مجله دیابت و متابولیسم ایران. فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۰؛ دوره ۲۱ (شماره ۱)۱۲-۱

مقاله پژوهشی

اثر شدت تمرین و مکمل آلفالیپوئیک اسید بر بیان ژن پلی‌پپتید آمیلوئیدی جزیره‌ای در بافت پانکراس موش‌های دیابتی

سید عبدالله فاطمی[۱]، امین فرزانه حصاری*[۱]، هاجر عباس‌زاده[۱]، مینو دادبان شهامت[۲]

چکیده

مقدمه: تشکیل پلی‌پپتید آمیلوئیدی جزیره‌ای (IAPP) عاملی برای افزایش آپوپتوز سلول‌های بتای در دیابت نوع دو است. تمرین ورزشی نقش حفاظتی در برابر دیابت دارد. ازطرفی، آلفالیپوئیک اسید یک آنتی‌اکسیدان بیولوژیکی قوی است. بااین حال، اثر هم‌زمان تمرین ورزشی و آلفالیپوئیک اسید بر IAPP به‌خوبی مشخص نیست. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر شدت‌های مختلف تمرین همراه با آلفالیپوئیک اسید بر بیان ژن IAPP بافت پانکراس موش‌ها دیابتی بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ موش ویستار به‌صورت تصادفی به ۷ گروه: کنترل، دیابتی، دیابتی مکمل، دیابتی تمرین تناوبی شدید، دیابتی تمرین تناوبی متوسط، دیابتی تمرین تناوبی شدید+ مکمل، دیابتی تمرین تناوبی متوسط+مکمل تقسیم شدند. پروتکل تمرین تناوبی متوسط و شدید به‌مدت ٦ هفته و ٥ جلسه در هفته اجرا شد. تمرین تناوبی شدید شامل ۱۰ وهله ٤ دقیقه‌ای دویدن (با شدت ۹۰-۸۵٪ VO_2max) و تمرین تناوبی متوسط شامل ۱۳ وهله ٤ دقیقه‌ای دویدن (با شدت ٦٥-۷۰٪ VO_2max) بود. آلفالیپوئیک اسید به مقدار ۲۰mg/kg در روز به‌صورت گاواژ به موش‌ها داده شد. بیان ژن IAPP از روش real-time PCR اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: سطح IAPP در گروه دیابتی نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۳۹). آلفالیپوئیک اسید (P=۰/۰۱) و تمرین تناوبی شدید+آلفالیپوئیک اسید (P=۰/۰۲۱) سطح IAPP را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابت کاهش دادند.

نتیجه‌گیری: بیماری دیابت نوع دو با افزایش بیان ژن IAPP در سلول‌های بتای پانکراس همراه است و تمرین تناوبی شدید به‌همراه مکمل آلفالیپوئیک اسید یک مداخله‌ی مؤثرتر در کاهش IAPP سلول‌های بتای پانکراس در دیابت در نظر گرفته می‌شود.

واژگان کلیدی: شدت تمرین، آلفالیپوئیک اسید، آپوپتوز، دیابت

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی انسانی، واحد آزادشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، آزادشهر، ایران

*__نشانی__: ساری، جاده فرح آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی، کد پستی: ۱۹۳۱۸-٤۸۱٦۱، نمابر: ۰۱۱۳۳۰۳۳۷۵۱، تلفن: ۰۹۱۱۳۷۰۷٤۹۲، پست الکترونیک: af.hessari@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۱۸ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۰/۰۲/۰۷** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۷**

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

مقدمه

دیابت نوع ۱ و ۲ با نقص در حجم سلولهای بتا و افزایش آپوپتوز سلولی همراه است [۱]. آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول) در ارگانیسم‌های سلولی مهم است و امکان توسعه و بازسازی[1] ارگان را فراهم می‌کند [۲]. در شرایط بیماری و پاتولوژی[2]، آپوپتوز اجازه حذف سلول‌های آسیب دیده، به‌خصوص در رابطه با چرخه‌ی سلول، را می‌دهد به‌طوری‌که آسیب گسترش پیدا نکند [۳]. آپوپتوز ممکن است توسط طیف گسترده‌ای از آسیب های سلولی آغاز شود، که در حال حاضر تصور می‌شود حداقل از طریق سه مسیر عمل می‌کند که منجر به تخریب برگشت ناپذیر کروموزوم‌های سلول می‌شوند. این سه مسیر اصلی شامل مسیرهای خارجی، ذاتی و مسیر استرس شبکه‌ی آندوپلاسمی هستند [٤]. اعتقاد بر این است که سازوکار شروع آپوپتوز سلول های بتا در دیابت نوع یک، تولید سیتوکین با واسطه‌ی خود ایمنی است. برای افزایش آپوپتوز سلولی در دیابت نوع دو چندین سازوکار از جمله رادیکال‌های آزاد اکسیژن، سمی شدن اسیدهای چرب آزاد [۵]، اینترلوکین ۱ [٦] و تشکیل الیگومرهای سمی پلی‌پپتید آمیلوئیدی جزیره‌ای[3] (IAPP) [۷] پیشنهاد شده است.IAPP که آن را آمیلین می‌نامند، یک پپتید ۳۷ اسیدآمینه‌ای است که در سلول‌های بتای پانکراس ساخته و در گرانول‌های ترشحی بسته‌بندی می‌شوند. جایگاه ژنی IAPP روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد و به‌صورت رونوشت ۱/۵ کیلوبازی نسخه‌برداری می‌شود. این رونوشت پروتئین پیش‌ساز ۸۹ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند که متشکل از یک پپتید سیگنال ۲۲ اسید آمینه‌ای و دو پپتید کوتاه است. ژن‌های IAPP و انسولین حاوی عناصر پروموتر مشابه هستند [۸]، و فاکتور رونویسی PDX1 اثرات گلوکز را بر روی هر دو ژن تنظیم می‌کند. سلول‌های تحریک شده با گلوگز با الگوی موازی از IAPP و انسولین در موش پاسخ می‌دهند [۹].

