت بالا باعث افزایش UCP1 در بافت چربی احشایی و زیر جلدی می‌شود (۱۳).

همچنین نتایج تحقیق Jafari و همکاران نشان داد که اجرای منظم تمرینات ورزشی با افزایش بیان ژن‌های PPAR β و PPAR γ همراه بود که می‌توانند در کاهش خطر سکته قلبی مؤثر باشند (۱۴).

علی رغم اینکه مطالعات اندکی در زمینه تأثیر برنامه‌های گوناگون ورزشی با مدت و شدت‌های مختلف بر روی شاخص‌های بیوژنز میتوکندریایی صورت گرفته، اما در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی استقامتی همراه با مصرف بربرین کلراید بر بیان ژن‌های UCP-1 و PPAR γ بافت چربی احشایی، تحقیقی یافت نشد. از طرف دیگر کشف روشی مطمئن جهت به حداقل رساندن عوارض منفی دیابت همیشه مورد توجه محققین بوده است. بنابراین به نظر می‌رسد که پرداختن به نقش فعالیت بدنی و مکمل‌های گیاهی از اهمیت قابل ملاحظه‌ای برخوردار است که ضرورت پرداختن بیشتر به این موضوع را نشان می‌دهد. لذا این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی و بربرین کلراید بر شاخص‌های بیوژنز میتوکندری بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات و با تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با کد IR.IAU.SARI.REC.1401.222 به تصویب رسیده است. برای انجام تحقیق آزمایشگاهی حاضر که تمام موارد استاندارد از جمله شرایط دمایی (۲۴±۱ درجه سانتی‌گراد)، میزان رطوبت نسبی (۵۵±۳٪)، دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد ویژه موش (ساخت شرکت بهرور، ایران) و همچنین سیکل تاریکی/روشنایی (۱۲ ساعته) رعایت گردید، ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن حدود ۲۸۰-۲۴۰ گرم از انستیتو پاستور خریداری شده و به اتاق حیوانات

انتقال داده شدند. سپس موش‌ها به صورت تصادفی به چهار گروه ($n=8$): دیابت (DM)، دیابت-بربرین (DMB)، دیابت-تمرین هوازی (DMT) و دیابت-تمرین هوازی-بربرین (DMTB) در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف با ابعاد $15 \times 15 \times 30$ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد که بر اساس وزن بدن همسان سازی شده بودند، تقسیم شدند. در ابتدا و به منظور آشناسازی با نوارگردان، حیوانات پنج روز در هفته و هر جلسه به مدت ۱۰-۵ دقیقه با سرعت ۴-۵ متر بر دقیقه روی نوارگردان راه رفتند. سپس ۱۶ سر از موش‌ها دیابتی شدند. القای دیابت با تزریق تک‌دوز 60 mg/kg استرپتوزوسین (ساخت شرکت سیگما با کد: S0130) حل شده در بافر سیترات به صورت داخل صفاقی صورت گرفت. برای تشخیص دیابتی بودن موش‌های صحرایی، ۷۲ ساعت پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانس در دم حیوان، یک قطره خون روی نوار گلوکومتری (نوع mini-01، ساخت ژاپن) قرار داده شده و مقدار قند خون اندازه‌گیری شد. قند خون 300 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، حاکی از دیابتی شدن موش‌ها بود (۱۵). بعد از تزریق STZ، به منظور کاهش مرگ و میر موش‌ها به مدت ۴۸ ساعت به جای آب از محلول گلوکز ۵٪ استفاده شد.

مکمل مورد استفاده پودر بربرین کلراید هیدرات (ساخت شرکت سیگما با کد: ۱۴۰۵۰) گرفته شده از گیاه زرشک با درجه خلوص ۹۰٪ بود. این پودر در هر جلسه به اندازه مورد نیاز در محلول نرمالین سالین حل شد. سپس محلول آماده شده با دوز 30 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در تمام روزهای هفته و به مدت شش هفته به صورت خوراکی (گاوژ) قبل از تمرین به گروه‌های مورد نظر خوراند شد (۱۶).

