Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.42; No.2; 2018

Effect of a Four-Week Endurance Training program on Serum Concentrations and Pancreas Tissue of Diabetic Rats

Hamid Reza Sadeghipour[1,2], Samad Akbarzadeh[*,4], Mohsen Salesi[3], Parviz Farzadinia[5]

1. Department of Exercise Metabolism and Biochemistry, Shiraz University, Shiraz, Iran
2. Department of Physical Education, Persian Gulf University, Bushehr, Iran
3. Department of exercise physiology, Faculty of Psychology and Education, Shiraz University, Shiraz, Iran
4. Department of Biochemistry, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, Iran
5. Department of Anatomy, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, Iran

(Received: 2017/08/16 Accept: 2017/11/6)

Abstract

Backgroundm: *Betatrophin is known as a new therapeutic target of pancreases tissue. The aim of the present study was to investigate the effect of endurance training program on betatrophin serum concentrations and pathological changes of pancreas tissue in diabetic rats.*

Materials and Methods: *In the present experimental study, male wistar rats (N=24) were divided into three groups of healthy control, diabetic control, and endurance training. After induction of diabetes, the training group performed four weeks of endurance training and betatrophin concentrations were assessed using ELIZA. Also, the pancreatic tissue was evaluated using histological methods. Data were analyzed using one way ANOVA.*

Results: *The results showed that betatrophin serum concentration significantly decreased in diabetic control group ($P \leq 0.05$), but no significant increase was observed in the training group ($P \geq 0.05$). Compared with diabetic control groups, endurance training did not make any significant changes in insulin resistance and beta cell function ($P \geq 0.05$). In endurance training group, the means of number and size of pancreatic islets and the number of β-cell were higher than those of diabetic control group.*

Conclusion: *Although endurance training did not significantly increase the betatrophin levels, it had a positive effect on the pancreatic tissue in diabetic rats.*

Keywords: *Betatrophin; Endurance Training; Beta Cells*

** Corresponding author: Samad Akbarzadeh*
E-mail: smdakbarzadeh@yahoo.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-25]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۲، ۱۳۹۷، صفحات ۸۶ تا ۹۲

بررسی تاثیر ۴ هفته تمرین استقامتی بر تغییرهای سطوح سرمی بتاتروفین و بافت پانکراس رت‌های دیابتی

حمید رضا صادقی پور[۱،۲]، صمد اکبرزاده[۳،*]، محسن ثالثی[۴]، پرویز فرزادی نیا[۵]

۱- دانشجوی دکترا بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
۲- گروه تربیت بدنی، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران
۳- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
۵- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۵/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۶/۸/۱۵

چکیده:

سابقه و هدف: از هورمون بتاتروفین به عنوان یک هدف درمانی جدید در بهبود عملکرد بافت پانکراس بیماران دیابتی نام برده می‌شود. در تحقیق حاضر سطوح بتاتروفین و تغییرهای پاتولوژیکی بافت پانکراس در رت‌های دیابتی به دنبال چهارهفته تمرین استقامتی ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به روش تجربی انجام شد. تعداد ۲۴ سر موش نژاد ویستار به طور تصادفی در سه گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی تمرین استقامتیتقسیم شدند. پس از القای دیابت با استرپتوزوتوسین، گروه تمرینی چهار هفته روی تردمیل جوندگان به ورزش استقامتی پرداخته و غلظت سرمی بتاتروفین با استفاده از روش الایزا و بافت پانکراس به صورت کمی و کیفی بررسی شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه بررسی شد.

یافته‌ها: غلظت سرمی بتاتروفین در گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری کاهش یافت($P=۰/۰۰۵$). سطوح بتاتروفین گروه تمرین استقامتی افزایش معناداری نداشت($P=۰/۴۷$). تمرین استقامتی تغییر معناداری در مقاومت به انسولین و عملکرد سلول‌های بتا ایجاد نکرد($P\geq۰/۰۵$). در گروه تمرین استقامتی میانگین تعداد و اندازه جزایر لانگرهانس و تعداد سلول‌های بتا بالاتر از گروه کنترل دیابتی بود و میزان آسیب‌های بافتی کمتر بود.

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی هرچند نتوانست افزایش معناداری در سطوح بتاتروفین ایجاد کند، بااین‌حال تاثیر مثبتی بر بافت پانکراس نمونه‌های دیابتی داشت.

واژگان کلیدی: بتاتروفین، تمرین استقامتی، سلول‌های بتا

مقدمه:

دیابت ملیتوس از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن متابولیکی است که میزان شیوع سالانه آن در هرسال افزایش می‌یابد. بر اساس اطلاعات منتشر شده سازمان جهانی دیابت، شیوع دیابت در جهان در سال ۲۰۱۱، بیش از ۳۶۶ میلیون بوده و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۳۰ به بیش از ۵۵۲ میلیون نفر برسد(۱). در ایران نیز این بیماری از میزان شیوع بالایی برخوردار بوده به‌گونه‌ای که برخی از شهرها از جمله یزد و بوشهر جزو مناطق با شیوع بالای دیابت در جهان به شمار می‌روند(۲). مهم‌ترین اختلال‌های متابولیکی مؤثر در دیابت نوع ۲ شامل اختلال در عملکرد سلول‌های بتا، مقاومت به انسولین و کاهش سلول‌های بتا(۳)، و در دیابت نوع ۱ آسیب‌های خود ایمنی به سلول‌های بتا و عملکرد ناقص سلول‌های بتاست(۴)، بنابراین مشکل شایع در هردو نوع دیابت، تعداد ناکافی سلول‌های بتا و عملکرد ناقص این بخش از پانکراس است. مکانیسم-های این اختلال‌ها هنوز به‌خوبی شناخته‌نشده و درمان‌های فارماکولوژیکی مورد هدف سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین هنوز به نتیجه ثابتی نرسیده است. سلول‌های بتا سنسورهای گلوکز خون بوده و میزان انسولین مورد نیاز را برای تنظیم سطوح آن ترشح می‌کنند. در شرایط دیابت، بعد از جبران اولیه، عملکرد و توده سلول‌های بتا کاهش می‌یابد و بیماری در شرایط بدتری قرار می‌گیرد. عواملی که در پاسخ به مقاومت به انسولین به افزایش توسعه سلول‌های بتا منجر می‌شود، هنوز به طور کامل شناخته