عملکرد IAPP کاملاً شناخته نشده است. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند تجمع IAPP نقش مهمی در کاهش عملکرد سلول های بتا پانکراس و در نتیجه گسترش دیابت دارد. محققان دریافتند که اتوفاژی نقش مهمی در پاکسازی IAPP از سلول های بتا دارد. مطالعات نشان دادند که در سلول‌های بتای موش های با اختلال اتوفاژی، مقدار IAPP سمی افزایش یافته است که این امر منجر به مرگ سلول‌های بتا می‌گردد و نتیجه‌ی آن ابتلا موش به دیابت است. فرآیند اتوفاژی، از تجمع شکل سمی IAPP جلوگیری می‌کند اما به‌نظر می‌رسد در افراد مبتلا به دیابت، این فرآیند به‌درستی عمل نمی‌کند، در نتیجه باعث تجمع IAPP شده که منجر به تخریب سلول‌های بتا می‌شود [۱۰]. اتوفاژی به‌عنوان یک سازوکار کاتابولیکی نقش مهمی در کنترل سنتز و لیز پروتئین‌ها و حفظ بقای سلول در شرایط مختلف از جمله استرس دارد [۱۱]. مطالعات نشان داده‌اند که اتوفاژی منجر به افزایش تخریب انسولین اضافی داخل سلولی و حذف تجمعات پروتئینی، پروتئین‌های مضر و اندامک‌ها در سلول‌ها و در نتیجه جلوگیری از دیابت نوع دو می‌شود.

افزایش استرس اکسایشی از دلایل تحریک مسیرهای لیز پروتئین و بر هم خوردن تعادل اتوفاژی است. در افراد مبتلا به دیابت نوع دو افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش آنتی اکسیدان‌ها باعث استرس اکسایشی می‌شود که این موضوع منجر به اثرات مخرب متعددی در دیابت می‌گردد. لذا کاهش مستقیم و یا غیرمستقیم استرس اکسایشی به‌منظور درمان دیابت حیاتی است [۱۲] که در این رابطه مصرف آنتی اکسیدان‌ها می‌تواند نقش به سزایی داشته باشد. مکمل آلفالیپوئیک اسید (ALA)[4] یک آنتی اکسیدان قوی است و به‌عنوان کوفاکتور در کمپلکس آنزیمی دهیدروژناز میتوکندریایی در متابولیسم فعالیت دارد. این ماده از یک طرف می‌تواند به‌طور مستقیم رادیکال‌های پروکسیل تولید شده در مرحله‌ی آبی و غشای میکروزومی را از بین برده، از طرف دیگر با احیای آسکوربیل و کرومانوکسیل موجب افزایش قدرت سایر آنتی اکسیدان‌ها گردد [۱۳]. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد ALA علاوه بر اثری که در افزایش فعالیت ذاتی انتقال دهنده‌های گلوکز دارا است، با افزایش فسفریلاسیون

[1] remodeling
[2] pathology
[3] islet amyloid polypeptide
[4] Alpha-Lipoic Acid

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

تیروزین در سوبسترای ۱ گیرنده‌ی انسولین و به‌دنبال آن، فعال سازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز، سرعت جابجایی این انتقال دهنده‌های گلوکز به غشای پلاسمایی را رهبری می‌کند [۱٤]. همچنین شواهد جدید حاکی از آن است که ALA با کاهش وزن و افزایش مصرف انرژی و کاهش تجمع تری‌گلیسیرید در بافت چربی و غیر چربی از دفع گلوکز از طریق کلیه پیشگیری کرده و در سلول‌های پانکراس نقش محافظتی دارد و بر این اساس در موش‌های آزمایشگاهی چاق از ابتلا به دیابت پیشگیری کرده است [۱۵]. ازطرف دیگر، در یک مطالعه مشخص گردید لیپوئیک اسید می‌تواند باعث بهبود متابولیسم گلوکز در عضلات اسکلتی در موش‌های چاق و مبتلا به مقاومت انسولین نژاد زوکر شود [۱٦]. Midaoui و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ی خود نشان دادند که رژیم غذایی حاوی ALA در موشهایی که به آنها گلوکز خورانده شده بود، باعث کاهش معنی‌دار سطح گلوکز و همچنین جلوگیری از ایجاد مقاوت به انسولین از طریق فعال‌سازی روندهای آنتی اکسیدانی می‌شود [۱۷].

علاوه بر مداخلات تغذیه‌ای، فعالیت بدنی تأثیرات بارزی بر کنترل و درمان دیابت دارد به‌طوریکه تمرین ورزشی باعث افزایش پروتئین‌های انتقال دهنده‌ی گلوکز و محتوی آنزیم‌های میتوکندریایی و بهبود عملکرد سلول‌های بتا می‌شود [۱۸]. تنظیم اتوفاژی توسط تمرینات ورزشی می‌تواند فرآیندی کلیدی در سازوکارهای سلولی و مولکولی باشد. مشخص شده است که تمرین ورزشی با شدت مناسب می‌تواند باعث اتوفاژی برای تخریب ضایعات متابولیک شود تا حالت ثبات سلول حفظ شود. شدت تمرین ورزشی می‌تواند یک عامل بسیار مهمی در تنظیم اتوفاژی باشد [۱۹]. با توجه به کاهش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در دیابت، تعیین دوز و شدتی که در آن فعالیت ورزشی می‌تواند عملکرد سلول‌های بتا را مطلوب کند اهمیت دارد. Jimenez-Maldonadoa و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که آستانه شدت فعالیت ورزشی به‌منظور تعدیل اندازه و عملکرد سلول‌های بتا ضروری است [۲۰]. در رابطه با اثر فعالیت ورزشی بر میزان پروتئین یا بیان ژن IPAA سلول‌های بتا مطالعه‌ای انجام نشده است و اکثر مطالعات عملکرد سلول‌های بتا را بررسی کرده‌اند. در این راستا، بعضی مطالعات گزارش کرده‌اند که شدت متوسط فعالیت ورزشی عملکرد سلول‌های بتا را بیشتر از شدت بالای تمرین بهبود می‌بخشد [۲۰] درحالی‌که بعضی مطالعات تفاوتی بین دو شدت تمرینی گزارش نکردند [۲۲، ۲۱].

