

Effect of continuous training on the level of PPAR- and PRDM16 proteins in adipose tissue in overweight diabetes rats

M. Shabani¹, F. Daryanoosh¹, M. Salesi¹, M. Kooshki Jahromi¹, AA. Fallahi¹

¹Department of Physical Education, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Corresponding Address: Farhad Daryanoosh, Department of Physical Education, School of Education and Psychology, Shiraz, Iran.

Tel: +98-917-3014032; Email: daryanoosh@shirazu.ac.ir

Received: 10 Apr 2018; Accepted: 3 Jul 2018

*Abstract

Background: PPAR- and PRDM16 proteins have key role in the metabolism of adipose tissue and the conversion of white tissue to brown adipose tissue. But, the role of exercise on these two important proteins has not been studied in subcutaneous adipose tissue.

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of continuous training on the level of PPAR- and PRDM16 proteins in the adipose tissue in overweight male Sprague-Dawley rats with diabetes.

Methods: In this study, 16 two-month old Sprague-Dawley rats with an average weight of 270 ± 20 g were selected and randomly divided into two groups: control (n=8) and continuous training (n=8). The training group exercised according to the training program 4 days a week for 8 weeks while the control group did not have a training program. Independent t-test was used to analyze the data.

Findings: There was a significant increase in the expression of PPAR- ($P=0.004$) and PRDM16 ($P=0.0001$) proteins in the training group compared to control group.

Conclusion: Considering the increase of PPAR- and PRDM16 proteins in adipose tissue after continuous exercise and the important role of these two proteins in the fat metabolism, aerobic exercise can be an important mechanism for reducing this tissue in obese individuals and converting white tissue to brown.

Keywords: Adipose tissue, Rats, Exercise, PPAR gamma, PRDM16

Citation: Shabani M, Daryanoosh F, Salesi M, Kooshki Jahromi M, Fallahi AA. Effect of continuous training on the level of PPAR- and PRDM16 proteins in adipose tissue in overweight diabetes rats. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 22(3): 4-12.

تأثیر تمرین تداومی بر محتوای پروتئین‌های PPAR- و PRDM16 در بافت چربی موش‌های صحرایی دیابتی دارای اضافه وزن

مریم شعبانی^۱، دکتر فرهاد دریانوش^۱، دکتر محسن نالئی^۱، دکتر مریم کوشکی چهرمی^۱، دکتر علی اصغر فلاحی^۱

^۱ گروه علوم ورزشی دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

آدرس نویسنده مسؤل: شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، بخش علوم ورزشی، تلفن ۰۹۱۷۳۰۱۴۰۳۲
تاریخ دریافت: ۹۷/۱/۲۱؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۴/۱۲

چکیده

زمینه: پروتئین‌های PPAR- و PRDM16 نقش کلیدی در سوخت و ساز بافت چربی و تبدیل بافت سفید به بافت چربی قهوه‌ای هستند. هنوز نقش فعالیت ورزشی بر این دو پروتئین مهم در بافت چربی زیرجلدی بررسی نشده است.

هدف: این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرین تداومی بر محتوای پروتئین‌های PPAR- و PRDM16 در بافت چربی موش‌های صحرایی نر اسپراگ‌داولی دیابتی دارای اضافه وزن انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۶ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 270 ± 20 گرم انتخاب و به روش تصادفی به ۲ گروه؛ تمرین (۸ سر) و کنترل (۸ سر) تقسیم شدند. گروه تمرینی ۴ روز در هفته مطابق با برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته به فعالیت ورزشی پرداختند؛ در حالی که گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد.

یافته‌ها: افزایش معناداری در محتوای پروتئین‌های PPAR- ($P=0/004$) و PRDM16 ($P=0/001$) در گروه تمرین نسبت به کنترل مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به افزایش محتوای پروتئین‌های PPAR- و PRDM16 در بافت چربی به دنبال فعالیت ورزشی تداومی و نقش‌های مهم این دو پروتئین در سوخت و ساز بافت چربی، فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند یک مکانیسم مهم برای کاهش این بافت در افراد چاق و تبدیل بافت سفید به قهوه‌ای باشد.