در ادامه موش‌های گروه‌های تمرین، برنامه تمرینی با شدت متوسط (۵۵-۵۰٪ اکسیژن مصرفی بیشینه) و در عین حال کارآمد از لحاظ فیزیولوژیک به مدت ۶ هفته و پنج روز در هفته نوارگردان (ساخت شرکت برج صنعت آزما مدل T.S8000) و با تواتر سه روز تمرین و یک روز استراحت را انجام دادند (جدول ۱). در هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن با سرعت ۴-۵ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد که این مدت به زمان اصلی تمرین اضافه گردید. سرعت و مدت زمان تمرین به تدریج مطابق با جدول ۱ افزایش یافت. همچنین حین برنامه تمرینی از هیچ نوع شوک الکتریکی استفاده نشد و در صورت لزوم با استفاده از دست و یا ایجاد محرک صوتی روی درپوش نوارگردان، حیوانات وادار به ادامه تمرین گردیدند (۱۷).

جدول ۱. برنامه تمرین استقامتی

متغیرهای تمرین	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۴-۱۵	۱۴-۱۵	۱۷-۱۸	۱۷-۱۸
مدت (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۴۰

همه حیوانات با شرایط کاملاً مشابه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ ساعت ناشتایی) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (60 mg/kg) و زایلازین (5 mg/kg) بیهوش شدند. بافت چربی احشایی بلافاصله پس از جداسازی و پاک سازی از خون، به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای -80°C درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد.

برای بررسی بیان ژن‌های UCP1 و PPAR γ از تکنیک Real time PCR توسط دستگاه Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Australia) با تعداد ۴۰ سیکل استفاده شد. برای PCR از 2x master mix buffer، ترکیب پرایمر forward و reverse cDNA، و آب تزریقی استفاده شد. ترکیب حاصله به میزان ۱۰ میکرولیتر در ویال مخصوص دستگاه کوربت تهیه شد و سپس در روتر دستگاه قرار گرفت. میزان سطح mRNAs هر یک از ژن‌ها به طور نسبی در مقایسه با میزان سطح mRNAs ژن GAPDH محاسبه گردید (جدول ۲).

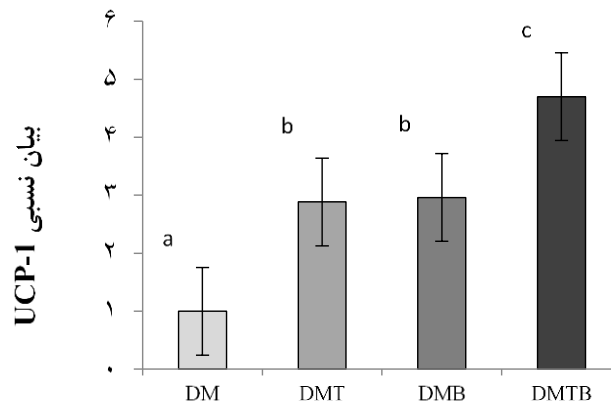
توصیف کمی داده‌ها با استفاده از شاخص‌های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و $p \leq 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۲. مشخصات توالی پرایمرهای مربوط به هر یک از ژن‌ها

ژن	توالی پرایمر
UCP1	
Forward	5'- TTCTTTTCTGCGACTCGGAT -3'
Reverse	5'- GCCCAATGGTGTTTAGCATC -3'
PPAR γ	
Forward	5'- GGACGCTGAAGAAGAGACCTG -3'
Reverse	5'- CCGGGTCTGTCTGAGTATG -3'

