Feyz Medical Sciences Journal
2023, Volume 27, Issue 4
Pages: 368-378
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
Original Article

The effect of aerobic exercise on the function of the local renin-angiotensin system and gluconeogenesis pathway in the liver tissue of type 2 diabetic mice

Mohadeseh Shojaei [1], Fatemeh Kazeminasab[1*], Mohammad Javad Pourvaghar [2]

[1] Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

[*]**Corresponding author: Fatemeh Kazeminasab**, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, I.R. Iran
Email: f_kazemi85@yahoo.com

Received: 2 June 2023 **Revised:** 30 October 2023 **Accepted:** 5 August 2023

Abstract

Background and Aim: One of the important and effective physiological systems in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the local renin-angiotensin system. The aim of the present study was to investigate the effect of aerobic exercise on the function of the local renin-angiotensin system and the gluconeogenesis pathway in the liver tissue of T2DM mice.

Methods: Eighteen mice were fed a high-fat diet (HFD) for 8 weeks, then injected with streptozotocin and high-fat diet for 4 weeks. They were diagnosed with type 2 diabetes. After the induction of T2DM, the mice were randomly divided into two groups: 1. diabetes-non-exercise group, 2. diabetes-exercise group. Mice in the training group trained 5 days/week, 45 minutes/session for eight weeks on a treadmill with an average speed of 20 m/min. The blood was taken from mice and liver tissue was extracted and frozen in liquid nitrogen to check the expression of angiotensin II, Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (Pepck), At1 receptor, and Mass receptor.

Results: The results showed that consumption of HFD and injection of streptozotocin increased blood glucose in mice (P=0.001). Also, the results of the one-way analysis of variance (ANOVA) showed that eight weeks of aerobic training caused a significant decrease in the expression of angiotensin II gene (P=0.001), Pepck gene (P=0.003), At1 receptor (P=0.001), and blood glucose (P=0.002) levels in the diabetes-exercise group compared to the diabetes-non exercise group. Also, aerobic training led to a significant increase in the expression of Mass receptor (P=0.001) in diabetes-exercise mice vs. the diabetes-non exercise group.

Conclusion: It seems that eight weeks of aerobic training can improve insulin sensitivity and type 2 diabetes through decreasing the expression angiotensin II, At1 receptor, the inhibition of hepatic gluconeogenesis, and the increasing of Mass receptor.

Keywords: Aerobic exercise, Angiotensin II, Gluconeogenesis, Type 2 diabetes

Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۲
صفحات: ۳۷۸-۳۶۸
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
اصیل پژوهشی

اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوژنز در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو

محدثه شجاعی[۱]، فاطمه کاظمی نسب[۲*]، محمد جواد پوروقار[۲]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
[۲] گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۱۲ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۲/۰۸/۸ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۲/۰۵/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: یکی از سیستم‌های فیزیولوژیک مهم و موثر در پاتوژنز دیابت نوع دو (T2DM)، سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی است. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوژنز در بافت کبد موش های T2DM بود.

روش‌ها: ۱۸ موش به مدت ۸ هفته از رژیم غذایی پرچرب (HFD) استفاده کردند، سپس با استفاده از تزریق استرپتوزوتوسین و HFD به مدت ۴ هفته، به T2DM مبتلا شدند. پس از القای دیابت نوع دو، موش ها به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: ۱.گروه دیابت-بی تمرین، ۲. گروه دیابت-تمرین. موش‌های گروه تمرین، ۵ روز/هفته، ۴۵ دقیقه/جلسه به مدت هشت هفته بر روی تردمیل با سرعت متوسط ۲۰ بر در دقیقه تمرین کردند. خون‌گیری از موش‌ها انجام شد و بافت کبد برای بررسی بیان ژن‌های آنژیوتانسین II، فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (Pepck)، گیرنده At1 وگیرنده Mass، استخراج و در نیتروژن مایع فریزر شد.