کلیدواژه‌ها: بافت چربی، موش‌های صحرایی، ورزش، PPAR-، PRDM16

مقدمه

بافت چربی به عنوان اندام اصلی ذخیره‌کننده انرژی در بدن است. اگرچه انسولین، متابولیسم را در هر دو سلول‌های چربی سفید و قهوه‌ای تنظیم می‌کند، اما نقش این بافت در ذخیره و مصرف انرژی کاملاً متفاوت است. به علاوه، امروزه مطالعات زیادی نشان داده‌اند که بافت چربی سفید و قهوه‌ای در چاقی و دیابت نوع ۲ نقش ایفا می‌کنند.^(۴)

PRDM16 (PR domain containing 16) یک عامل رونویسی انگشتی شکل روی یک مولکول با وزن ۱۴۰ کیلودالتون و حاوی دومین PR است که تعیین‌کننده سرنوشت سلول چربی قهوه‌ای است. بیان PRDM16 در

چاقی و اضافه وزن یکی از دلایل مرگ و میر قابل پیشگیری در ایالت متحده می‌باشد که دلیل این موضوع، ارتباطشان با بسیاری از بیماری‌ها از جمله؛ دیابت نوع ۲، بیماری قلبی-عروقی، سکته و سرطان‌هاست.^(۱) درمان بیماران چاق و دیابتی نوع ۲ نیازمند تلاش‌های زیاد و در وهله اول اصلاح شیوه زندگی است که اغلب اصلاح آن کاری مشکل می‌باشد. در طول سال‌ها، هزینه و تلاش‌هایی برای یافتن هدف درمانی بالقوه برای درمان چاقی و بیماری‌های مرتبط صرف شده است.^(۳،۲) به‌هر حال امروزه برخی مطالعات بیان می‌کنند که راه حل ممکن است خود بافت چربی باشد. گزارش شده است که

فیبروبلاست‌ها یا پیش‌سازهای عضلانی، تمایز سلول چربی قهوه‌ای را تحریک می‌کند. این پروتئین به‌طور انتخابی در سلول‌های چربی قهوه‌ای نسبت به سفید بیان می‌شود.^(۶) همچنین PRDM16 برای تمایز چربی و حفظ سرنوشت بافت چربی قهوه‌ای در موش‌های جوان مورد نیاز است.^(۷) PRDM16 ژن‌هایی مانند UCPI، PPARs را که به میزان بالا در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای نسبت به سفید بیان می‌شوند، بیان می‌کند.^(۸) PPAR- (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) یک عامل رونویسی فعال شده به‌وسیله لیگاند می‌باشد و در سه ایزوفرم 1- 2- 3 بیان و همه این ایزوفرم‌ها از یک نوع ژن ساخته می‌شوند.^(۹) PPAR- نقش مهمی در تمایز آدیپوسیت‌ها ایفا می‌نماید و همچنین بیان آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم لیپید شامل؛ لیپوپروتئین لیپاز و پروتئین‌های انتقال‌دهنده اسید چرب و لیپاز حساس به هورمون و حساسیت به انسولین را تنظیم می‌کند. PPAR- در تمایز هر دو سلول چربی سفید و قهوه‌ای نقش دارد، اگرچه آن‌ها مسیرهای رونویسی مشابهی دارند.^(۹) اهمیت PPAR- از مفاهیم بالینی آگونستش آشکار است که منجر به افزایش بیان آدیپوکاین‌ها به‌ویژه در درمان مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌شود. همچنین مطالعات نشان داد که بیماران با موتاسیون منفی در ژن PPAR-، شرایط دیابت خیلی جدی دارند که نشان‌دهنده ارتباط بین دیابت نوع ۲ و این پیام‌رسان مولکولی است.^(۱۰)

پژوهش‌گران معتقدند این پروتئین‌ها (PRDM16 و PPAR-) می‌توانند سلول‌های چربی سفید ذخیره‌کننده کالری را به سلول‌های چربی قهوه‌ای سوزاننده چربی تبدیل کنند. پروتئین PRDM16 می‌تواند داروی ضدچاقی برای آیندگان باشد. ترکیباتی که این پروتئین را فعال می‌کنند می‌توانند در سوزاندن سریع چربی به افراد کمک کنند. هر قدر چربی قهوه‌ای در بدن فعال‌تر باشد، میزان چربی و اضافه وزن بدن کاهش می‌یابد.^(۱۱) فعالیت ورزشی منظم تأثیرات مفیدی بر سلامت کلی دارد و نقش