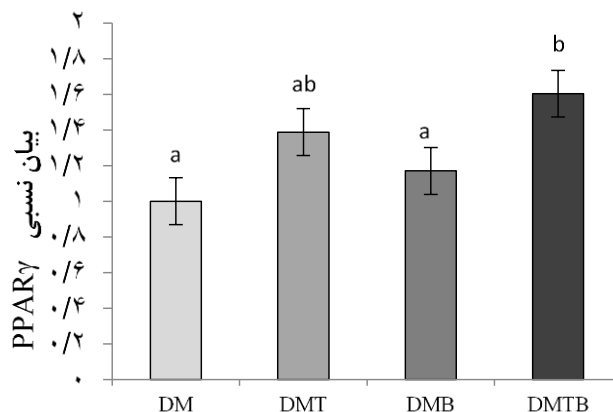
یافته ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن UCP-1 در بین گروه‌ها وجود دارد ($F=12/619$ ، $p=0/000$). در ادامه نتایج نشان داد که بیان ژن UCP-1 در گروه دیابت-تمرین ($2/96 \pm 1/85$ و $p=0/015$)، دیابت-بربرین کلراید ($2/88 \pm 1/16$ و $p=0/02$) و دیابت-تمرین-بربرین کلراید ($4/7 \pm 0/97$ و $p=0/000$) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه دیابت داشت. همچنین بیان ژن UCP-1 در گروه دیابت-تمرین-بربرین کلراید افزایش معنی‌داری نسبت به گروه دیابت-تمرین ($2/96 \pm 1/85$ و $p=0/035$) و گروه دیابت-بربرین کلراید ($2/88 \pm 1/16$ و $p=0/026$) داشت (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات بیان نسبی UCP-1 در گروه‌های مختلف با آزمون واریانس یک‌راهه (در سطح $p < 0/05$)
DM: دیابت، DMT: دیابت-تمرین، DMB: دیابت-بربرین کلراید، DMTB: دیابت-تمرین-بربرین کلراید

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن PPAR γ در بین گروه‌ها وجود دارد ($F=6/416$ ، $p=0/002$). در ادامه نتایج نشان داد که بیان ژن PPAR γ در گروه دیابت-تمرین-بربرین کلراید افزایش معنی‌داری نسبت به گروه دیابت ($1/08 \pm 0/33$ و $p=0/002$) و گروه دیابت-بربرین کلراید ($1/17 \pm 0/19$ و $p=0/03$) داشت (نمودار ۲).



نمودار ۲. تغییرات بیان نسبی PPAR γ در گروه‌های مختلف با آزمون واریانس یک‌راهه (در سطح $p < 0/05$)
DM: دیابت، DMT: دیابت-تمرین، DMB: دیابت-بربرین کلراید، DMTB: دیابت-تمرین-بربرین کلراید

بحث و نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی و بربرین کلراید موجب افزایش معنی‌دار سطوح UCP1 و PPAR γ در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شده است. در تایید این نتایج، Kim و همکاران کاهش بیان PGC-1 α و UCP-1 بافت چربی زیر جلدی (۱۸) و Senese و همکاران کاهش بیان UCP-1 را در بافت چربی (۱۹) موش‌های HFD نشان دادند. کاهش در UCP-1 ممکن است ناشی از افزایش بیان میوستاتین در عضلات اسکلتی باشد که باعث فسفوریلاسیون و فعال سازی SMAD3 در افراد چاق می‌شود (۲۰). با این حال، در پژوهش حاضر تمرین هوازی توانست تاثیر منفی دیابت بر بیان PPAR γ و UCP-1 را جبران نماید. هم‌راستا با این پژوهش، Ziegler و همکاران در پژوهشی نشان دادند که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی باعث افزایش در میزان بیان PGC-1 α و UCP-1 بافت چربی احشایی در موش‌ها می‌شود (۲۱). همچنین پژوهش Khaledi و همکاران نشان داد که تمرین هوازی و مکمل ویتامین D بیان ژن PGC-1 α و UCP1 را در موش‌های دیابتی افزایش داد (۲۲). Ranjbari و همکاران در تحقیقی نشان دادند که مصرف همزمان عصاره گزنه و تمرین شنا باعث کاهش گلوکز خون و همچنین فعال شدن بیان ژن PGC-1 α و UCP-1 می‌شود که در قهوه‌ای شدن بافت چربی نقش دارند (۲۳). فعالیت هوازی باعث کاهش شارژ انرژی درون سلولی و به دنبال آن فعال سازی AMPK و فعال کردن PGC-1 α درون هسته برای تاثیر بر افزایش بیان ژن‌های درگیر در بیویژنر میتوکندری و حتی افزایش PGC-1 α می‌شود. در پژوهش حاضر افزایش احتمالی PGC-1 α به دنبال فعالیت ورزشی هوازی در موش‌های HFD با افزایش بیان UCP-1 همراه بود. در مطالعه Kianmehr و همکاران نیز افزایش بیان UCP-1 به دنبال تمرین روی تردمیل مشاهده شد (۲۴).