نویسنده مسئول: صمد اکبرزاده
پست الکترونیک: *smdakbarzadeh@yahoo.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-25]

نشده است(۵). درمانی که بتواند انسولین تولیدی از سلول‌های بتا را با حالت طبیعی بازگرداند می‌تواند برای هر دو نوع دیابت نوع ۱ و ۲ مفید باشد و بر همین اساس به نظر می‌رسد توده و عملکرد سلول‌های بتا کلید درمانی اصلی در دیابت باشد(۶). تکثیر سلول‌های بتا در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی در پستانداران بزرگسال بسیار کم و کمتر از یک درصد است(۷)، اما در تغییر شرایط متابولیکی مانند زمان بارداری، تغذیه منجر به مقاومت به انسولین و حذف آزمایشگاهی سلول‌های بتا، ظرفیت تکثیر سلول‌های بتا حداقل در موش‌ها نشان داده شده است(۸).

به تازگی عنوان می‌شود که بهترین درمان برای دیابت نوع ۱ و ۲ جایگزین کردن و یا بازتولید سلول‌های بتا پانکراس است(۹). به تازگی هورمون بتاتروفین که از آن با عناوین لیپازین و آنژیوپوئیتین شبه پروتئین-۸ (ANGPTL8) نیز یاد می‌شود، نشان داده‌شده است در موش‌های دارای مقاومت به انسولین به‌طور معناداری موجب تکثیر سلول‌های بتا، افزایش حجم سلول‌های بتا و بهبود تحمل گلوکز می‌شود. نشان داده شده است که بتاتروفین که یک هورمون ۲۲-kDa و درواقع یک آدیپوکین/هپاتوکین است، مقاومت به انسولین را به‌عنوان یک وضعیت متابولیکی منفی از طریق تکثر سلول‌های بتا محدود می‌کند و بیش‌بیانی بتاتروفین کبدی موش‌ها با افزایش ۱۷ برابری سلول‌های بتا در مقایسه با گروه کنترل همراه همراه بوده است(۱۰). هرچند در تحقیق‌های بعدی مهار ژنی بتاتروفین(۱۱) و بیش بیانی بتاتروفین(۱۲) تأثیری را در افزایش توده سلول‌های بتا نشان نداد، به‌نظر می‌رسد این موضوع به تحقیق‌های بیشتری نیاز دارد. از طرفی گزارش‌های مربوط به تغییر سطوح سرمی بتاتروفین در شرایط بالینی دیابت متفاوت است به گونه‌ای که در برخی تحقیق‌ها افزایش سطوح بتاتروفین(۱۳)، در برخی کاهش سطوح آن(۱۴) و در برخی عدم تغییرهای آن را گزارش داده‌اند(۱۵).

به‌هرحال پاتوفیزیولوژی و متابولیسم بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی هنوز به‌خوبی شناخته‌نشده است و دستیابی به یک دیدگاه علمی دقیق در این زمینه به مطالعه های بیشتر و شاید ارزیابی عوامل موثر دیگر نیازمند است. امروزه از ورزش و فعالیت بدنی به‌عنوان یکی از متغیرهای تأثیرگذار در درمان بسیاری از بیماری‌های متابولیکی نام برده می‌شود(۱۶)، به‌گونه‌ای که افزایش سلول‌های بتا در رت‌های دیابتی به دنبال تمرین‌های شنا(۱۷)، و افزایش اندازه جزایر لانگرهانس به دنبال تمرین‌های استقامتی(۱۶) و تمرین‌های هوازی با شدت کم در موش‌های صحرایی دیابتی(۱۸) نشان داده شده است. با توجه به تاثیر تمرین‌های بدنی بر بافت پانکراس، فرضیه ما در این تحقیق این است که تمرین استقامتی در بیماران دیابتی می‌تواند از طریق تغییرهای هورمون بتاتروفین تاثیر مثبت بر بافت پانکراس داشته باشد. هدف این پژوهش ارزیابی تأثیر یک دوره فعالیت استقامتی بر غلظت سرمی بتاتروفین و تغییرهای پاتولوژیکی بافت پانکراس در رت‌های دیابتی بود.

مواد و روش‌ها:

تحقیق حاضر از نوع تجربی بود که در آن تأثیر ۴ هفته تمرین استقامتی بر غلظت سرمی بتاتروفین و تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت پانکراس رت‌های دیابتی ارزیابی شد. برای این منظور ۲۴ سر موش صحرائی نر ۲ ماهه از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۷۳/۷±۴۵ گرم در آزمایشگاه و مطابق با خطمشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورداستفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی و در شرایط چرخه خواب و بیداری (به‌صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ تا ۶۰ درصد و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگه‌داری شدند (تعداد ۲ سر موش در هر قفس). پس از دو هفته سازگاری با شرایط محیطی موش‌ها به‌صورت تصادفی و به‌طور مساوی در سه گروه (هر گروه ۸ سر موش) شامل گروه کنترل دیابتی، گروه کنترل سالم و گروه تمرین استقامتی قرار داده شدند.