ورزش در درمان و پیشگیری از بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت نوع ۲ به‌خوبی شناخته شده است. تمرین ورزشی، هموستاز گلوکز کل بدن را بهبود بخشیده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد که این تأثیرات را مربوط به سازگاری‌های عضله اسکلتی، بافت چربی و... می‌دانند.^(۱۲) در پژوهشی رینگ‌هولم و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی فعالیت ورزشی بر بیان ژن پروتئین PRDM16 در موش‌ها پرداختند. این محققان با توجه به تغییر پروتئین PRDM16 در اثر یک جلسه ورزش حاد دریافتند که ورزش حاد موجب تنظیم چندین ژن در بافت چربی سفید موش برای تبدیل به بافت چربی قهوه‌ای می‌شود.^(۱۳) لیو و همکاران (۲۰۱۵) در پژوهشی دریافتند که فعالیت ورزشی داوطلبانه، مانع از التهاب کولون در موش چاق شده با رژیم پُرچرب توسط تنظیم فعالیت PPAR- می‌شود.^(۱۴)

هنوز اثرات پروتئین‌های PRDM16 و PPAR- و نقش نوع فعالیت ورزشی در تنظیم این دو پروتئین در بافت چربی به‌خوبی مشخص نشده است. همچنین نقش این پروتئین‌ها در انواع بیماری‌های مرتبط با چاقی مانند؛ دیابت نوع ۲، پُرفشاری خون، بیماری‌های قلبی و سرطان ناشناخته مانده است؛ بنابراین تحقیقات بیش‌تری بر روی پروتئین‌های PRDM16 و PPAR- در بافت چربی مورد نیاز است. از طرفی محققان حاضر تاکنون پژوهش‌های بسیار کمی که تأثیر فعالیت ورزشی بر تنظیم PRDM16 و PPAR- را بررسی کرده باشند مشاهده نموده‌اند. با توجه به نقش‌های بسیار مهم ذکر شده این دو پروتئین در تنظیم بافت چربی در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین‌های تناوبی بر میزان پروتئین‌های PRDM16 و PPAR- در بافت چربی موش‌های صحرایی نر اسپراگ‌داولی دیابتی دارای اضافه وزن می‌باشد.

* مواد و روش‌ها:

پژوهش حاضر از نوع تجربی- بنیادی می‌باشد که به

(سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه) بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ۸ هفته تغییری نداشت.^(۱۷) در این مدت، گروه کنترل هیچ گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند.

برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل تنش آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت چربی زیرجلدی از مکان لایه چربی اپیدیمی (Epididymal fat pad) بدن حیوان برداشته و در سرم فیزیولوژیک شست و شو داده شد و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- فریزر شد. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن- بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شدند. در این روش ابتدا هموزنه بافت چربی زیرجلدی‌ها در لیز بافر RIPA حاوی آنتی‌پروتئاز کوکتیل (Sigma) تهیه شد و پس از سانتیفریوژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با سمپل لودینگ بافر با الکتروفورز در ژل آکرلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS) تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی بر روی غشا ترانسفر شده و بعد از بلوکه کردن غشا با محلول سرم آلبومین گاوی ۳ درصد به مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاه با آنتی‌بادی اولیه خرگوشی anti-PPAR- (ab209350) و anti-PRDM16 (sc-130243) رقیق شده (۱/۵۰۰) در محلول بلاکینگ به مدت یک شب در دمای ۴ درجه پروب شدند. پس از سه بار شست و شو با بافر فسفات نمکی توائن دار با آنتی‌بادی ثانویه ضد خرگوشی کونژوگه با HRP(sc-2004) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مجاور گردیدند. ایمون کمپلکس‌های ایجاد شده با روش کمی لومینسانس و استفاده از فیلم

صورت گروه آزمایش و کنترل انجام گرفت. در این پژوهش، ۱۶ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ داولی با میانگین وزن 20 ± 270 گرم از حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند. موش‌های صحرایی در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگه‌داری می‌شدند. غذای حیوانات به صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز حیوانات به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی، در اختیار آن‌ها قرار داده شد. اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد توجه قرار گرفت.