یافته‌ها: مصرف HFD و تزریق استرپتوزوتوسین، سبب افزایش گلوکز خون موش ها شد (P=۰/۰۰۱). همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی سبب کاهش معناداری در بیان ژن آنژیوتانسین II (P=۰/۰۰۱)، Pepck (P=۰/۰۰۳)، گیرنده At1 (P=۰/۰۰۱) و میزان گلوکز خون (P=۰/۰۰۲) در موش‌های دیابت-تمرین نسبت به گروه دیابت-بی‌تمرین شد. همچنین تمرین هوازی منجر به افزایش معنادار در بیان گیرنده Mass (P=۰/۰۰۱) در موش‌های دیابت-تمرین نسبت به گروه دیابت-بی‌تمرین شد.

نتیجه‌گیری: هشت هفته تمرین هوازی از طریق کاهش ژن آنژیوتانسین II، بیان گیرنده At1، مهار گلوکونئوژنز کبدی و افزایش فعالیت گیرنده Mass، می تواند سبب بهبود حساسیت به انسولین و بیماری T2DM شود.

کلیدواژه‌ها: تمرین هوازی، آنژیوتانسین II، گلوکونئوژنز، دیابت نوع دو

*نویسنده مسئول: **فاطمه کاظمی نسب.** پست الکترونیک: f_kazemi85@yahoo.com
آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۲
صفحات: ۳۷۸-۳۶۸
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244

مقدمه

دیابت قندی یک اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی مشخص می شود. دیابت علت اصلی نارسایی کلیوی، نابینایی و قطع عضو است و یک عامل خطر اصلی برای بیماری قلبی و سکته است. شایع ترین نوع دیابت، دیابت نوع دو است که بیش از ۸۰ درصد افراد مبتلا به دیابت را شامل می‌شود. به‌طور کلی، این بیماری در بزرگسالان به ویژه افراد دارای اضافه وزن و چاق رخ می‌دهد.

چاقی، اختلالات متابولیک موجود در دیابت نوع دو مانند هیپرانسولینمی، هیپرگلیسمی و دیس لیپیدمی را تشدید می‌کند [۱] که در نهایت منجر به مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز خون می‌شود [۲]. مقاومت به انسولین یک حالت پاتولوژیک است که در آن عملکرد انسولین در بافت‌های هدف از جمله کبد، عضلات اسکلتی و بافت چربی دچار اختلال می‌شود. هنگام ایجاد مقاومت به انسولین، پاسخ اولیه پانکراس افزایش توده سلولی بتا از طریق نئوژنز (Neogenesis) جزایر است و از آن‌جایی که با پیشرفت بیماری مرگ سلول‌های بتا افزایش و سرعت تکثیر سلول‌های بتا کاهش می‌یابد، به مرور سلول‌های سازنده انسولین از بین می‌روند و بدن با کاهش انسولین مواجه می‌شود. تسریع آپوپتوز سلول‌های بتا پانکراس، حداقل تا حدی به‌دلیل هیپرگلیسمی طولانی مدت و هیپرلیپیدمی است. از سوی دیگر، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد (Reactive oxygen species) میتوکندریایی همراه با افزایش مداوم سطح گلوکز می‌تواند ترشح انسولین را کاهش داده و تولید آن را سرکوب کند [۳].

نکته قابل توجه این است که در شرایط مقاومت به انسولین کبدی که با چاقی و دیس‌لیپیدمی(Dyslipidemia) همراه است، کبد دچار اختلال شده و زمینه را برای بیماری کبد چرب غیر الکلی فراهم می‌کند که شدت این بیماری با مقاومت به انسولین و هیپرگلایسمی مرتبط است [۴]. کبد گلوکز ناشتا را از طریق گلوکونئوژنز و ذخیره گلیکوژن تنظیم می‌کند. همانند عضلات اسکلتی و بافت چربی، مقاومت به انسولین در کبد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد. به‌طور خاص، اختلال تولید گلوکز کبدی توسط انسولین یکی از مشخصه‌های دیابت نوع دو است که منجر به هیپرگلیسمی پایدار می‌شود. اختلال عملکرد کبدی احتمالا به علت افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی در گردش از جمله آلکالین فسفاتاز، آلانین ترانس آمیناز و آسپارتات ترانس آمیناز است. یکی از عوامل اصلی ایجاد هیپرگلیسمی و متعاقب آن آسیب اندام‌های دیابتی، افزایش فعالیت گلوکونئوژنز کبدی و افزایش بیان ژن کلیدی این مسیر–فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (Phosphoenolpyruvate carboxykinase) در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو است [۵].