القای دیابت: القای دیابت در گروه کنترل دیابتی و گروه تمرین، با تزریق درون صفاقی استروپتوزوتوسین (STZ, Enzo, USA) حل‌شده در محلول بافر سیترات ۰/۱ مولار (به میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) انجام شد. پنج روز پس از تزریق با جمع‌آوری نمونه‌های خونی از ناحیه دم؛ غلظت گلوکز با استفاده از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز ارزیابی و غلظت‌های بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان نمونه‌های دیابتی در نظر گرفته شدند(۱۹).

برنامه تمرین استقامتی: گروه تمرین استقامتی به مدت ۴ هفته، پنج روز در هفته و در ساعت ۳ تا ۵ عصر روی تردمیل جوندگان به تمرین پرداختند. این برنامه برگرفته از تحقیق Chang و همکاران (۲۰۰۹) و نیکویی و همکاران(۲۰۱۳) بود (۲۰، ۲۱) بوده که پس از تعدیل در ابتدای تحقیق در یک مطالعه پایلوت روی ۴ سر موش استفاده شد (جدول زیر).

جدول ۱. برنامه استقامتی مورداستفاده

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

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی: ۴۸ ساعت پس از اتمام دوره تمرینی (و باهدف از بین بردن اثر حاد تمرین) و به دنبال یک‌شب ناشتایی، نمونه‌های خونی جمع‌آوری شد. برای این منظور موش‌ها با ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند و نمونه خونی از قلب آن‌ها گرفته شد و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ و سرم آن جدا و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. غلظت‌های سرمی بتاتروفین و انسولین به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تجاری Cryštal Day (Bioassay Technology Laboratory) و به ترتیب با حساسیت ۰/۰۹۷ ng/ml و mIU/L ۰/۰۵ طبق دستورالعمل مربوط به هریک از کیت‌ها تعیین شد. غلظت‌های سرمی گلوکز با استفاده از کیت پارس آزمون و به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز ارزیابی شد.

بررسی بافت‌شناسی: پس از بیهوشی نمونه‌ها، بافت پانکراس خارج و پس از شست‌وشو با سرم فیزیولوژی تمیز و در محلول فیکساتیور فرمالین ۱۰درصد قرار داده شدند. سپس مراحل تهیه بافتی انجام و برش‌هایی به ضخامت ۳ تا ۵ میکرون تهیه شد. برای بررسی نمونه‌ها از روش رنگ‌آمیزی ائوزین- هماتوکسیلین استفاده شد. در هرگروه جزایر مورد مشاهده توسط میکروسکوپ نوری بررسی و سلول‌های بتا که در مرکز جزایر قرار داشتند به دقت شمارش و میانگین تعداد آن‌ها در هرگروه محاسبه شد. اندازه جزایر نیز با استفاده از نرم‌افزار image tool (ورژن ۳) در هر گروه محاسبه و میانگین هر گروه لحاظ شد(۲۲،۲۳). (از هر نمونه تعداد ۲ لام تهیه و ارزیابی‌های مربوطه انجام شد).

مقاومت انسولین و عملکرد سلول‌های بتا: شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس (HOMA.B) و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA.IR) با استفاده از غلظت‌های سرمی انسولین و گلوکز هریک از نمونه‌ها و با استفاده از فرمول‌های زیر محاسبه شد(۲۴).

$$HOMA.B = Insulin\ (\mu IU/ml) \times 20 / FBS\ (mmol/ml) - 3.5$$

$$HOMA.IR = Insulin\ (\mu IU/ml) \times FBS\ (mmol/ml) / 22.5$$

آنالیز آماری: برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آمار استنباطی تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون توکی و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح آلفای کوچک‌تر از ۵ درصد به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

در شروع پژوهش تفاوت معناداری بین وزن گروه‌های موردمطالعه وجود نداشت(P=0/10). پس از القای دیابت کاهش معناداری در وزن هر دو گروه کنترل دیابتی و تمرین استقامتی ایجاد شد(P=0/001). در پایان برنامه تمرینی نیز گروه کنترل دیابتی وزن پایین‌تری نسبت به گروه کنترل سالم داشتند(P=0/000) اما کاهش وزن گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی معنادار نبود(P=0/42). در پایان برنامه تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه کنترل دیابتی به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل سالم و در گروه تمرین استقامتی به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل دیابتی بود (P≤0/05). غلظت سرمی انسولین تغییرهای

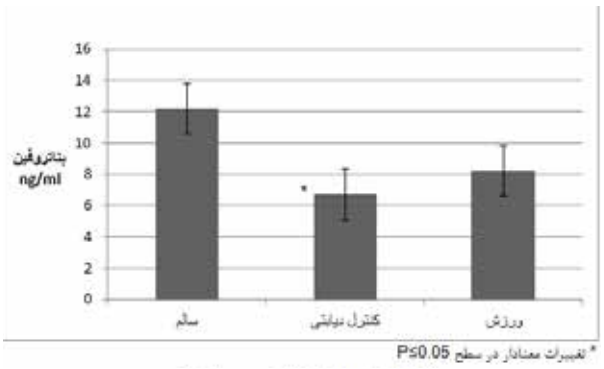
[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-25]

معناداری را در بین گروه‌های تحقیق نشان نداد(P=0/09) . با وجود افزایش مقاومت انسولین در گروه کنترل دیابتی(P=0/03)، تغییر معناداری در مقاومت به انسولین گروه تمرین استقامتی به دنبال ۴ هفته تمرین استقامتی مشاهده نشد(P=0/16) . تفاوت معناداری در شاخص عملکرد سلول‌های بتای پانکراس گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده نشد(P=0/08) (جدول ۲).