با توجه به مطالعات انجام شده و به‌منظور تعیین تأثیر شدت تمرین، نیاز است تا مسیرهای مسیر سیگنالینگ درگیر در تنظیم اتوفاژی سلول‌های بتا بررسی شود. فرض محققین در این تحقیق این است که شدت‌های متفاوت تمرین ممکن است منجر به پاسخ‌های متفاوت IPAA شود. از آنجا که شواهدی مبنی بر بررسی پاسخ IPAA به شدت‌های مختلف تمرین در دسترس نیست و با وجود نتایج متناقض در رابطه با اثر تمرین بر عملکرد سلول‌های بتا، و همچنین، با توجه به نقش آنتی اکسیدانی آلفالیپوئیک اسید، بررسی این موضوع که آیا مصرف این مکمل همراه تمرین ورزشی دارای اثر هم‌افزایی بر کنترل برخی مسیرهای اتوفاژی سلول‌های بتا در دیابت است، حایز اهمیت است. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تأثیر شدت تمرین ورزشی به همراه مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید بر بیان ژن IPAA سلول‌های بتای پانکراس موش‌های دیابتی بود.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی بر روی ۳۵ سر موش نر نژاد ویستار (براساس جدول برآورد حجم نمونه‌ی کوهن) با سن ۸ هفته در مرکز پرورش و نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی هیستوژنوتک تهران انجام شد. معیار ورود به مطالعه شامل وزن ۱۹۰ تا ۲۲۰ گرم و سطح گلوکز پلاسمای بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در گروه دیابت بوده و معیارهای خروج از مطالعه شامل مرگ در اواسط مطالعه و یا بیمار شدن حیوان و اجرا نکردن دو جلسه ی پیاپی تمرین هر موش در گروه‌های تمرینی بود. موش‌های مورد مطالعه به تعداد ۵ عدد در هر قفس از جنس پلی کربنات (۳۰ × ۱۵ × ۱۵ سانتی‌متر) در یک شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای ۲۲±۲ سانتیگراد، رطوبت ۵۰±۵ درصد، یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگه‌داری شدند. این مطالعه توسط کمیته ی اخلاق کار با حیوانات دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه آزاد

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

ساری تأیید و کد اخلاق (IR.IAU.SARI.REC.1399.157) صادر گردید. موش‌ها پس از آشنایی با پروتکل تمرینی به‌صورت تصادفی در ۷ گروه کنترل سالم، کنترل دیابت، دیابت+ تمرین تناوبی شدید، دیابت+ تمرین تناوبی متوسط، دیابت+مکمل آلفالیپوئیک اسید، دیابت+آلفا لیپوئیک اسید+تمرین تناوبی شدید و دیابت+آلفا لیپوئیک اسید+تمرین تناوبی متوسط گروه قرار گرفتند. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آنها بود.

در این مطالعه برای دیابتی نمودن موش‌ها از روش استرپتوزوتوسین به‌صورت تک دوز استفاده شد. به این صورت که با تزریق تک دوز ۵۰ ml/kg استرپتوزوسین به‌صورت داخل صفاقی القای دیابت صورت گرفت و قند بالای ۲۵۰ mg/dl در ٤٨ ساعت پس از تزریق، به‌عنوان دیابت القاشده در نظر گرفته شد [۲۳]. قبل از شروع پروتکل تمرینی، آزمودنی‌های گروه‌های تمرین به‌منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط نوارگردان (مخصوص فعالیت بدنی حیوانات آزمایشگاهی، ساخت ایران)، در یک هفته طی ۵ جلسه، به‌مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه‌ی تمرینی تناوبی شدید (HIIT)[1] و تناوبی متوسط (MIT)[2] به‌مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. در هر دو پروتکل تمرینی، موش ها ابتدا ۵ دقیقه با سرعت کم (VO2max ۳۰-٤۰٪) و با هدف گرم کردن دویدند. هر جلسه پروتکل HIT شامل ۱۰ ست دویدن چهار دقیقه‌ای با شدت VO2max ۸۵-۹۰٪ و ۲ دقیقه استراحت فعال (VO2max ۵۰-٦۰٪) بین ست‌ها بود. پروتکل MIT شامل ۱۳ ست دویدن چهار دقیقه‌ای با شدت VO2max ٦۵-۷۰٪ و ۲ دقیقه استراحت فعال (VO2max ٤۰-۵۰٪) بین ست‌ها بود [٢٤]. به‌منظور کنترل شدت تمرین، حداکثر اکسیژن مصرفی قبل از شروع پروتکل‌های تمرینی و همچنین در روز ششم هفته‌های دوم و چهارم اندازه‌گیری شد. برای این منظور، بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، موش‌ها شروع به دویدن کردند و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک بار ۲ متر بر دقیقه افزایش یافت تا حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. سرعتی که در آن VO2max به‌دست می‌آید به عنوان سرعت ماکزیمم تعریف شد. سرعتVO2max ثبت شده سرعتی است که در آن VO2 به فلات برسد. پژوهش‌ها نشان می‌دهند ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان وVO2max موش‌ها وجود دارد. از این رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن میزان VO2max موش‌ها را به‌دست آورد [۲۵]. به‌منظور مکمل‌دهی، میزان ۲۰ میلی‌گـرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها مکمل آلفالیپوئیک اسید (Neurolipon-MIP 600, MIP-Pharma Polska, Poland) در متیل سلولز حل شده و به‌صورت گاواژ در هر روز به موش‌ها داده شد [٢٦].

٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، در شرایط استراحت و ناشتا موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (mg/kg ۷۰) و زایلازین (mg/kg ۵-۳) بی‌هوش شدند. سپس، قفسه‌ی سینه‌ی حیوان شکافته شده و بافت پانکراس موش‌ها نمونه برداری و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک، در نیتروژن مایع نگه‌داری شد. جهت سنجش بیان ژن IAPP مراحل مختلف انجام شد. ابتدا استخراج RNA صورت گرفت. بدین‌منظور سلول‌ها و بافت‌های آماده شده در شرایط کاملاً استریل و روی یخ آماده شدند. میکروتیوب‌های حاوی رسوب سلولی و یا بافت لیز شده را روی یخ قرار داده و به ازای هر یک میلیون سلول و ۵۰ میلی‌گرم بافت، ۳۰۰ میکرولیتر ترایزول اضافه شد. ۵ تا ۱۰ ثانیه ورتکس کرده و ۵ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به آن اضافه و ۱۵ ثانیه به‌خوبی مخلوط گردید. میکروتیوب به‌مدت ۵ دقیقه بر روی یخ یا دمای ٤ درجه ی سانتیگراد قرار داده و سپس در RPM ۱۲۰۰۰ در ٤ درجه‌ی سانتیگراد به‌مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. به میکروتیوب‌های حاوی مایع شفاف به اندازه‌ی برابر با آن ایزوپروپانول اضافه شده و این ترکیب به آرامی مخلوط گردید و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ٤ درجه سانتیگراد انکوبه شد. مخلوط در RPM ۱۲۰۰۰ در ٤ درجه‌ی سانتیگراد، به‌مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. فاز رویی به آرامی و با استفاده از سمپلر زرد دور ریخته شد، باید