برای ایجاد دیابت نوع ۲ در موش‌های صحرایی، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با $\text{pH} = 4/5$) به صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بعد از تزریق ویتامین ب ۳ با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید.^(۱۵) جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آن‌ها ۳ روز پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی حیوانات اندازه‌گیری و قند خون از ۱۲۶ تا ۲۶۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع ۲ در نظر گرفته شد.^(۱۶) یک هفته پس از القای دیابت؛ موش‌های صحرایی به روش تصادفی به ۲ گروه: تمرین (۸ سر) و کنترل (۸ سر) تقسیم شدند. سپس حیوانات گروه‌های تمرین برای آشنایی با تردمیل به مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان دویدند. برنامه گروه تمرینی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود. کل مدت زمان دویدن حیوانات در هر جلسه بر روی تردمیل ۴۲ دقیقه، شامل ۶ دقیقه گرم کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه)، ۳۰ دقیقه تمرین تداومی (سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر بر دقیقه) و ۶ دقیقه سرد کردن

گرفت. سطح معنی داری کمتر و مساوی با ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

*** یافته ها:**

نتایج نشان دادند که به دنبال ۸ هفته تمرین ورزشی، افزایش معنی داری در محتوای پروتئین PPAR- و PRDM16 بین گروه های تمرین و کنترل وجود دارد (به ترتیب $P=0/004$ و $P=0/0001$) (جدول و نمودار شماره ۱).

رادیوگرافی به ظهور رسیدند.

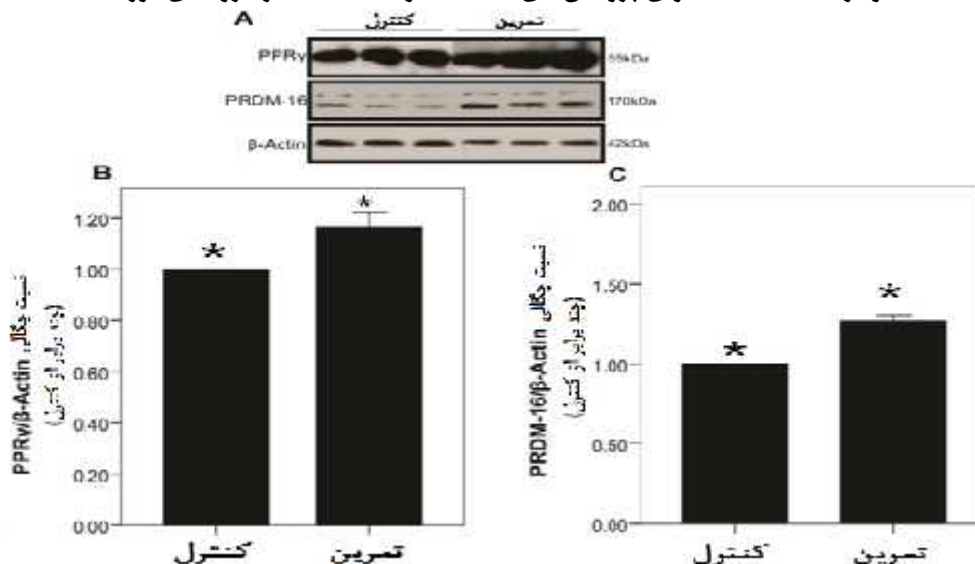
دانسیته باندها توسط نرم افزار Image J اندازه گیری و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل لودینگ کنترل (بتا اکتین) به صورت چند برابر گروه کنترل ارایه شدند. ابتدا از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین نرمالیتی توزیع داده های پژوهش استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع نمرات در متغیرها از آزمون پارامتریک تی مستقل برای مقایسه بین گروهی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۹ انجام

جدول ۱- نتایج آماری تی مستقل متغیرهای وزن و محتوای پروتئین های PPAR- و PRDM16

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	مقدار تی	سطح معنی داری
وزن (گرم)	کنترل (هفته اول)	۲۶۱/۸۳	۱۲/۴۶	۳/۴۰	*۰/۰۱
	کنترل (هفته هشتم)	۳۱۵	۲۷/۹۲		
	تمرین (هفته اول)	۲۸۰/۳۳	۳۸/۶۸	۱/۴۷	
	تمرین (هفته هشتم)	۲۸۳/۱۷	۳۵/۱۴		
محتوای پروتئین PPAR-	کنترل	۱	۱/۰۹	۴/۸۸	*۰/۰۰۴
	تمرین	۱/۱۶	۳/۳۹		
محتوای پروتئین PRDM16	کنترل	۱	۸/۸۸	۱۳/۷۸	*۰/۰۰۰۱
	تمرین	۱/۲۶	۶/۸۵		