در تحقیق حاضر سطوح بیان ژن PPAR γ در گروه تجربی ترکیبی (دیابت-بربرین کلراید-تمرین) در مقایسه با گروه دیابت و گروه دیابت-بربرین کلراید افزایش معنی‌داری را نشان داد. PPAR γ قادر به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب از طریق سرکوب رونویسی ژن NF-kB و همچنین افزایش بیان و انتشار NO است (۲۵). پژوهش‌های کمی در خصوص بررسی تمرین ورزشی بر بیان ژن PPAR γ پرداخته‌اند. با این حال Haczeyni و همکاران در تحقیقی نشان دادند که سطوح PPAR γ در هفته‌های ۱۰ و ۱۴ افزایش معنی‌داری یافته بود (۲۶) که با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا است. به طور کلی نشان داده شده است که تمرینات ورزشی می‌توانند تنظیم کننده پروتئین PPAR γ باشند. در تحقیقی دیگر توسط Turgut و همکاران، نتایج حاکی از افزایش بیان ژن پروتئین PPAR γ در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل بود (۲۷).

Wu و همکاران نشان دادند که مداخله ورزش هوازی متابولیسم لیپید را در موش‌های چاق بهبود بخشید و این مکانیسم ممکن است با تنظیم مسیر سیگنالینگ LncSRA/p38/JNK/PPAR γ مرتبط باشد (۲۸).

فرضیه‌های متعددی برای مکانیزم‌های مولکولی قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید از طریق پروتئین PPAR γ پیشنهاد شده است. به عنوان مثال به دلیل اینکه تمرین ورزشی به عنوان افزایش دهنده عصب رسانی سمپاتیک در بافت چربی زیرپوستی، شناخته می‌شود، افزایش عصب رسانی سمپاتیک می‌تواند به قهوه‌ای شدن بافت چربی زیر پوستی کمک کند. ساز و کار احتمالی سلولی و مولکولی این مسیر به این گونه است که سیستم عصبی سمپاتیک از طریق فعال سازی گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک ترموژنر سازشی را در چربی قهوه‌ای کنترل می‌کند. PPAR γ افزایشدهنده اصلی ژن UCP1 است (۲۹). همچنین PPAR γ به عنوان یک هدف درمانی برای چاقی، چربی بالا و دیابت می‌باشد (۳۰). Zhang و همکاران نشان دادند که فعالیت ورزشی باعث تنظیم افزایشی ژن PPAR γ کبدی در موش‌های چاق می‌شود (۳۱). نشان داده شده که افزایش PPAR γ ناشی از ورزش هوازی طولانی مدت باعث تنظیم بیان CPT-1 و ژن هدف آن MCAD (Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase) شده و به دنبال آن باعث کاهش مقاومت به انسولین از طریق افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود (۳۱). مکانیزم‌هایی که باعث افزایش PPAR γ ناشی از فعالیت ورزشی می‌شود، ناشناخته است. Kawanishi و همکاران در پژوهشی نشان دادند که تمرین ورزشی با کاهش بیان CD36 ماکروفاژهای کبدی باعث تنظیم افزایشی PPAR γ کبدی می‌شود. همچنین بیان شد که تمرینات ورزشی با شدت کم باعث افزایش سطوح سرمی oxLDL شده و به دنبال آن باعث افزایش بیان PPAR γ و LXR α می‌شود (۳۲).