[1] high intensity interval training
[2] Moderate intensity interval training

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

دقت شود که رسوب به‌همراه مخلوط رویی دور ریخته نشود. ml ۱ اتانول ۷۵٪ به رسوب اضافه و خیلی کوتاه ورتکس گردید. محلول در RPM ۷۵۰۰ در دمای ٤ درجه‌ی سانتیگراد، به‌مدت ۸ دقیقه سانتریفوژ شد. فاز رویی دور ریخته شد و به مدت ۱۵ دقیقه اجازه داده شد تا رسوب نیمه خشک شود. پس از نیمه خشک شدن رسوب، µl ۲۰ تا µl ۳۰ آب DEPC و یا TE به آن اضافه گردید. برای حل شدن رسوب می‌توان میکروتیوب‌ها را به‌مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۵۵ تا ٦۰ درجه‌ی سانتیگراد قرار داد. در ادامه به بررسی کمی استخراج RNA پرداخته شد. غلظت و خلوص RNA استخراج شده توسط اسپکتروفوتومتر نانودراپ بررسی شد. جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۲٦۰ و ۲۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شده و غلظت آن براساس ضریب رقت برحسب ng/µl به دست آمد. بعد از این مرحله سنتز cDNA انجام شد. برای ساخت cDNA بعد از اندازه‌گیری OD نمونه‌ها، با استفاد فرمول N1V1=N2V2 آنها را به غلظت ng/µl ۱ رسانده و برای سنتز cDNA آماده شدند. µl ۱۰ از RNA تیمار شده با Dnase (غلظت ng/µ ۱۱) را درون میکروتیوب ۰/۲ ریخته و µl ۱۰ از محلول کیت سنتز cDNA به آن اضافه شد، سپس به مدت ۵ دقیقه در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتیگراد و به‌دنبال آن ٦۰ دقیقه در ٦۰ درجه‌ی سانتیگراد درون ترموسایکلر قرار داده شد. میکروتیوب‌ها روی یخ خنک شده و به‌منظور انجام qPCR در دمای منفی ۲۰ درجه‌ی سانتیگراد ذخیره شدند. برای طراحی پرایمرها در تکنیک Real-Time PCR به روش SYBER Green I، پرایمرها پس از طراحی در نرم‌افزار آنلاین Primer3، در صفحه‌ی Primer BLAST بررسی شدند. جدول ۱ توالی پرایمرها را نشان می‌دهد. سنجش گلوکز پالسما به روش گلوکز اکسیداز و به‌وسیله‌ی کیت تشخیص کمی گلوکز پلاسما شرکت پارس آزمون با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر انجام شد.

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده

ژن ها	توالی پرایمرها
GAPDH-f	GGATAGTGAGAGCAAGAGAGAGG
GAPDH-r	ATGGTATTGGAGAGAAGGGAGGG
IAPP-F	AGCTGTTCTCCTCATCCTCTCG
IAPP-R	ATCCTCTACCACATTCCTCTTCCC

جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک وهمگنی واریانس گروه‌ها از آزمون لون استفاده شد. به‌منظور بررسی تفاوت‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تمامی عملیات آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت.

یافته‌ها

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که گلوگز پلاسما در تمام گروه‌ها به‌جز گروه دیابت+تمرین شدید+مکمل افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم داشت (P=۰/۱٤۸). در مقایسه با گروه دیابت، تمرین متوسط (P=۰/۰۲۳) و همچنین ترکیب تمرین متوسط+مکمل (P=۰/۰۱۳) و تمرین شدید+مکمل (P=۰/۰۰۱) منجر به کاهش معنادار گلوگز شد. میزان انسولین در تمام گروه‌ها بجز گروه دیابت+تمرین شدید+مکمل کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم داشت (P=۰/۰۸۹). در مقایسه با گروه دیابت، تمرین متوسط (P=۰/۰۰۲۱) و تمرین متوسط+مکمل (P=۰/۰۱۸) و تمرین شدید+مکمل (P=۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنادار انسولین شد. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه برای بیان ژن IAPP در جدول ۲ نشان می‌دهد که بین گروه‌های مختلف در میزان بیان ژن نسبی IAPP تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۰۲۷). نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معناداری در میزان بیان ژن نسبی IAPP مشاهده شد (P=۰/۰۳۹). این درحالی است که در گروه‌های دیابت+مکمل (P=۰/۰۱) و دیابت+تمرین با شدت بالا+مکمل (P=۰/۰۲۱۸)

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

نسبت به گروه دیابت کاهش معناداری در میزان بیان ژن نسبی IAPP مشاهده شد (نمودار ۱).

جدول ۲- مقادیر وزن اولیه و ثانویه‌ی موش‌ها و میزان گلوکز پلاسما گروه‌های مختلف تحقیق

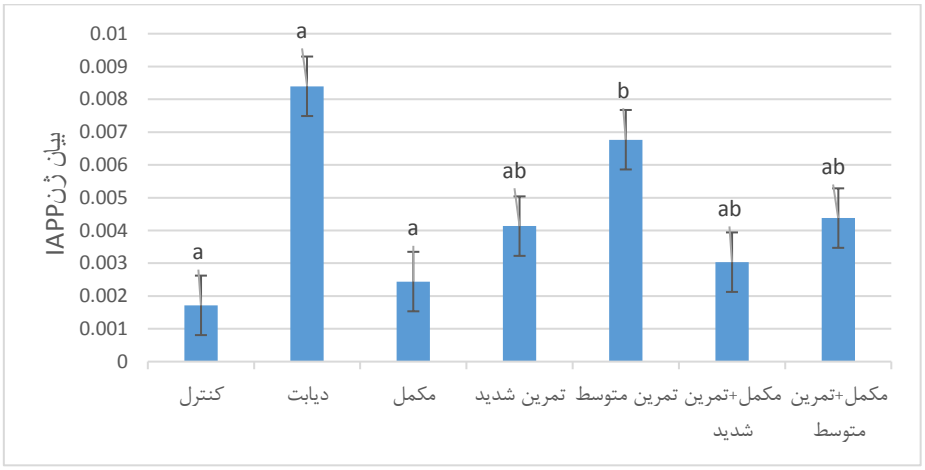
متغیر	کنترل	دیابت	دیابت مکمل	دیابت تمرین شدید	دیابت تمرین متوسط	دیابت+ تمرین شدید+مکمل	دیابت+ تمرین متوسط+مکمل
وزن اولیه (گرم)	۵/۸±۲۱۷/۸	۸/۱۱±۲۲۲/٤	۳/۱۲±۲۱۸	۱/۱٤±۲۱۳/۲	۵/۱۰±۲۱۲/٤	۱/۹±۲۱۱/۸	۹/۱۱±۲۱۹/۸
وزن ثانویه (گرم)	۷/۱۰±۳۰۰/٤	٦/۲٦±۲۹۸/٦	۳/۲۰±۲۹۵/٦	۲۸۳/٤*۱/٤۱±	۲۸۱/۸*۱/۱٦±	٦/۱٦±۲۸۸/٤	۱/۱۷±۳۰۵/٤
گلوکز (میکروگرم/دسی لیتر)	۳/۱٤±۱۰۰/۷	€۹/۱۹±۲٦٦/۱	€٦/۳۰±۲۱۱/۷	€٦/۱۰±۲۰۰/۳	۱۸۷*€٦/۲۲±	۸/٦±*۱٤٦/۷	€۵/۱۵±*۱٦٤/۳
انسولین (میکروگرم بر لیتر)	۰/۸٦±۹/۱۱	€ ۱/۰۲±٤/۸٤	€۰/٤۸±٤/۵۷	€٦/۰/۷۵±۱٦	۵/۸۱*€۱/۱±	۰/٦۳±*۸/۰٦	€۰/٤۱±*۷/۱۳