از طرف دیگر، یکی از سیستم های فیزیولوژیک مهم و موثر در پاتوژنز دیابت نوع دو، سیستم رنین–آنژیوتانسین (Renin-angiotensin system) است. دو نوع RAS در بدن وجود دارد: ۱. RAS سیستمیک، ۲. RAS موضعی. در RAS سیستمیک، رنین با تاثیر بر پروتئین پلاسما سبب تولید آنژیوتانسین I می‌شود. آنژیوتانسین I توسط آنزیم مبدل (Angiotensin- converting enzyme) به آنژیوتانسین II تبدیل می‌شود که باعث افزایش فشار خون، تنظیم و تعادل مایعات در بدن می‌شود. در مقابل ACE2 آنژیوتانسین II را به آنژیوتانسین ۱–۷ و آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین ۱–۹ و ۱–۳ تبدیل می‌کند [۶]. از سویی دیگر، RAS موضعی(Local RAS) در پاتوژنز چاقی، استرس اکسیداتیو، التهاب و مقاومت به انسولین موثر است که افزایش فعالیت این سیستم با هیپرگلیسمی همراه است و فعالیت کبد را مختل می‌کند [۷]. RAS موضعی از طریق دو مسیر عمل می‌کند: ۱. محور آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)–آنژیوتانسین II– گیرنده At1 (ACE-Ang2-AT1 Receptor) که باعث افزایش تولید گلوکز کبدی و کاهش حساسیت به انسولین می‌شود [۸]. ۲. محور آنزیم مبدل آنژیوتانسین II (ACE2)– آنژیوتانسین (۱–۷)– گیرنده Mass (ACE2-Ang (1-7)-Mass Receptor) که به عنوان یک تنظیم کننده منفی RAS عمل می‌کند. این محور نقش محافظتی در برابر ایجاد دیابت نوع دو ایفا می‌کند و مقاومت به انسولین، افزایش جذب گلوکز و کاهش سنتز گلیکوژن در کبد را بهبود می‌بخشد [۹]. از آنجایی که مقاومت به انسولین در کبد به عنوان عامل اصلی ایجاد دیابت نوع دو در نظر گرفته می‌شود، این محور ممکن است به عنوان یکی از راهبردهای درمانی جدید در دیابت نوع دو مورد استفاده قرار گیرد [۱۰].

در حالی‌که مطالعات اخیر نشان داده اند که تمرین ورزشی سبب تنظیم قند خون، کاهش وزن، بهبود حساسیت به انسولین، کاهش مقاومت به انسولین و افزایش بیان گیرنده Mass می‌شود [۸]. برای مثال، یک مطالعه گزارش کرد که یک هفته تمرین شنا منجر به افزایش بیان گیرنده Mass و نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال (eNOS) در بافت قلب موش‌های صحرایی ناشی از فشار خون بالا می‌شود. این نتایج تایید می‌کند که تمرین ورزشی عامل مهمی برای کاهش نقش منفی فعالیت RAS موضعی در تون عروق و عملکرد قلب است [۱۱]. مطالعه دیگر مشاهده کرد که مهار RAS، با استفاده از مسدودکننده‌های گیرنده

*نویسنده مسئول: **فاطمه کاظمی نسب.** پست الکترونیک: f_kazemi85@yahoo.com
آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

آنژیوتانسین۲ (Ang II) یا مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، شیوع دیابت را کاهش می‌دهد [۸].

با توجه به اثرات تمرین هوازی بر کاهش مقاومت به انسولین، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش گلوکونئوژنز کبدی، هدف پژوهش حاضر، اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوژنز در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو است.