در پژوهش حاضر به نظر می‌رسد بربرین کلراید و تمرین هوازی با اثرات هم‌افزایی که داشتند باعث بهبود بیان فاکتورهای فوق در بافت چربی شده است. مکانیسم‌های احتمالی ضد هاپیرگلاسمی بربرین این است که می‌تواند گلیکولیز را تحریک کرده، گلوکونئوژنر کبدی، آدیپوژنر و عملکرد میتوکندریایی را سرکوب کند و ترشح انسولین را از طریق فعال کردن کیناز آدنوزین ۵ مونوفسفات (AMPK) افزایش دهد (۳۳). در نتیجه احتمالاً از طریق مکانیزم‌های یاد شده بربرین موجب کاهش سطح گلوکز خون خواهد شد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی و بربرین کلراید یکی از راه‌های احتمالی مناسب برای جلوگیری از آسیب‌های ناشی از دیابت می‌باشد. این روش درمانی می‌تواند جایگزین مناسب برای دارو درمانی در مقابله با دیابت و عوارض ناشی از آن باشد. همچنین فعالیت ورزشی هوازی و مصرف بربرین کلراید می‌تواند روش مناسبی برای کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت باشد.

تضاد منافع: هیچ گونه تضاد منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر به جهت حمایت از تحقیق قدردانی می‌گردد.

References

1. Singh R, Chandel S, Dey D, Ghosh A, Roy S, Ravichandiran V, et al. Epigenetic modification and therapeutic targets of diabetes mellitus. *Biosci Rep*. 2020;40(9):BSR20202160.
2. Pardo PS, Boriek AM. SIRT1 Regulation in Ageing and Obesity. *Mech Ageing Dev*. 2020;188:111249.
3. Azzu V, Brand MD. The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends Biochem Sci*. 2010;35(5):298-307.
4. Echtay KS, Roussel D, St-Pierre J, Jekabsons MB, Cadenas S, Stuart JA, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature*. 2002;415(6867):96-9.
5. Brondani LA, Assmann TS, Duarte GC, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(4):215-25.
6. 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;481(7382):463-8.
7. Tatebe NT, Watanabe KS, Zeggar S, Hiramatsu S, Yan M, Katsuyama T, et al. LXR, PPAR γ , and PPAR δ Agonists Are Not Sufficient to Demonstrate Therapeutic Potential against Mouse Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2017;7:128-36.
8. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005;1(6):361-70.
9. Fang X, Wu H, Wei J, Miao R, Zhang Y, Tian J. Research progress on the pharmacological effects of berberine targeting mitochondria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:982145.
10. Xu Y, Yu T, Ma G, Zheng L, Jiang X, Yang F, et al. Berberine modulates deacetylation of PPAR γ to promote adipose tissue remodeling and thermogenesis via AMPK/SIRT1 pathway. *Int J Biol Sci*. 2021;17(12):3173-87.
11. Mahmudzadeh T, Saghebjo M, Seghatol Eslami A, Hedayati M. Effect of aerobic training and pistacia atlantica extract consumption on pancreatic β -cells function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Diabetes Metab*. 2014;13(3):252-62. [In Persian]
12. Woodhead JST, Merry TL. Mitochondrial-derived peptides and exercise. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(12):130011.
13. Nourshahi M, Mir Khalafzadeh F, Khodagholi F, Abuzari N. Effect of eight weeks of continuous and high intensity interval training on UCP1 in visceral and subcutaneous white adipose tissue of obese rats. *J Sport Biosci*. 2021;13(4):427-38. [In Persian]
14. Jafari M. Eroxosome proliferator-activated receptors beta and gamma (PPAR β and PPAR γ) genes expression following exercise trainings and high fat diet in male Wistar rats. *J Pract Stud Biosci Sport*. 2021;9(17):58-67. [In Persian]
15. Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The Effect of Three Months of Resistance Training on TCF7L2 Expression in Pancreas Tissues of Type 2 Diabetic Rats. *Avicenna J Med Biochem*. 2016;4(1):e34014.
16. Mahmoud AM, Abdel-Rahman MM, Bastawy NA, Eissa HM. Modulatory effect of berberine on adipose tissue PPAR γ , adipocytokines and oxidative stress in high fat diet/ streptozotocin-induced diabetic rats. *J Appl Pharm Sci*. 2017;7(4):001-10.