مقادیر به‌صورت میانگین±انحراف استاندارد بیان شده اند. * تفاوت معنی‌دار با دیابت، € تفاوت معنی‌دار با سالم

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه برای بیان ژن IAPP

منبع تغییرات/آماره	جمع مجذورات	درجه‌ی آزادی	میانگین مجذورات	F	عدد معنی‌داری
بین گروهی	۰/۰۰۱۰۳۷	٦	۰/۰۰۰۱۷۲	٦/۰۱٦	۰/۰۰۲۷
درون گروهی	۰/۰۰۰٤۰۲	۲۸	۰/۰۰۰۰۲۸٤		
کل	۰/۰۰۱٤۳	۳۵			

وجود تفاوت معنادار (p<۰/۰۵) بین گروه‌های تحقیق



نمودار ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار با استفاده از آزمون توکی برای بیان ژن نسبی IAPP mRNA موش‌های دیابتی

کنترل سالم (n=۵)، کنترل دیابت(n=۵)، دیابت+تمرین شدید(n=۵)، دیابت+تمرین متوسط(n=۵)، دیابت+مکمل (n=۵)، دیابت+مکمل+تمرین شدید (n=۵) و دیابت+مکمل+ تمرین متوسط(n=۵) a: تغییرات معنادار نسبت به گروه کنترل. b: تغییرات معنادار نسبت به گروه دیابت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که دیابت نوع دو سبب افزایش قابل توجه گلوکز پلاسما گردید که با افزایش سطوح پروتئینی IAPP بافت پانکراس نسبت به گروه کنترل سالم همراه بود. همسو با این پژوهش، Leyva-García و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند القای دیابت در موش‌های صحرایی سبب افزایش IAPP و پیشرفت دیابت می‌گردد [۲۷]. به‌نظر می‌رسد آپوپتوز و مرگ سلول‌های بتا از دلایل این تغییرات باشد که با توجه به افزایش در گروه دیابت، احتمال می‌رود آپوپتوز از طریق مسیرهای ذاتی و خارجی فعال شده باشد. Huang و همکاران (۲۰۰۷) در مطالعه‌ای گزارش کردند که سطوح بالای بیان IAPP انسان باعث آپوپتوز سلولی ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) می‌شود [۲۸]. این داده‌ها حاکی از آن است که سازوکاری های مختلف آپوپتوز سلول را آغاز می‌کنند و نشان می‌دهد که الیگومرهای سمی IAPP ممکن است در آپوپتوز ناشی از استرس در دیابت نوع دو نقش داشته باشند. همچنین نشان داده شده است که IAPP مستقیماً مسیر آپوپتوز خارجی را فعال می‌کند. اگرچه هنوز نقش‌های دقیق IAPP در دیابت نوع دو مورد بررسی است؛ اما مشخص شده است که آمیلوئیدهای خارج سلولی IAPP از طریق تشکیل گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر، اختلال در عملکرد میتوکندری، تراکم کروماتین و سازوکارهای آپوپتوتیک، باعث مرگ سلول‌های بتا می‌شوند [۲۹].

نتایج پژوهش حاضر نشان داد ALA اثرات کاهشی بر شاخص IAPP و گلوکز خون داشت و به همراه تمرین شدید و متوسط سبب افزایش انسولین نسبت به گروه دیابتی گردید. با توجه به عدم بررسی اثر ALA بر بیان IAPP سول‌های بتای پانکراس، شاخص‌های دیگر آپوپتوزی بررسی شد. در این رابطه، EL-Sabbagh (۲۰۱۹) نشان داد که دیابت با افزایش فشار اکسایشی و آپوپتوز سلول‌های بتا همراه است [۳۰]. همچنین مطالعه‌ی Uchendu و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که ALA منجر به افزایش سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز و کاهش مالون دی آلدهید بافت پانکراس موش‌های دیابتی شد، که عملکرد آنتی اکسیدانی ALA و توانایی آن در مهار فعالیت رادیکارهای آزاد و بهبود حالت ردوکس را تأیید می‌کند [۳۱]. نشان داده است که فعال سازی مسیر سیگنالینگ آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP)[1] به‌وسیله ALA افزایش می‌یابد که این موضوع منجر به افزایش بیان پروتئین‌های آنتی آپوپتوزی BCL-2 و BCL-X1 و مهار فعال‌سازی کسپازها می‌شود [۳۲]. مطالعات نشان داده در افراد مبتلا به دیابت سطح آلفا-لیپوئیک اسید کاهش می‌یابد [۳۳]. چندین مطالعه هم خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و کاهش قند خون ALA را نشان داده است [۳۷-۳٤].