روش‌ها

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی تهران مورد تایید قرار گرفت و کد اخلاق به شماره IR.SSRC.REC.1401.148 صادر گردید.

حیوانات

تعداد ۱۸ موش نر با نژاد C57BL/6، وزن تقریبی (۱۰-۱۶ گرم) و رده سنی (۴-۵ هفته) در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. موش‌ها در محیطی با دما ۱±۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد و چرخه تاریکی روشنایی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. همچنین، موش‌ها در طول مدت پژوهش آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و وزن بدن آن‌ها به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد.

گروه‌بندی حیوانات

روش پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی بود. در این مطالعه، حیوانات پس از یک هفته قرار گرفتن در محیط آزمایشگاه و سازگاری با آن به دو گروه تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل Control (تعداد=۶) (۱۲هفته تغذیه شده با رژیم غذایی استاندارد)، ۲. گروه دیابت نوع دو (تعداد=۱۲) (۱۲ هفته تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب).

القای دیابت نوع دو

در این پژوهش به منظور القای دیابت نوع دو، موش‌ها به مدت ۸ هفته از رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد انرژی از چربی، ۲۰ درصد انرژی از کربوهیدرات و۲۰ درصد انرژی از پروتئین) استفاده کردند. سپس استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) با دوز ۱۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها، حل شده در بافر سیترات سدیم) تزریق شد. در ادامه موش‌ها به مدت ۴ هفته دیگر از رژیم غذایی پرچرب استفاده کردند [۱۲]. برای حصول اطمینان از القای دیابت نوع دو، بعد از گذشت ۱۲ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب (پس از ۵ ساعت ناشتا بودن موش‌ها)، تست تحمل گلوکز (Glucose tolerance test) اندازه‌گیری شد. تست تحمل گلوکز با استفاده از تزریق داخل صفاقی ۲ گرم بر کیلوگرم دی-گلوکز (D-glucose) در محلول ۳۰ درصد فسفات بافر سالین (Phosphate-buffered saline) انجام شد. گلوکز خون در زمان‌های صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه اندازه‌گیری شد [۱۳]. پس از القای دیابت نوع دو در مدل حیوانی، موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: ۱.گروه دیابت-بی‌تمرین (Diabetes-Sed) ، ۲.گروه دیابت-تمرین (Diabetes-Exe). موش‌های گروه تمرین، جهت سازگاری با دویدن بر روی تردمیل، در هفته سیزدهم مداخله، با سرعت ۱۷ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه دویدند و هر روز ۱۵ دقیقه به مدت تمرین اضافه شد. به طوریکه، در پایان هفته موش‌ها توانستند با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه و به مدت ۴۵ دقیقه بر روی تردمیل بدوند. پروتکل تمرین هوازی به‌صورت فزاینده و به مدت ۸ هفته طراحی شد: سرعت تمرین به صورت تدریجی و هر دو هفته یکبار افزایش یافت تا به سرعت نهایی ۲۳ متر بر دقیقه رسید (هفته اول و دوم پروتکل ۱۷ متر بر دقیقه، هفته سوم و چهارم ۱۹ متر بر دقیقه، هفته پنجم و ششم ۲۱ متر بر دقیقه و هفته هفتم و هشتم ۲۳ متر بر دقیقه). حیوانات ۵ روز در هفته و هر جلسه ۴۵ دقیقه، شیب صفر درجه تردمیل، به مدت ۸ هفته تحت تمرین هوازی بودند. این پروتکل با شدت متوسط طراحی شده بود که تقریبا شامل ۷۰ درصد Vo2max موش‌ها بود [۱۴].

خون‌گیری، استخراج بافت کبد و سنجش بیان ژن در پایان هفته بیستم پژوهش

پس از هشت هفته اعمال مداخله تمرین ورزشی و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، در حالیکه موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند، از طریق تزریق داخل صفاقی مادهٔ بیهوشی کتامین (دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی موش‌ها، خونگیری انجام شد. سپس بافت کبد استخراج و در نیتروژن مایع و سپس فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. جهت سنجش گلوکز سرمی، خون با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه (RPM) به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و سرم استخراج شد. به منظور اندازه‌گیری بیان ژن‌های فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز، آنژیوتانسین II، گیرنده At1 و گیرنده Mass از تکنیک Real-time PCR استفاده شد.