جدول ۲. تغییرهای پروفایل قندی گروه‌های تحقیق

متغیر / گروه‌ها	گلوکز (mg/dl)	انسولین (mU/l)	مقاومت به انسولین	عملکرد سلول‌های بتا
کنترل سالم	۱۵۱/۵۰±۱۲/۶۶	۴/۵۴±۱/۵۶	۱/۷۲±۰/۶۹	۱۸/۳۷±۴/۸۹
کنترل دیابتی	۳۹۱/۶۰±۲۴/۰۷	۵/۲۸±۱/۵۲	۵/۲۱±۲/۵۰	۷/۵۹±۵/۸۲
تمرین استقامتی	۱۸۶/۶۷±۸۷/۲۷	۶/۶۲±۱/۲۷	۳/۰۵±۱/۵۵	۱۵/۹۵±۶/۲۱

نتایج نشان داد که غلظت سرمی بتاتروفین در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معناداری کاهش یافت (P=0/005) بااین‌حال ۴ هفته تمرین استقامتی نتوانست تغییر معناداری را در غلظت سرمی بتاتروفین ایجاد کند(P=0/47) (شکل ۲). همچنین در این تحقیق بین غلظت سرمی بتاتروفین و مقاومت به انسولین ارتباط منفی و غیرمعنادار(P=0/31) (r=0/27-) و بین غلظت سرمی بتاتروفین و عملکرد سلول‌های بتا ارتباط مثبت و معناداری مشاهده شد P=0/03 ,r=0/56.



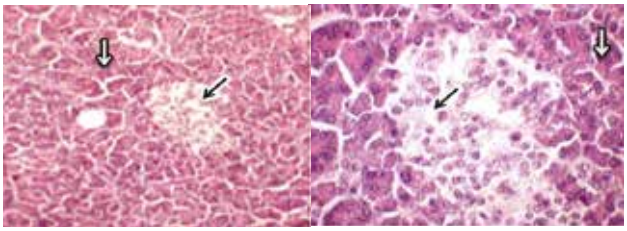
* تغییرات معنادار در سطح P≤0.05

شکل ۱. تغییرهای غلظت سرمی بتاتروفین

جدول ۲ و شکل‌های ۲تا۴، تغییرهای بافت پانکراس در گروه‌های موردمطالعه را نشان می‌دهند. گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه سالم، به‌طور معناداری دارای تعداد جزایر، اندازه جزایر و تعداد سلول‌های بتا کمتری بود(P≤0/05) بااین‌حال در گروه ورزش استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، پارامترهای موردبررسی به‌طور معناداری بهتر بود(P≤0/05).

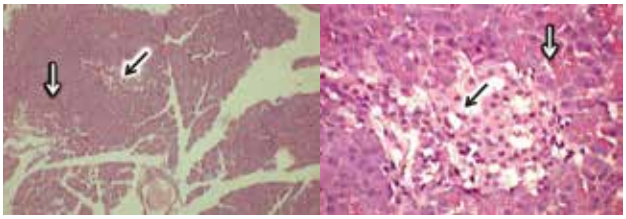
جدول ۲. میانگین تغییرهای پارامترهای بافت پانکراس

متغیر / گروه	تعداد جزایر	اندازه جزایر (μ^2)	تعداد سلول‌های بتا
سالم	۹±۱/۸	۸۵/۷±۷/۲	۱۲/۵±۱/۷
کنترل دیابتی	۴/۲۵±۱/۵	۸/۲۵±۲/۶	۱/۷۵±۰/۹
تمرین استقامتی	۷/۷۵±۲/۳	۵۵/۲±۷/۸	۸۵/۷±۱/۲



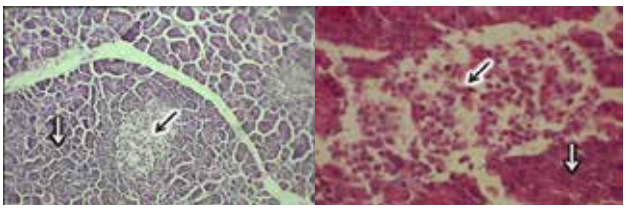
شکل۲) فتومیگراف نوری بافت پانکراس گروه کنترل سالم

تمام بافت‌های موجود در این مقطع به طورکامل نرمال بوده و هیچ ساختمان غیر طبیعی خاصی دیده نمی‌شود. آسینوس‌های برونریز (پیکان سفید) و جزایر لانگرهانس(پیکان سیاه) طبیعی و دارای هسته یوکروماتیک و سیتوپلاسم فعال وبه طور کامل منظم هستند. (تصویر سمت چپ بزرگنمایی × ۱۰۰ و تصویر سمت راست بزرگنمایی × ۴۰۰).



شکل ۳) فتومیگراف نوری بافت پانکراس گروه کنترل دیابتی

نظم بافتی به شدت به هم‌خورده به طوری که محدوده سلول‌ها نامشخص و نانظم هستند و همچنین هسته سلول‌ها به شدت هتروکروماتیک و کوچک است. پرخونی و التهاب در بینابین بخش برون‌ریز و در بین اسینوس‌ها چشمگیر است و نیز در بعضی مقاطع تغییرهای بافتی به‌صورت تبدیل سلول‌ها به بافت پیوندی در آن‌ها دیده می‌شود(تصویر سمت چپ بزرگنمایی × ۱۰۰ و تصویر سمت راست بزرگنمایی × ۴۰۰).