در پژوهش حاضر نیز گروه مکمل ALA کاهش در سطوح گلوکز پلاسما را نشان داد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی Daryanoosh و همکاران (۲۰۱۵) [۳۸] و Jacob و همکاران (۱۹۹۹) [۳۹] که بهبود حساسیت به انسولین و افزایش تخلیه‌ی گلوکز توسط انسولین بعد از مصرف هشت هفته‌ای ALA گزارش کردند مطابقت دارد. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد ALA علاوه بر اثری که در افزایش فعالیت ذاتی انتقال دهنده های گلوکز دارا است، با افزایش فسفریلاسیون تیروزین در سوبسترای ۱ گیرنده‌ی انسولین و به‌دنبال آن، فعال‌سازی فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز و AKt1، باعث افزایش سرعت جابه‌جایی انتقال دهنده‌های گلوکز به غشای پلاسمایی می‌شوند [٤٠]. در واقع آلفالیپوئیک اسید، ظرفیت سیستم انتقال گلوکز را از طریق تحریک انسولین افزایش می‌دهد و در ضمن هر دو مسیراکسیداتیو و غیراکسیداتیو متابولیسم گلوکز در عضلات مقاوم به انسولین را تحریک می‌کند [۳۹].

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات اینتروال با شدت متوسط و شدید منجر به کاهش غیرمعنی‌دار IAPP پانکراس شدند. براساس نتایج تحقیق، تمرین با شدت متوسط منجر به کاهش ۱۹/۲ درصدی و تمرین شدید منجر به کاهش ٤۷/٤ درصدی IAPP شد. نتایج این پژوهش همچنین نشان داد مکمل آلفا لیپوئیک اسید اثر تعاملی و فزاینده با HIIT داشت به‌طوری که ٦ هفته تمرین با شدت بالا به همراه مصرف آلفا لیپوئیک اسید منجر به کاهش معنیدار بیان ژن IAPP پانکراس شد. به‌نظر می

[1] Cyclic Adenosine monophosphate

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

رسد شدت بالای تمرین تناوبی تغییرات محسوس‌تری در بیان نسبی ژن IAPP سلولهای بتا ایجاد می‌کند. کاهش بیان IAPP ممکن است حاکی از کاهش میزان تخریب و آپوپتوز و بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی سلول‌های بتای پانکراس باشد. با توجه به دانش محققان این مطالعه، تحقیق حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی اثر شدت تمرین بر میزان IAPP بافت پانکراس بیماران دیابت پرداخته است. بنابراین، مطالعاتی که اثر شدت تمرین بر شاخص‌های آپوپتوزی دیگر را مطالعه کرده‌اند مورد بررسی قرار گرفت. در این رابطه، Karimi و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که شش هفته HIIT منجر به افزایش بیان ژن FOXO و در نتیجه افزایش تکثیر و بهبود عملکرد سلول‌های بتا موش های دیابتی شد [٤١]. Nieuwoudt و همکاران (۲۰۱۷) بهبود عملکرد سلول‌های بتا را بعد از یک دوره HIIT گزارش کردند. در این مطالعه HIIT به‌صورت عملکردی و به مدت شش هفته و با شدت بیشتر از ۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی انجام شد [٤٢]. Nurdin و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که چهار هفته HIIT منجر به افزایش تعداد سلول‌های بتا در بیماران دیابتی شد [٤٣]. هر چندسازوکارهای تأثیر ورزش HIIT هنوز به‌طور کامل مشخص نیست ولی به‌نظر می‌رسد که این تمرینات باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش آسیب‌های اکسیداتیو سلول‌های بتا می‌شوند [٤٢]. افزایش گونه‌های فعال اکسیژنی در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری در نتیجه‌ی هایپرگلایسمی می توانند منجر به افزایش آپوپتوز سلول شوند. در واقع، استرس اکسایشی ناشی از عدم تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژنی و آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در دیابت اتفاق می‌افتد و می‌تواند مرگ سلولی را از طریق مسیرهای مختلف راه‌اندازی کند [٤٤]. در مقابل Teixeira و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای با مقایسه‌ی اثرات شدت تمرین بر روی موش‌های دیابتی نتیجه گرفتند که تمرینات ورزشی با شدت متوسط به‌دلیل خاصیت بیشتر ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی بر متابولیسم دیابتی‌ها تأثیر بیشـــتری از تمرینات با شدت بالا دارند [٤٥]. این نتایج با یافته‌های مطالعه ی Jahaniansaroudi و همکاران (۲۰۲۰) مغایرت دارد. از دلایل مغایرت می‌توان به نوع تمرینات (تمرینات شنا در مقابل تمرینات دویدن روی تردمیل) مدت زمان تمرین و همچنین شدت تمرینات اشاره کرد [٤٦]. سازوکار دیگر محافظت سلولی ناشی از HIIT در برابر آپوپتوز، ممکن است افزایش بیان پروتئین کیناز B باشد، چرا که مشخص شده است که، پروتئین کیناز B با فعالیت ورزشی با تنظیم افزایشی مواجه می‌شود [٤٧]. افزایش بیان و افزایش فعالیت پروتئین کیناز B ،از طریق فسفوریلاسیون پروتئینهای ضد آپوپتوز خانواده Bcl2 و غیرفعالسازی پروتئین پیشبرنده آپوپتوز مانند Bax و یا از طریق مهار مستقیم فعالیت کاسپازی باعث مسدود کردن مسیرهای آپوپتوز می‌گردد. مطالعات گزارش کردند که سطوح پروتئین کیناز B در نمونه‌های جانوری در اثر دیابت کاهش می‌یابد [٤٧]. علاوه براین، HIIT ممکن است با کاهش شاخص‌های التهابی، عملکرد سلول‌های بتا را افزایش دهد. در همین ارتباط Gomezmerino و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه‌ای نشان دادند که هفت هفته HIIT باعث کاهش بافت چربی سفید و همچنین کاهش بیشتر شاخص‌های التهابی TNF-α و IL-6 می‌شود [٤٨]. کاهش TNF-α متعاقب هشت هفته HIIT در مطالعه‌ی Pasavand و همکاران (۲۰۱۹) گزارش شد [٤٩]. بنابراین، به‌نظر می‌رسد HIIT با بهبود سازوکارهای اکسایشی، جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم c و تنظیم کلسیم رها شده از شبکه، ایمنی سلول‌های بتا را بالا می برد و از آپوپتوز ناشی از استرس اکایشی جلوگیری می‌کند [٥٠] .از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، عدم اندازه‌گیری Bax و Bcl-2 و یا نسبت آنها Bax/Bcl-2 و دیگر شاخص‌های نشان دهنده‌ی آپوپتوز و همچنین شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سلول‌های بتا بود. علاوه براین، سازوکارهای حفاظت در برابر آپوپتوز ممکن است تحت تأثیر NF-Kb قرار گیرد، که مانع از حساسیت به آپوپتوز می‌شود و می‌تواند تنظیم افزایشی سلول‌های ضدآپوپتوتیک Bcl-2 را تقویت کند [٥٠].