روش Real-time PCR برای همه نمونه‌ها با استفاده از کیت SYBR Green PCR Master Mix و دستگاه ABI Applied Biosystems انجام شد. مراحل PCR شامل: ۱) واسرشت اولیه (Denaturation) در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۲) ۴۰ سیکل که به ترتیب شامل a) واسرشت در درمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه. b) اتصال (Annealing) در دمای مناسب برای هر پرایمر به مدت ۳۰ ثانیه. c) طویل‌سازی (Elongation) در دمای ۷۲ درجه سانتی-گراد به مدت ۴۵ ثانیه. ۳) طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه

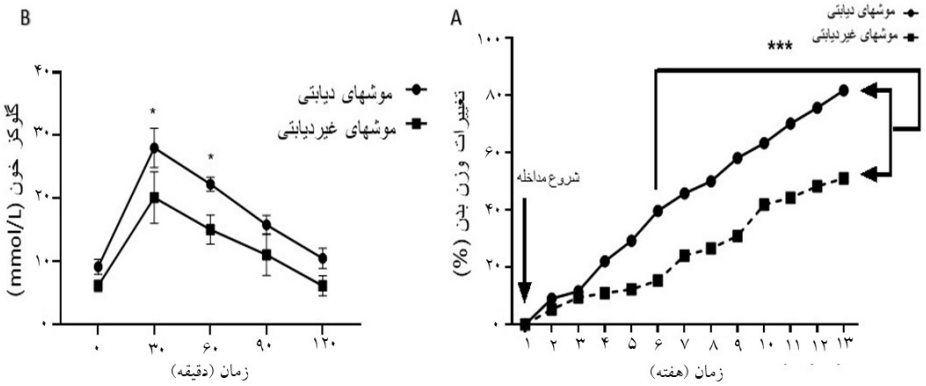
سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود. پس از پایان واکنش Real-time PCR و تعیین خط آستانه با استفاده از نرم افزار دستگاه، سیکل آستانه (Cycle threshold) هر نمونه به دست آمد و با استفاده از روش (2-ΔΔCT) سطوح ژن‌ها نسبت به بیان ژن خانه گردان بتا اکتین (B-actin) محاسبه شد. توالی پرایمرها در جدول ۱ ارائه شده است.

تجزیه و تحلیل آماری

در پژوهش حاضر برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو–ویلک استفاده شد. پس از تایید توزیع طبیعی داده‌ها، برای ارزیابی تغییرات متغیرهای قند خون ناشتا، بیان ژن آنژیوتانسین ۲، گیرنده At1، گیرنده Mass و Pepck بین گروهی از روش تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ و برای تعیین تفاوت معناداری بین دو گروه از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) استفاده شد. همچنین، تغییرات وزن بدن که به صورت هفتگی اندازه گیری شد، با استفاده از آنالیز واریانس با مقادیر تکراری (Repeated Measures) تجزیه و تحلیل شد. نتایج تست تحمل گلوکز (GTT) نیز در هفته دوازدهم پژوهش سنجیده شد و با استفاده از آنالیز واریانس با مقادیر تکراری (Repeated Measures)، تغییرات میزان قند خون در زمان های صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه تحلیل شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و برای ترسیم نمودار-ها از نرم افزار GraphPad Prism 8 نسخه ۲۰۱۵ استفاده شد.