* سطح معنی داری

نمودار ۱- مقایسه محتوای پروتئین های PPAR- و PRDM16 در گروه های مورد مطالعه



A: تصاویر ایمونوبلاتینگ پروتئین های PPAR- و PRDM16 و actin- به عنوان لودینگ کنترل در بافت چربی زیرجلدی
 B: نمودار ستونی نشان دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین PPAR- در مقابل لودینگ کنترل که به صورت چند برابر گروه کنترل ارایه شده است
 C: نمودار ستونی نشان دهنده مقادیر کمی شده باندهای پروتئین PRDM16 در مقابل لودینگ کنترل که به صورت چند برابر گروه کنترل ارایه شده است

* بحث و نتیجه گیری:

که فعالیت اختیاری داخل تردمیل منجر به افزایش سطوح PPAR- و PPAR- در موش‌های صحرایی تمرین کرده نمی‌شود.^(۳۱) نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق پتریدو و همکاران در یک راستا نمی‌باشد. از عوامل مهم این تناقض می‌توان به نوع فعالیت ورزشی اشاره کرد. در تحقیق حاضر فعالیت ورزشی هوازی از نوع اجباری بوده که موش‌های صحرایی فعالیت ورزشی را بر روی تردمیل انجام دادند؛ اما در تحقیق پتریدو و همکاران نوع فعالیت اختیاری بود که موش‌ها براساس میل و رغبت فعالیت ورزشی را انجام می‌دادند؛ بنابراین علاوه بر نوع فعالیت ورزشی، شدت تمرین در ورزش اجباری نسبت به فعالیت اختیاری بسیار بالاتر بوده که می‌تواند از عوامل مهم دیگر در افزایش سطوح پروتئین PPAR- در تحقیق حاضر نسبت به تحقیق پتریدو و همکاران باشد. فعالیت ورزشی سبب افزایش بیان ژن‌های ترموژنیک و نیز افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌شود و می‌تواند کاهش وزن و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد.

با توجه به نقش فعالیت ورزشی در افزایش سطوح پروتئین PPAR- و عامل مهم در درمان چاقی، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های مزمن ناشی از آن، فعالیت ورزشی می‌تواند عنصر مهمی در رشد و توسعه چربی قهوه‌ای و بیان ژن‌های ترموژنیک آن باشد.^(۱۲،۱۱) مکانسیم‌هایی که تاکنون در ارتباط با تبدیل چربی سفید به چربی قهوه‌ای و بژ کشف شده است نشان‌دهنده نقش‌های بسیار مهم پروتئین‌های PPAR- و PRDM16 است. در سلول‌های سفید چربی زیرجلدی پروتئین PPAR- با اتصال به پروتئین Sirt1 منجر به بیان و فعال شدن پروتئین PRDM16 می‌شود که این افزایش باعث تبدیل سلول‌های چربی سفید به قهوه‌ای می‌شود.^(۱۱) از طرفی مشاهده شده است که استفاده از داروی تیازولیدین دیون توسط افراد دیابتی نوع ۲ روی PPAR- اثر می‌گذارد و این دارو همراه با Sirt1 و PPAR- منجر به فعال‌سازی PRDM16 می‌شود که می‌تواند بافت سفید چربی را به

نتایج تفاوت معناداری را بین گروه‌های کنترل و تمرین در محتوای پروتئین‌های PPAR- و PRDM16 نشان داد. این نتایج افزایش معناداری را در گروه تمرین نسبت به کنترل نشان داد. براساس نتایج مطالعات مشاهده می‌شود یکی از سودمندترین مزایای فعالیت ورزشی به جز بهبود شرایط کل خود بدن، قهوه‌ای شدن بافت سفید چربی است که دو پروتئین مهم PPAR- و PRDM16 در این امر بسیار مهم هستند.^(۲۰-۱۸)