شکل۴) فتومیگراف نوری بافت پانکراس گروه ورزش

تا حدودی نظم بافتی اسینوسهای برونریز (پیکان سفید) و جزایر لانگرهانس(پیکان سیاه) بهتر شده ولی هنوز آسیب‌هایی در هر دو بخش درون‌ریز و برون‌ریز دیده می‌شود (تصویر سمت چپ بزرگنمایی × ۱۰۰ و تصویر سمت راست بزرگنمایی × ۴۰۰).

بحث:

نتایج این تحقیق نشان داد بتاتروفین در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معناداری کاهش یافت. در تحقیق‌هایی که به تازگی روی این هورمون در نمونه‌های دیابتی انجام‌شده است، نتایج متناقضی گزارش شده است به گونه‌ای که همسو با تحقیق حاضر، Gokulakrishnan و همکاران (۲۰۱۵) کاهش معناداری در سطوح بتاتروفین نمونه‌های دیابتی گزارش دادند(۲۵) اما Abu-Farha و همکاران (۲۰۱۵) و Fu و همکاران (۲۰۱۴) افزایش سطوح بتاتروفین را در نمونه‌های دیابتی گزارش دادند(۲۶، ۲۷). در تحقیق Gomez-Ambrosi همکاران(۲۰۱۴) سطوح بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی به میزان ۷۰درصد کمتر از نمونه‌های سالم گزارش شد(۱۴). بااین‌حال Fenzl و همکاران(۲۰۱۴) تفاوت معناداری را در سطوح بتاتروفین نمونه‌های دیابتی و غیردیابتی مشاهده نکردند(۱۵). به تازگی نیز قاسمی و همکاران افزایش سطوح بتاتروفین را در نمونه‌های ایرانی مبتلا به دیابت مشاهده کردند(۲۸).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-25]

مطالعات نشان می‌دهد شاخص توده بدنی یکی از عوامل تاثیرگذار در غلظت بتاتروفین است به گونه‌ای که بتاتروفین در نمونه‌های چاق افزایش یافته و در مقابل، کاهش وزن به کاهش بتاتروفین منجر می‌شود (۳۰) و حتی نمونه‌های لاغر دیابتی نیز سطوح پایین‌تری از دیابت نشان داده‌اند(۱۴،۳۰). در این تحقیق نیز گروه کنترل دیابتی که در مقایسه با گروه کنترل سالم به دنبال القای دیابت دارای وزن پایین‌تری بودند، سطوح پایین تری از بتاتروفین داشتند. بااین‌حال در نمونه‌های انسانی این گزارش‌ها متناقض بوده به گونه‌ای که Fu و همکاران(۲۰۱۴) افزایش بتاتروفین درحالی‌که Gomez-Ambrosi و همکاران(۲۰۱۴) کاهش سطوح آن را در نمونه‌های انسانی چاق گزارش دادند(۱۴، ۲۷). به‌هرحال افزایش سطوح بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی تحقیق‌های قبلی می‌تواند بیان کننده وجود مقاومت بتاتروفین باشد که در تحقیق‌های بعدی باید این فرضیه بیشتر بررسی شود.

همچنین گزارش‌شده است طول دوره دیابت نیز ازجمله عوامل تاثیرگذار بر سطوح بتاتروفین است به گونه‌ای که در دیابت نوع ۱، باگذشت زمان سطوح بتاتروفین افزایش می‌یابد موضوعی که هم‌زمان با کمتر شدن انسولین و تخریب بیشتر سلول‌های بتاست(۱۴، ۹). درواقع سطوح بتاتروفین با مقاومت به انسولین تنظیم می‌شود(۱۰) و در این تحقیق همسو با تحقیق Gomez-Ambrosi (۲۰۱۴) (۱۴) نمونه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم دارای مقاومت انسولین بالاتر و درنتیجه، دارای سطوح بتاتروفین سرمی پایین‌تری بودند. بااین‌حال با وجود ارتباط منفی بین سطوح بتاتروفین و مقاومت به انسولین در این تحقیق، این ارتباط معنادار نبود. تأثیر مثبت بتاتروفین در عملکرد سلول‌های بتا نیز از جمله موضوع‌های قابل‌توجه است و در این تحقیق ارتباط مثبت و معناداری بین بتاتروفین و عملکرد سلول‌های بتا وجود داشت. با این‌حال در این تحقیق گروه کنترل دیابتی که دارای سطوح بتاتروفین کمتری بود، شاخص عملکرد سلول‌های بتا بالاتری در مقایسه با گروه کنترل سالم داشتند که دلیل این موضوع را می‌توان به تخریب سلول‌های بتا به دنبال تزریق استرپتوزوتوسین نسبت داد زیرا کاهش در عملکرد سلول‌های بتا در نمونه‌هایی که تازه به دیابت مبتلا شده‌اند، سریع‌تر اتفاق می‌افتد(۱۳).