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر، به‌نظرمی‌رسد دیابت با افزایش بیان نسبی IAPP سلول‌های بتا همراه است و تمرین تناوبی شدید به‌همراه مصرف مکمل آلفا لیپوئیک اسید سبب

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

کاهش بیان ژن IAPP در سلول‌های بتای موش‌های دیابتی می شود و ممکن است به‌عنوان یک راهکار حفاظتی و درمانی در جهت کاهش عوارض آپوپتوز در سلول‌های بتا ناشی از دیابت مورد استفاده قرار گیرد. با این وجود، شناخت و سازوکارهای عهده‌دار فرآیند آپوپتوز سلول‌های بتا در دیابت نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است.

سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از رساله‌ی دکتری در رشته‌ی فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری و ثبت شده در کمیته ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه آزاد ساری بود. نویسندگان از مسؤولان آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری جهت همکاری صمیمانه شان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مآخذ

1- Meier JJ, Lin JC, Butler AE, Galasso R, Martinez DS, Butler PC. Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006 1;49(8):1838-44.
2- Boyce M, Degterev A, Yuan J. Caspases: an ancient cellular sword of Damocles. *Cell Death & Differentiation* 2004;11(1):29-37.
3- Ritzel RA, Butler PC. Replication increases β-cell vulnerability to human islet amyloid polypeptide-induced apoptosis. *Diabetes* 2003; 52(7):1701-8.
4- Denroche HC, Verchere CB. IAPP and type 1 diabetes: implications for immunity, metabolism and islet transplants. *Journal of molecular endocrinology* 2018; 1;60(2):57-75
5- Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that β-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabete* 2002; 1;51(5):1437-42.
6- Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *The Journal of clinical investigation* 2002; 15;110(6):851-60.
7- Ejazul H, Mohd K, Safia I, Adria H, Saba S, Snober S M. Protein Aggregation: A New Challenge in Type-II Diabetes. *Adv Biotech & Micro* 2017; 3(1): 555604.
8- German MS, Moss LG, Wang J, Rutter WJ. The insulin and islet amyloid polypeptide genes contain similar cell-specific promoter elements that bind identical beta-cell nuclear complexes. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 1777–1788.
9- Mulder H, Ahren B, Sundler F. Islet amyloid polypeptide and insulin gene expression are regulated in parallel by glucose in vivo in rats. American *Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1996; 1;271(6):1008-14
10- Fuentes AL, Hennessy K, Pascual J, Pepe N, Wang I, Santiago A, et al. Identification of plant extracts that inhibit the formation of diabetes-linked IAPP amyloid. *Journal of herbal medicine* 2016; 6(1), 37-41.
11- Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy. *The Journal of endocrinology* 2015; 224(1):15.
12- Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress. *A concise review. Saudi pharmaceutical journal* 2016;1;24(5):547-53.
13- Li S, Guo S, He F, Zhang M, He J, Yan Y, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose, associated with risk factors in rural Kazakh adults in Xinjiang, China. *International journal of environmental research and public health* 2015; 12(1):554-65.
14- Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: Molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 2015; 93, 1021–1027.
15- Huang EA, Gitelman SE. The effect of oral alpha-lipoic acid on oxidative stress in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(3 Pt 2):69-73.
16- Peth JA, Kinnick TR, Youngblood EB, Tritschler HJ, Henriksen EJ. Effects of a unique conjugate of alpha-lipoic acid and gammalinolenic acid on insulin action in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(2):453-9.
17- Midaoui A, Fantus G, Boughrous A, Couture R. Beneficial Effects of Alpha-Lipoic Acid on Hypertension, Visceral Obesity, UCP-1 Expression and Oxidative Stress in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Antioxidants* 2019; 8, 648.
18- Lee Y, Kim JH, Hong Y, Lee SR, Chang KT, Hong Y. Prophylactic effects of swimming exercise on autophagy-induced muscle atrophy in diabetic rats. *Laboratory animal research* 2012; 28(3):171-9.
19- Jokar M, Sherafati Moghadam M. High intensity interval training inhibits autophagy in the heart tissue of type 2 diabetic rats by decreasing the content of foxo3a and beclin-1 proteins. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2019; 18(6):292-9.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

20- Jimenez-Maldonadoa, Virgen-Ortiza A, Melnikovb V, Rodrıguez-Hernandezb A, Gamboa-Domınguezc A, Monteroa S et al. Effect of moderate and high intensity chronic exercise on the pancreatic islet morphometry in healthy rats: BDNF receptor participation. *ISLETS* 2017; 9(1), 1–10.
21- Malin KS, Francois M, Eichner Z, Gilbertson N, He ston E, Fabris C. Impact of short-term exercise training intensity on -cell function in older obese adults with prediabetes. *J Appl Physiol* 2018; 125: 1979-1986.
22- Heiskanen MA, Motiani KK, Mari A, Saunavaara V, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Koivumäki M, Löyttyniemi E, Nuutila P, Kalliokoski KK, Hannukainen JC. Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2018; 61: 1817–1828.
23- Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *Journal of diabetes research* 2015; 2.
24. Faridnia M, Mohebbi H, Khalafi M, Moghaddami K, Khalafi M. The effect of interval and continuous training on the content of perilipin 1, ATGL and CGI -58 in visceral adipose tissue of obese male rats. *SJKU* 2019; 24 (1): 78 -89.
25. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2007; 14(6):753-60.
26. Dworacka M, Chukanova G, Iskakova S, Kurmambayev Y, Wesołowska A, Frycz B. New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes. European *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 117: 41-47.
27. Leyva-García E, Lara-Martínez R, Morán-Zanabria L. Novel insight into streptozotocin-induced diabetic rats from the protein misfolding perspective. *Sci Rep* 2017; 7: 115-22.
28. Huang CJ, Lin CY, Haataja L, Gurlo T, Butler AE, Rizza RA, et al. High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress–mediated β-cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. Diabetes. 2007; 56(8):2016-27.
29. Asthana S, Mallick B, Alexandrescu AT, Jha S. IAPP in type II diabetes: Basic research on structure, molecular interactions, and disease mechanisms suggests potential intervention strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 2018; 1860(9):1765-82.
30. EL-Sabbagh D, Dawood L, Abdallah AA, Hassan S. Effect of Alpha Lipoic Acid on Apoptotic Mechanisms and Oxidative Stress in Pancreatic Cells of High Fat Diet Induced Type II Diabetes Mellitus in Rats. *Med J Cairo Univ* 2019; 87, 3: 1615-1623.
31. Uchendu C. Chronic co-exposure to chlorpyrifos and deltamethrin pesticides induces alterations in serum lipids and oxidative stress in Wistar rats: Mitigating role of alpha-lipoic acid. *Environmental Science and Pollution Research* 2018; 19605-11.
32. Kim SJ, Nian C, Widenmaier S, Mcintosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide-mediated up-regulation of β -cell antiapoptotic Bcl-2 gene expression is coordinated by cyclic AMP (cAMP) response element binding protein (CREB) and cAMP-responsive CREB coactivator 2. *Molecular and cellular biology* 208; 28 (5): 1644-56.
33. Mendoza-Núñez VM, García-Martínez BI, Rosado-Pérez J, Santiago-Osorio E, Pedraza-Chaverri J, Hernández-Abad VJ. The effect of 600 mg alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress, inflammation, and RAGE in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019; 12: 2019.
34. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid-biological activity and therapeutic potential. *Pharmacological Reports* 2011; 63(4):849-58.
35. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Mobini M, Lankarani KB, Moosazadeh M, et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition & metabolism 2018*; 1;15(1):39
36. Ansar H, Mazloum Z, Ghaem H. The effect of alpha-lipoic acid on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Birjand University of Medical Sciences* 2010;16(4): 5-12.
37. Khamaisi M, Potashnik R, Tirosh A, Demshchak E, Rudich A, Trischler H, et al. Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism* 1997; 46(7):763-8.
38. Daryanoosh F, Shkibaie M, Zamanie A, Mohammadi M. Effect of aerobic exercise and alpha lipoic acid supplement on insulin resistance in females with type 2 diabetes. *Gorgan University of Medical Sciences J* 2015; 17(3):69-80.
39. Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(3-4):309-14.
40. Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T, Tritschler HJ, Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by α-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia* 2000; 43(3):294-303.
41. Karimi M, Eizadi M. The effect of interval training on FOXO1 expression in pancreas tissue of diabetic