نتایج

تغییرات وزن بدن موش‌ها در طول ۱۲ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب، به صورت هفتگی در شکل 1A نمایش داده شده است. وزن بدن موش‌های گروه دیابتی از هفته ششم به بعد نسبت به موش‌های غیردیابتی تفاوت معناداری داشت (P=۰/۰۱). تست تحمل گلوکز (GTT) در هفته دوازدهم پژوهش بررسی شد. در این تست پس از تزریق گلوکز، سطوح قند خون افزایش پیدا کرد. پس از آن، سطح قند خون به‌تدریج کاهش یافت و درنهایت در زمان ۱۲۰ دقیقه به سطح اولیه بازگشت. تفاوت معناداری در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب در زمان‌های ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه در مقایسه با گروه کنترل (موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی استاندارد) مشاهده شد (P=۰/۰۰۱، شکل 1B). در نتیجه، یافته‌ها نشان‌دهنده القای دیابت نوع دو در موش‌های نر نژاد C57bl/6 بود.



شکل ۱- تغییرات وزن بدن و تست تحمل گلوکز (GTT) پس از اعمال ۱۲ هفته مداخله رژیم پرچرب و استرپتوزوتوسین.
A) تغییرات وزن بدن در موش های دیابتی و غیردیابتی، **B**) میزان گلوکز خون پس از تزریق گلوکز در موش های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب و استاندارد. *** معنی‌داری در سطح کمتر از ۰/۰۰۱ و * معنی داری در سطح کمتر از ۰/۰۵ را نشان می دهد.

همچنین، نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که گلوکز خون در پایان اتمام پژوهش (هفته بیستم) در بین گروه‌ها تفاوت معناداری داشت (P=۰/۰۰۱، F=۴۲/۲۷) نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میزان گلوکز خون در گروه دیابت–بی تمرین به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۱). همچنین میزان گلوکز خون در گروه دیابت–تمرین نسبت به گروه دیابت–بی تمرین به طور معناداری کمتر بود (P=۰/۰۰۲، شکل ۲، جدول ۲).

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۲
صفحات: ۳۷۸-۳۶۸
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244

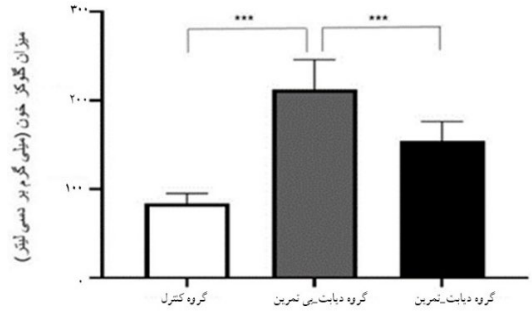
جدول ۱- توالی پرایمرها

ژن (Gene)	پرایمر معکوس Reverse Primer (´۳-´۵)	پرایمر پیشرو Forward Primer (´۳-´۵)
Ang II	TGGACTCCAGGCAGCTGAGA	CTGGATTTATCCACTGACCCAGTTC
Mass Receptor	CTGGCAGGATCACAGAGTTTC	CTCTCCACCTCCTGACTGTTG
At1 Receptor	GCCAAGCCAGCCATCAGC	CTTCGGCCAGCGTCAGTT TC
Pepck	AGGCCCAGTTGTTGACCAAA	TGCGGATCATGACTCGGATG
B-actin	CTGACCCATACCCACCATCAC	ACAACCTTCTTGCAGCTCCTC