در پژوهش حاضر غلظت سرمی بتاتروفین در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی تغییر معناداری نداشت. به علت محدود بودن بررسی‌های مرتبط با فعالیت بدنی و بتاتروفین و عدم دسترسی به تحقیق مشابه روی نمونه‌های دیابتی امکان مقایسه وجود نداشت. بااین‌حال در تحقیق Abu-Farha و همکاران(۲۰۱۶) به دنبال تمرین و فعالیت بدنی در نمونه‌های چاق، سطوح بتاتروفین کاهش پیدا کرد(۲۹). در تحقیقی که به تازگی خسروی و همکاران (۱۳۹۵) انجام دادند، افزایش سطوح بتاتروفین را به دنبال فعالیت تمرینی حاد کوتاه‌مدت در مردان سالم تمرین کرده گزارش دادند که بیشترین میزان این افزایش در فاصله ۱۵ دقیقه بعد از تمرین بود(۳۰). یافته‌های تحقیقی نشان می‌دهد که سطوح بتاتروفین می‌تواند تحت تاثیر سطوح انسولین و میزان مقاومت به انسولین تعیین شود.

به عبارتی، سطوح بتاتروفین تحت تاثیر سطوح نسبی انسولین بوده وانسولین می‌تواند با فعال کردن مسیر PI3K/Akt ترشح بتاتروفین را تحریک کند و در این حالت مقاومت انسولین یک عامل بازدارنده در این مسیر است(۳۱). بنابراین مقاومت انسولین گروه تمرین تحقیق حاضر که کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل سالم نداشت، ممکن است با مهار یا کاهش فعالیت مسیر PI3K/Akt عامل عدم معنادار بودن افزایش سطوح بتاتروفین گروه تمرین باشد. یافته‌ها نشان می‌دهد که ژن بتاتروفین در بافت کبد و بافت چربی بیان می‌شود؛ بنابراین توزیع بافت چربی می‌تواند نقش مهمی در بیان و میزان این پروتئین داشته باشد(۳۲). Li و همکاران (۲۰۱۶) هم عنوان می‌کنند که بیان بتاتروفین در نمونه‌های دیابتی نوع ۱ و ۲ لاغر کاهش می‌یابد(۳۳). ازآن‌جا که در این تحقیق وزن گروه تمرینی در پایان تحقیق پایین‌تر از گروه کنترل دیابتی بود، شاید یکی از دلایل معنادار نبودن سطوح بتاتروفین در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی همین موضوع باشد. شدت و مدت دوره برنامه تمرینی نیز می‌تواند یکی از عوامل احتمالی معنادار نبودن تأثیر تمرین بر سطوح بتاتروفین باشد. چانگ و همکاران (۲۱۰۳) عنوان می‌کنند که گزارش‌های متفاوت از تغییرهای سطوح بتاتروفین درنمونه‌های دیابتی می‌تواند نشان‌دهنده گونه‌های مختلف کیت بتاتروفین باشد. آن‌ها عنوان می‌کنند که به علت تفاوت در کیت‌های تولیدی باوجود دقت و اعتبار آن‌ها می‌تواند نتایج متفاوتی را به دلیل تنظیم پروتئولتیک بتاتروفین ایجاد کند(۳۴).

برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بتاتروفین به افزایش سلول‌های بتا و بهبود علمکرد آن‌ها منجر می‌شود(۳۵). در این تحقیق هرچند افزایش سطوح بتاتروفین در گروه تمرین استقامتی معنادار نبود، اما تعداد سلول‌های بتا در این گروه افزایش معناداری داشت و به نظر می‌رسد برنامه تمرین استقامتی بتواند تأثیر مثبتی در تکثیر سلول‌های بتا و وضعیت دیابت داشته باشد اما این‌که این افزایش ناشی از بتاتروفین باشد به تحقیق‌های بیشتری نیاز دارد چراکه نقش= بتاتروفین در تکثیر سلول‌های بتا در تحقیق Gusarova و همکاران(۲۰۱۴) که افزایش تکثیر سلول‌های بتا در موش‌های فاقد بتاتروفین را نشان دادند به چالش کشیده شد(۱۲).

یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین، سلول‌های بتا را به شیوه هایپرپلازی و کاهش مرگ سلولی افزایش می‌دهد(۳۶). بر همین اساس شاید تمرین استقامتی استفاده شده در این تحقیق مستقل از اثر بتاتروفین توانسته باشد تعداد سلول‌های بتا را افزایش دهد. در پژوهش حاضر وضعیت جزایر در گروه تمرین استقامتی ازنظر کمی و کیفی بهتر از گروه کنترل دیابتی بود به گونه‌ای که نه تنها تعداد و مساحت جزایر بالاتر بود بلکه نظم بافتی جزایر و آسینوس‌های برون ریز نیز وضعیت مطلوب‌تری داشت. این تغییرها همراه با کاهش سطوح گلوکز خون نمونه‌های این گروه بود، هرچند سطوح انسولین این گروه تغییر معناداری نداشت که این موضوع می‌تواند به دلیل اندازه‌گیری سطوح سرمی انسولین در حالت ناشتا و در زمانی که سطوح انسولین در سطح پایینی قرار دارد،باشد.