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

rats with high fat diet and STZ. *Razi Journal of Medical Sciences* 2019; 26(6):95-104.
42. Nieuwoudt S, Fealy C, FoucherJ, Scelsi AR, Malin SK, PagadalaM, et al. functional high-intensity training improves pancreatic -cell function in adults with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; 313: 314–320.
43. Nurdin S, Nugraheni N, Mei Nulan S. Moderate Intensity of Physical Exercise increased B (Beta) Cell and Size of Langerhans Islets in Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus Rats. *Surabaya Physical Medicine and Rehabilitation J* 2019; 1(2): 52-58.
44. Aboutaleb N, Shamsaei N, Khaksari M, Erfani S, Rajabi H, Nikbakht F. Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. *J Physiol Sci* 2015; 65: 435-443.
45. Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, Garrido P, Sereno J, Mascarenhas F, et al. Differential effects of acute extenuating and chronic training exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Med Inflam* 2011; 5:69-82.
46. Jahaniansaroudi M, Matinhomaee H, Farzangi P. Effect of Continuous and Interval Exercise on the Necroptosis and Apoptosis of Endoplasmic Reticulum Proteins in the Heart of Diabetic Wistar Rats. *Ilam University of Medical Sciences* 2020, 22(5): 53-63.
47. Allen DA, Yaqoob MM, Harwood SM. Mechanisms of high glucose-induced apoptosis and its relationship to diabetic complications. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 705-713.
48. Gomezmerino D, Drogou C, Guezennec C, Chennaoui M. Effects of chronic exercise on cytokine production in white adipose tissue and skeletal muscle of Rats. *Cytokine* 2017; 40:23-9.
49. Pasavand P, Hosseini A, Farsi S. The Effect of Moderate and High Intensity Endurance Trainings with Genistein on TNF- α and IFN- γ in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Iranian jo of diabetes and obesity* 2019; 11(1), 46-55.
50. Farinha J, Ramis T, Vieira A, Macedo R, Rodrigues-Krause J, Boeno F, Helena T, et al. Glycemic, inflammatory and oxidative stress responses to different high-intensity training protocols in type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Journal of Diabetes and Its Complication* 2018; 14(5): 26-41.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]

The Effect of Exercise Training Intensity and Alpha-Lipoic Acid Supplement on IAPP Gene Expression in the Pancreas in Type 2 Diabetic

Abdollah Fatemi [1], Amin Farzaneh Hesari*[1], Hajar Abaszadeh [1], Mino Dadban Shahamat [2]

1. *Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran*
2. *Department of Exercise Physiology, Azadshahr Branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Iran*

ABSTRACT

Background: The formation of islet amyloid polypeptide (IAPP) have been proposed for d increased β-cell apoptosis in type 2 diabetes. Exercise training plays a protective role against diabetes. Alpha lipoic acid (ALA) is a powerful biological antioxidant. However, the role of exercise training and ALA on IAPP are not well understood. The aim of the present study was to investigate the effect of training with different intensity and Alpha lipoic acid supplement on pancreatic mRNA IAPP in rats with type 2 diabetes.

Methods: In this experimental study, 35 wistar rats were randomly divided into seven groups: control, diabetic (D), diabetic+ alpha lipoic acid (ALA), diabetic high intensity training (HIT), diabetic moderate intensity training (MIT), diabetes HIT+ALA (ALA+HIT), diabetic MIT +ALA (ALA+MIT). The HIT and MIT protocols was performed five days a week for six weeks. HIIT included 10 bouts of four minutes (running at 85–90% of VO2max) and MIT 13 bouts of four minutes (running at 65–70% of VO2max). ALA was administered orally 20 mg/kg once a day by gavage. Real-time PCR method for the relative expression of mRNA of IAPP gene were used.

Results: The level of IPAA increased significantly in diabetic group compared to control (p=0.0039). Also, level of IPAA decreased significantly in ALA (p=0.01) and ALA+HIT diabetic group (p=0.021).

Conclusion: diabetes is associated with increased mRNA IAPP in pancreatic β-cell and HIT plus ALA can be as an effective intervention in decreasing IAPP in pancreatic β-cell. in diabetics.

Keywords: Exercise Training Intensity, Alpha Lipoic Acid, Apoptosis, Diabetes

* Department of Exercise Physiology, Humanity Faculty, Islamic Azad University, Farah Abad Rd, Sari. Zip code:48161-19318 Fax: 01133033751, Tel: +989113707492, Email: af.hessari@gmail.com

Copyright © 2021 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-04]