جدول ۲- نتایج تحلیل واریانس یک طرفه

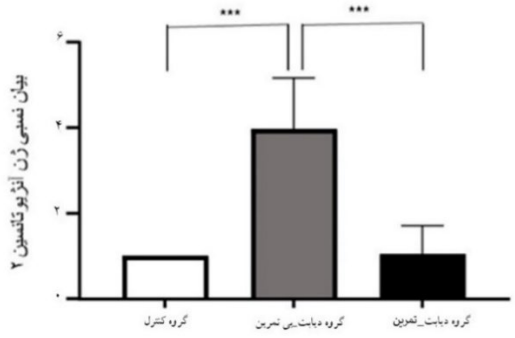
متغیرها	گروه‌ها		F	P
گلوکز ناشتا	گروه کنترل	گروه دیابت-بی تحرک	۴۲/۲۲۷	۰/۰۰۱
	گروه دیابت-بی تحرک	گروه دیابت-تمرین	۴۲/۲۲۷	۰/۰۰۲
آنژیوتانسین ۲	گروه کنترل	گروه دیابت-بی تحرک	۲۷/۴۶۶	۰/۰۰۱
	گروه دیابت-بی تحرک	گروه دیابت-تمرین	۲۷/۴۶۶	۰/۰۰۱
At1 Receptor	گروه کنترل	گروه دیابت-بی تحرک	۲۳/۲۲۵	۰/۰۰۱
	گروه دیابت-بی تحرک	گروه دیابت-تمرین	۲۳/۲۲۵	۰/۰۰۲
Mass Receptor	گروه کنترل	گروه دیابت-بی تحرک	۱۰/۶۹۸	۰/۳۸۳
	گروه دیابت-بی تحرک	گروه دیابت-تمرین	۱۰/۶۹۸	۰/۰۰۱
Pepck	گروه کنترل	گروه دیابت-بی تحرک	۱۴/۲۷۵	۰/۰۰۱
	گروه دیابت-بی تحرک	گروه دیابت-تمرین	۱۴/۲۷۵	۰/۰۰۳

*نویسنده مسئول: **فاطمه کاظمی نسب.** پست الکترونیک: f_kazemi85@yahoo.com
آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران



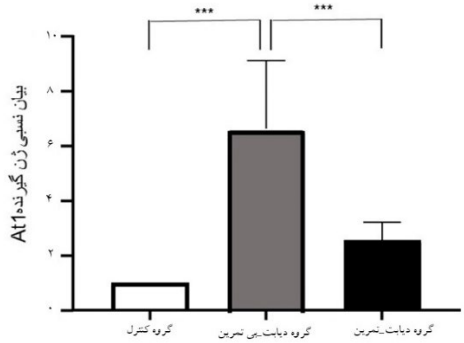
شکل ۲- اثر رژیم غذایی پر چرب، stz و تمرین هوازی بر میزان گلوکز خون موش‌ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح معنی‌داری ۰/۰۰۱ را نشان می‌دهد.

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معناداری برای بیان ژن آنژیوتانسین II در بین گروه‌ها وجود دارد (P=۰/۰۰۱، F=۲۷/۴۶). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن آنژیوتانسین II در موش‌های گروه دیابت–بی تمرین نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱) همچنین بیان ژن آنژیوتانسین II در موش‌های گروه دیابت–تمرین به‌طور معناداری کمتر از موش‌های دیابت–بی تمرین بود (P=۰/۰۰۱، شکل ۳، جدول ۲).



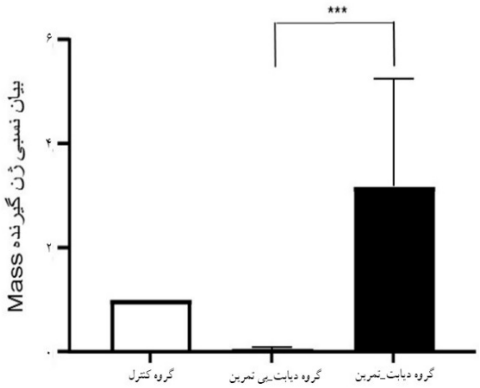
شکل ۳- اثر تمرین هوازی بر بیان ژن آنژیوتانسین ۲ در کبد موش‌ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح معنی داری ۰/۰۰۱ را نشان می‌دهد.

همچنین بررسی داده‌ها نشان داد که تفاوت معناداری برای بیان گیرنده At1 در بین گروه‌ها وجود دارد (P=۰/۰۰۱، F=۲۳/۲۲). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان گیرنده At1 درگروه دیابت–بی تمرین به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۱). همچنین بیان گیرنده At1 در موش‌های گروه دیابت–تمرین به طور معناداری کمتر از موش‌های دیابت–بی تمرین بود (P=۰/۰۰۲، شکل ۴، جدول ۲).