در تحقیق Traisaeng و همکاران(۲۰۱۴) بدون ارزیابی سطوح بتاتروفین نمونه‌ها، ۶ هفته تمرین استقامتی به افزایش معنادار قطر جزایر رت های دیابتی منجر شد(۱۶). با این‌حال Rawal و همکاران(۲۰۱۳) تغییری در تعداد و اندازه جزایر به‌دنبال تمرین استقامتی مشاهده نکردند(۳۷). به‌هرحال با توجه کاهش گلوکز خون و بهبود وضعیت پانکراس در گروه تمرین استقامتی تحقیق حاضر، آثار مثبت تمرین بر وضعیت نمونه‌های دیابتی تایید می‌شود اما با توجه به غیر معنادار بودن افزایش سطوح بتاتروفین در گروه تمرین استقامتی، اظهار نظر دقیق درباره تأثیر تمرین بر بافت پانکراس از طریق هورمون بتاتروفین را مشکل می‌سازد. ارزیابی این موضوع با استفاده از برنامه تمرینی با شدت و مدت‌زمان بیشتر در تحقیق‌های بعدی توصیه می‌شود. تحقیق‌ها نشان می‌دهد که افزایش بتاتروفین در موش‌ها از چندین مسیر می‌تواند به افزایش رونوشت سلول‌های بتا و بهبود عملکرد سلول‌های بتا منجر شود. محققان عنوان می‌کنند که این اثر در نتیجه تغییر بیان تنظیم‌کننده‌های چندین چرخه سلولی شامل سایکین‌ها، کیناز وابسته با سایکلین، عامل رونویسی E2F و چندین مهارکننده چرخه سلولی است(۳۸) و بر همین اساس توصیه می‌شود در تحقیق‌های آینده آثار تمرین بر بتاتروفین همراه با بررسی این مسیرها مورد توجه قرار گیرد. همچنین مطالعه‌ها نشان می‌دهد هورمون اینکرتین پپتید شبه گلوکاگون نوع یک (GLP-1) به‌عنوان یک محرک قوی در رشد جزایر لانگرهانس است. با اتصال GLP-1 به رسپتورهای خود، سیگنالینگ PKC، PKB/AKT و Erk1/2 و به دنبال آن آنزیم p38MAPK و PKC فعال شده که هردو در تکثیر سلول‌های بتا و افزایش اندازه جزایر نقش دارند(۳۹). در تحقیقی که رمضانی‌راد و همکاران (۱۳۹۶) انجام دادند، افزایش بیان رسپتورهای GLP-1 را در رت‌های دیابتی نوع ۲ به دنبال ۱۲ هفته تمرین هوازی گزارش دادند(۴۰).

بنابراین افزایش اندازه جزایر را در تحقیق حاضر می‌توان به افزایش احتمالی بیان رسپتورهای GLP-1 ناشی از تمرین نسبت داد که این موضوع همراه با ارتباط بیان این رسپتورها با میزان بیان هورمون بتاتروفین می‌تواند در تحقیق‌های بعدی بیشتر ارزیابی شود.

درمجموع نتایج این تحقیق نشان داد که در نمونه‌های دیابتی، غلظت سرمی بتاتروفین کاهش می‌یابد. چهار هفته تمرین استقامتی موجب افزایش غلظت سرمی بتاتروفین شد اما این تغییر معنادار نبود، با این‌حال چهار هفته تمرین استقامتی موجب بهبود وضعیت هیستوپاتولوژیکی بافت پانکراس شد. بین غلظت سرمی بتاتروفین و عملکرد سلول‌های بتا ارتباط معناداری مشاهده شد. به نظر می‌رسد بر اساس یافته‌های این تحقیق، تمرین استقامتی می‌تواند از طریق تغییرهای

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-25]

هیستوپاتولوژیکی بافت پانکراس نقش قابل‌توجهی در وضعیت دیابت داشته باشد اما ارتباط این موضوع با تغییرهای هورمون بتاتروفین هنوز مبهم است. انجام تحقیق‌های بیشتر و استفاده از برنامه تمرینی با شدت و مدت متفاوت در کنار مداخله‌های درمانی دیگر می‌تواند به روشن شدن ابهامات موجود کمک کند.

تشکر و قدردانی:
این پروژه در زمستان ۱۳۹۵ و در آزمایشگاه و حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شد. از تمامی کارشناسان و مسئولان این مرکز. تشکر و سپاسگزاری به عمل می‌آید.

منـابع:

1. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012;19: 9396.

2. Harati H, Hadaegh F, Saadat, N, Azizi F. Population-based incidence of Type 2 diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. BMC Public Health 2009; 16 (9):186.

3. Teodoro JS, Gomes AP, Varela AT, Duarte FV, Rolo AP, Palmeira CM. Uncovering the beginning of diabetes: the cellular redox status and oxidative stress as starting players in hyperglycemic damage. Mol Cell Biochem 2013; 376: 103110.

4. Kabelitz D, Geissler EK, Soria B, Schroeder IS, Fändrich F and Chatenoud L. Toward cellbased therapy of type I diabetes. Trends Immunol 2008; 29: 6874,

5. Henquin, J.C., and Rahier, J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes. Diabetologia 2011; 54, 1720–1725.

6. BonnerWeir S, Weir GC. New sources of pancreatic betacells. Nat Biotechnol 2005; 23: 857861.

7. Gupta RK, Gao N, Gorski RK, et al. Expansion of adult beta-cell mass in response to increased metabolic demand is dependent on HNF-4alpha. Genes Dev 2007; 21:756–769

8. Heit JJ, Karnik SK, Kim SK. Intrinsic regulators of pancreatic beta-cell proliferation. Annu Rev Cell Dev Biol 2006; 22:311–338.

9. Lickert H. Betatrophin Fuels b Cell Proliferation: First Step toward Regenerative Therapy? Cell Metab 2013; 18, July 2.

10. Yi P, Park J-S & Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic b cell proliferation. Cell 2013 153 747–758.

11. Wang, Y. Quagliarini, F. Gusarova,V E. Gromada, J. Valenzuela, DM. Cohen, J. Hobbs, HH. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2013; 110: 16109–16114.

12. Gusarova V, Alexa, CA, Na E, Stevis PE, Xin Y, Weir SB, et al. ANGPTL8/ betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. Cell 2014;159: 691–696.