- 17.Seo H, Park CH, Choi S, Kim W, Jeon BD, Ryu S. Effects of voluntary exercise on apoptosis and cortisol after chronic restraint stress in mice. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2016;20(3):16-23.
- 18.Kim JC. The effect of exercise training combined with PPAR γ agonist on skeletal muscle glucose uptake and insulin sensitivity in induced diabetic obese Zucker rats. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2016;20(2):42-50.
- 19.Senese R, Cioffi F, de Matteis R, Petito G, de Lange P, Silvestri E, et al. 3,5 Diiodo-L-Thyronine (T₂) Promotes the Browning of White Adipose Tissue in High-Fat Diet-Induced Overweight Male Rats Housed at Thermoneutrality. *Cells.* 2019;8(3):256.
- 20.Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-37.
- 21.Ziegler AK, Damgaard A, Mackey AL, Schjerling P, Magnusson P, Olesen AT, et al. An anti-inflammatory phenotype in visceral adipose tissue of old lean mice, augmented by exercise. *Sci Rep.* 2019;9(1):12069.
- 22.Khaledi K, Hoseini R, Gharzi A. Effects of aerobic training and vitamin D supplementation on glycemic indices and adipose tissue gene expression in type 2 diabetic rats. *Sci Rep.* 2023;13(1):10218.
- 23.Ranjbari A, Mohamadzadeh Salamat K, Akbarzadeh S, Khamisipour G, Naeimi B. The Effect of 4 Weeks Aerobic Swimming Training and Aqueous Urtica Dioica Extract on PGC-1 α and UCP-1 Gene Expression and Serum Concentrations of Irisin and FGF21 in Diabetic Rats. *J Sport Biosci.* 2022;14(4):67-80. [In Persian]
- 24.Kianmehr P, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Synergic effects of exercise training and octopamine on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator -1 α and uncoupling protein 1 mRNA in heart tissue of rat treated with deep frying oil. *Biochem Biophys Rep.* 2020;22:100735.
- 25.Meng T, Qin W, Liu B. SIRT1 Antagonizes Oxidative Stress in Diabetic Vascular Complication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:568861.
- 26.Haczeyni F, Barn V, Mridha AR, Yeh MM, Estevez E, Febbraio MA, et al. Exercise improves adipose function and inflammation and ameliorates fatty liver disease in obese diabetic mice. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(9):1845-55.
- 27.Turgut M, Cinar V, Pala R, Tuzcu M, Orhan C, Telceken H, et al. Biotin and chromium histidinate improve glucose metabolism and proteins expression levels of IRS-1, PPAR- γ , and NF- κ B in exercise-trained rats. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):45.
- 28.Wu B, Ding J, Chen A, Song Y, Xu C, Tian F, et al. Aerobic exercise improves adipogenesis in diet-induced obese mice via the lncSRA/p38/JNK/PPAR γ pathway. *Nutr Res.* 2022;105:20-32.
- 29.Inagaki T, Sakai J, Kajimura S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(8):480-95.
- 30.Wang S, Dougherty EJ, Danner RL. PPAR γ signaling and emerging opportunities for improved therapeutics. *Pharmacol Res.* 2016;111:76-85.
- 31.Zhang HN, Dai Y, Zhang CH, Omondi AM, Ghosh A, Khanra I, et al. Sirtuins family as a target in endothelial cell dysfunction: implications for vascular ageing. *Biogerontology.* 2020;21(5):495-516.
- 32.Kawanishi N, Mizokami T, Yada K, Suzuki K. Exercise training suppresses scavenger receptor CD36 expression in kupffer cells of nonalcoholic steatohepatitis model mice. *Physiol Rep.* 2018;6(23):e13902.
- 33.Mehrzadi S, Fatemi I, Esmaeilzadeh M, Ghaznavi H, Kalantar H, Goudarzi M. Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:233-9.