فتون و همکارانش (۲۰۱۰) گزارش کردند که تمرین ترکیبی (تمرین هوازی با ۵۵ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و تمرین مقاومتی دایره‌ای با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر قدرت) باعث افزایش معنادار PPAR- پس از شش و دوازده ماه می‌شود و این در حالی است که PPAR- فقط پس از شش ماه افزایش پیدا کرد.^(۲۰) نتایج تحقیقات فتون و همکارانش با نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا می‌باشد؛ زیرا در هر دو تحقیق محتوای پروتئین PPAR- افزایش یافته است. از نکات بسیار مهم در تحقیق حاضر نسبت به تحقیق فتون، مدت زمان این افزایش است. پروتکل تمرینی تحقیق حاضر توانسته است در مدت زمان ۸ هفته منجر به افزایش معنادار سطوح این پروتئین شود؛ اما در تحقیق فتون و همکارانش این افزایش بعد از مدت زمان شش ماه بوده است که می‌توان به عواملی مانند؛ نوع، شدت فعالیت ورزشی و بیمار بودن آزمودنی‌های تحقیق حاضر اشاره کرد. آزمودنی‌های تحقیق حاضر مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند که پروتکل تمرینی را با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت انجام دادند؛ اما در تحقیق فتون و همکاران تمرین ترکیبی را انجام داده بودند که شدت تمرین هوازی برابر با ۵۵ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی برای افراد سالم بوده است. در مقابل، در تحقیقی دیگر پتریدو و همکاران (۲۰۰۷) تأثیر دوییدن در تردمیل را بر فعالیت PPAR- و PPAR- در عضله‌ها/دوقلو، کبد و بافت چربی موش‌های صحرایی به مدت ۸ هفته بررسی و نشان دادند

دهد. تعدادی از این سازگاری های متابولیک برای بافت چربی می تواند مستقل از تغییرات معنی دار در کاهش وزن رخ دهد. عوامل مختلف سلولی و مولکولی در ایجاد این تغییرات درگیر هستند که از مهم ترین آن ها می تواند پروتئین های PRDM16 و PPAR- باشد.^(۲۲)

در نهایت از آنجا که محتوای پروتئین های PRDM16 و PPAR- در تحقیق حاضر افزایش معنی داری یافته است می توان گفت که این پروتئین ها نقش مهمی در این فرایندهای پاتولوژیک ایفا می نمایند. همچنین افزایش سطوح این پروتئین ها می تواند منجر به تبدیل بافت سفید چربی به بافت قهوه ای شود و ویژگی های ترموژنیک BAT (داشتن تعداد زیاد میتوکندری و افزایش سوخت و ساز) را در پی داشته باشد.^(۲۰) همچنین فعالیت ورزشی تداومی با طبیعی نگه داشتن وزن و کاهش بافت چربی می تواند عامل مهمی برای کاهش مقاومت به انسولین باشد.

*سپاس گزاری:

بدین وسیله از همکاری اساتید دانشکده علوم پزشکی دانشگاه شیراز و همه دوستانی که در این امر مهم ما را یاری کردند تقدیر و قدردانی می شود. این مطالعه با کد اخلاق IR.SUMS.REC.1396.S1061 دانشگاه علوم پزشکی شیراز به تصویب رسیده است.

*مراجع:

1. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab* 2011; 14(5): 575-85. doi: org/10.1016/j.cmet.2011.07.015.
2. Warner A, Mittag J. Breaking BAT: can browning create a better white? *J Endocrinol* 2016; 228(1): R19-29. doi: 10.1530/JOE-15-0408.
3. Zafrir B. Brown adipose tissue: research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. *Horm Metab Res*

قهوه ای یا بژ تبدیل کند.^(۱۱) بنابراین با افزایش پروتئین های PPAR- و PRDM16 توسط فعالیت ورزشی در تحقیق حاضر می توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی علاوه بر سودمندی در تنظیم وزن و افزایش حساسیت به انسولین می تواند توسط این دو پروتئین بافت چربی سفید را به قهوه ای تبدیل کند.

در پژوهشی دیگر، رینگ هولم و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی فعالیت ورزشی بر بیان ژن پروتئین PRDM16 در موش ها پرداختند. تمرین ورزشی شامل یک دوره فعالیت ورزشی کوتاه مدت (حاد) دویدن بر روی تردمیل بود. نتایج افزایش سطوح پروتئین PRDM16 را در هفته های دو و شش نشان داد؛ اما در هفته دهم سطوح این پروتئین کاهش چشمگیری یافته بود.^(۱۳) نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق رینگ هولم و همکاران در هفته های ۲ و ۶ هم راستا است. ماهیت تمرینات کوتاه مدت (حاد) با تمرینات هوازی با شدت متوسط بسیار متفاوت است. در تمرینات کوتاه مدت شدت تمرین بالا می باشد که فشار زیادی به آزمودنی ها در مدت زمان کمی می آورد که این می تواند نتایج گوناگونی مانند یک افزایش سریع سپس یک کاهش را در پی داشته باشد.