13. Hu H, Sun W, Yu S. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients, Diabetes Care 2014; 37:2718–2722.

14. Gomez-Ambrosi J, Pascual E, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Silva C, et al. Circulating Betatrophin Concentrations Are Decreased in Human Obesity and Type 2 Diabetes. J Clin Endocr Metab 2014; 99: 2004- 2009

15. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, Kiefer FW. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. Diabetologia 2014 57 1204–1208.

16. Traisaeng S, Sanguanrungsirikul S, Keelawat, S, Somboonwong S. Effect of Moderate Exercise Training on Diabetic Status and Pancreatic Insulin Content in Diabetic Rats. J Physiol Biomed Sci 2014; 27(1): 26-31

17. Király MA, Bates HE, Kaniuk NA, Yue JT, Brumell JH, Matthews SG, et al. Swim training prevents hyperglycemia in ZDF rats: mechanisms involved in the partial maintenance of beta-cell function. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;294(2):E271-83.

18. Amaral F, Lima NE, Ornelas E, Simardi L, Affonso Foneseca FL, Mesiano Maifrino LB. Effect of different exercise intensities on the pancreas of animals with metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr Obes 2015; 8: 115–120.

19. Sharma AK, Srinivasan BP. Triple verses glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2009; 38: 433-444.

20. Chang H, Park Y, Suk MH, Lee H-J, Kang H-J, Cjoi K-M, Song W. Comparison of lactate threshold, glucose, and insulin levels between OLETF and LETO rats after all-out exercise. J Sport Sci Med 2009; 8: 381-387.

21. Nikooie R, Rajabi H, Gharakhanlu R, Atabi F, Omidfar K, Aveseh M, et al. Exercise-induced changes of MCTI in cardiac and skeletal muscles of diabetic rats induced by high-fat diet and STZ. J Physiol Biochem 2013; 69 (4), 865-877

22. Fattahi E, Khoshkafa A. An Investigation of the Effects of Optional Exercise and Salvia Officinalis Extracts on Pancreatic Tissue Injuries in Rats Poisoned by Diazinon. J Babol Univ Med Sci, 2015; 17: 48-54. (Full Text in Persian)

23. Gholamhosseini B, Khaki A, Khaki AA, Kachabi H, Radsaeed F. Ultra structure study of lead acetate cytotoxic effects on heart tissue in rabbit. Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2009; 15: 5-13. (Full Text in Persian)

24. Akbarzadeh S, Bazzi P, Daneshi A, Bargahi A. Anti-diabetic effect of Otostegia persica extract on diabetic rats. J Med PlantS Res 2012; 6: 3176-3180.

25. Gokulakrishnan G, Manokaran K, Kumar Pandy G, Amutha A, Ranjani H, Anjana RM Mohan V. Relationship of betatrophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians. Diabetes Res Clin Pr 2015; 109: 71- 76.

26. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, Cherian P, Noronha F, Hu FB. Higher plasma betatrophin/ ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. Sci Rep 2015; 5: 10949.

27. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. Sci Rep 2014; 4: 5013.

28. Ghaasemi H, Tavilani H, Khodadadi I, Saidijam M, Karimi j. Circulating Betatrophin Levels Are Associated with the Lipid Profile in Type 2 Diabetes. CMJ 2015; 51: 115, 119.

29. Abu-Farha M, Sriaman D, Cherian P, Alkhairi I, Elkum N, Behbeani K, et al. Circulating ANGPTL8/Betatrophin Is Increased in Obesity and Reduced

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-25]

after Exercise Training. Plod Oon 2016; doi.org/10.1371.

30. Khosravi A, Fathi R, Baghersalimi M, Rasouli A. The response of serum Angiopoientin-like protein 8 (ANGPTL8) levels to acute exercise in physically active young men. Metabism and Exercise 2016; 6(2): 89-104. (Full Text in Persian)

31. Lu P, Chen X, Zhang Z, Zhang J, Yang Y, Liu Z, et al. Insulin upregulates betatrophin expression via PI3K/Akt pathway. Sci Rep 2017; 7: 5594.

32. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liverenriched factor that regulates serum triglyceride levels, Biochem Bioph Res Co 2012; 424: 786–792.

33. Li E, Nakata M, Shinozaki A, Yang Y, Zhang B, Yada T. Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice. Endocr J 2016; 63: 611- 619

34. Chang JK, Lyu RM, Chen XQ. Detection of C-terminal betatrophin peptides in human plasma and rodent liver. In: Nishiuchi Y, Teshima T (eds) The 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium. Peptide Science 2013 243–246.

35. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging regulation and function of betatrophin. Int J of Mol Sci 2014; 15(12):23640-57.

36. Park S, Hong SM, Sung SR. Exendin-4 and exercise promotes β-cell function and mass through IRS2 induction in islets of diabetic rats. Life Sci 2008; 82: 503-511.

37. Rawal S, Huang HH, Novikova L, et al. Effect of exercise on pancreatic islet in Zucker diabetic fatty rats. J Diabetes Metab 2013; S10: 1-7.

38. Boŝtrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012; 481: 463-8.

39. Buteau J, Foisy S, Rhodes J, Carpenter L, Biden TJ, Prentki M. Protein Kinase C. Activation Mediates Glucagon-Like Peptide-1–Induced Pancreatic. Cell Proliferation. Diabetes 2001; 50: 2237- 2243.

40. Ramazani Rad M, Hajirasouli M, Eizadi M. The Effect of 12 Weeks of Aerobic Training on GLP-1 Receptor Expression in Pancreatic Tissue and Glycemic Control in Type 2 Diabetic Rats. Qom Univ Med Sci 2017; 36- 45. (Full Text in Persian)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-25]