مکانسیم احتمالی دیگری که به نقش بسیار مهم پروتئین های PPAR- و PRDM16 می پردازد در ارتباط با بالغ شدن سلول های چربی قهوه ای نابالغ به سلول های بالغ است. در این ارتباط پروتئین PPAR- با اتصال به پروتئین دیگری به نام Ebf2 منجر به بیان و ترویج پروتئین PRDM16 می شود و این امر منجر به تبدیل سلول های بافت چربی قهوه ای نابالغ به بالغ و سپس توسط پروتئین PGC-1 فعال شود.^(۱۱) بنابراین فعالیت ورزشی با افزایش پروتئین های PPAR- و PRDM16 علاوه بر تبدیل بافت سفید به قهوه ای منجر به تبدیل سلول های چربی قهوه ای نابالغ به سلول های بالغ می شود. در کل نتایج مطالعات نشان داده اند که تمرینات ورزشی می تواند بیان پروتئین های مهم متابولیک مانند PPAR-، PRDM16، UCP1 و PGC-1 را تغییر

- 2013; 45(11): 774-85. doi: org/10.1055/s-0033-1348264.
4. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013; 19(10): 1252-63. doi: 10.1038/nm.3361.
5. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest* 2011; 121(1): 96-105. doi: org/10.1172/JCI44271.
6. Kajimura S, Seale P, Kubota K, Lunsford E, Frangioni JV, Gygi SP, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16–C/EBP- transcriptional complex. *Nature* 2009; 460(7259): 1154-8. doi: 10.1038/nature08262.
7. Cohen P, Levy JD, Zhang Y, Frontini A, Kolodin DP, Svensson KJ, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell* 2014; 156(1-2): 304-16. doi: org/10.1016/j.cell.2013.12.021.
8. Harms MJ, Lim HW, Ho Y, Shapira SN, Ishibashi J, Rajakumari S, et al. PRDM16 binds MED1 and controls chromatin architecture to determine a brown fat transcriptional program. *Genes Dev* 2015; 29(3): 298-307. doi: 10.1101/gad.252734.114.
9. Lo KA, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci Rep* 2013; 33(5): e00065. doi: 10.1042/BSR20130046.
10. Koppen A, Kalkhoven E. Brown vs white adipocytes: the PPAR coregulator story. *FEBS Lett* 2010; 584(15): 3250-9. doi: org/10.1016/j.febslet.2010.06.035.
11. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab* 2015; 22(4): 546-59. doi: org/10.1016/j.cmet.2015.09.007.
12. Porcari J, Bryant C, Comana F. Exercise physiology. FA Davis; 2015. 36-62.
13. Ringholm S, Grunnet Knudsen J, Leick L, Lundgaard A, Munk Nielsen M, Pilegaard H. PGC-1 is required for exercise-and exercise training-induced UCP1 up-regulation in mouse white adipose tissue. *PloS One* 2013; 8(5): e64123. doi: org/10.1371/journal.pone.0064123.
14. Liu WX, Wang T, Zhou F, Wang Y, Xing JW, Zhang S, et al. Voluntary exercise prevents colonic inflammation in high-fat diet-induced obese mice by up-regulating PPAR- activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 459(3): 475-80. doi: org/10.1016/j.bbrc.2015.02.047.
15. Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoît NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Bersama engleriana* leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 264. doi: org/10.1186/1472-6882-12-264.
16. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2006; 107(2): 285-90. doi: org/10.1016/j.jep.2006.03.012.
17. Burniston JG. Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity-controlled endurance exercise. *Proteomics* 2009; 9(1): 106-15. doi: org/10.1002/pmic.200800268.
18. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MØ, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome

of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res* 2009; 81(4): 723-32. doi: org/10.1093/cvr/cvn332.

19. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008; 118(4): 346-54. doi: org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822.

20. Fatone C, Guescini M, Balducci S, Battistoni S, Settequattrini A, Pippi R, et al. Two weekly sessions of combined aerobic and resistance exercise are sufficient to provide beneficial effects in subjects with

Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(7): 489-95. doi: org/10.1007/BF03346630.

21. Petridou A, Tsalouhidou S, Tsalis G, Schulz T, Michna H, Mougios V. Long-term exercise increases the DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor in rat adipose tissue. *Metabolism* 2007; 56(8): 1029-36. doi: org/10.1016/j.metabol.2007.03.011.

22. Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi SC. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2017; 232(1): 61-8. doi: org/10.1002/jcp.25450.