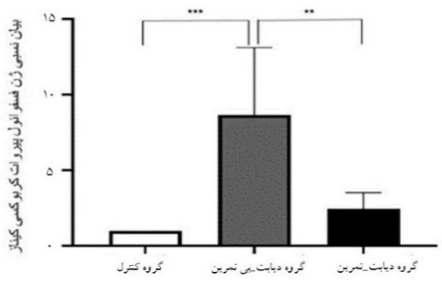
شکل ۴- اثر تمرین هوازی بر بیان ژن گیرنده At1 در کبد موش‌ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح معنی داری ۰/۰۰۱ را نشان می‌دهد.

نتایج به دست آمده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معناداری برای بیان گیرنده Mass در بین گروه‌ها وجود دارد (P=۰/۰۰۱، F=۱۰/۶۹). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح گیرنده Mass بین دو گروه دیابت–بی تمرین و کنترل تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۳۸۳). همچنین بیان گیرنده Mass در موش‌های دیابت–تمرین به‌طور معناداری بالاتر از موش‌های دیابت–بی تمرین بود (P=۰/۰۰۱، شکل ۵، جدول ۲).



شکل ۵- اثر تمرین هوازی بر بیان ژن گیرنده Mass در کبد موش‌ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح معنی داری ۰/۰۰۱ را نشان می‌دهد.

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که میزان بیان ژن Pepck (آنزیم کلیدی مسیر گلوکونئوژنز) در بین گروه‌ها تفاوت معناداری داشت (P=۰/۰۰۱، F=۱۴/۲۷). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان گیرنده Pepck درگروه دیابت–بی تمرین به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۱). همچنین بیان گیرنده Pepck در موش‌های گروه دیابت–تمرین به طور معناداری کمتر از موش‌های دیابت–بی تمرین بود (P=۰/۰۰۳، شکل ۶، جدول ۲).



شکل ۶- اثر تمرین هوازی بر بیان ژن فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (Pepck) در کبد موش‌ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح معنی-داری ۰/۰۰۱ و ** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح معنی‌داری ۰/۰۱ را نشان می‌دهد.

بحث

تاکنون روش‌های درمانی متفاوتی از جمله رژیم غذایی کم کالری و مداخلات دارویی برای بهبود بیماری دیابت معرفی شده است. علاوه براین، آثار مفید تمرینات ورزشی به عنوان یک مداخله غیر دارویی در پیشگیری و بهبود این بیماری شناخته شده است [۱۵]. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوژنز در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو بود. نتایج اصلی این پژوهش نشان داد که مصرف رژیم غذایی پرچرب و به دنبال آن تزریق STZ، منجر به القای دیابت نوع دو در مدل حیوانی شد. علاوه بر آن، نتایج حاکی از آن است که دیابت نوع دو باعث افزایش بیان ژن آنژیوتانسین II، ژن فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز، گیرنده At1 و کاهش قابل توجهی در میزان بیان گیرنده Mass شد. همچنین نتایج نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی سبب کاهش معناداری در بیان ژن آنژیوتانسین II، ژن فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز، گیرنده At1 و میزان گلوکزخون در موش‌های گروه دیابت-تمرین هوازی نسبت به گروه دیابت-بی تمرین شد. همچنین تمرین هوازی باعث افزایش معنادار در میزان بیان گیرنده Mass در موش‌های گروه دیابت-تمرین هوازی نسبت به گروه دیابت-بی تحرک و گروه کنترل شد. به عبارت دیگر تمرین هوازی توانست میزان بیان گیرنده Mass را به میزانی بیشتر از گروه کنترل برساند.

در مطالعات اخیر گزارش شده است که تمرین هوازی در بهبود کنترل قند خون، مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی، ظرفیت اکسیداتیو و پارامترهای متابولیکی مهم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نقش موثری دارد [۱۶]. همچنین پترسون و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام دادند، دریافتند که افزایش نرخ تولید گلوکز در دیابت را می توان به افزایش نرخ گلوکونئوژنز نسبت داد و هنگامی که افراد با استفاده از رژیم غذایی کم کالری توانستند وزن خود را کاهش دهند، مقاومت به انسولین کبدی بهبود می‌یابد و در ادامه کاهش گلوکونئوژنز کبدی سبب کاهش تولید گلوکز خون می‌شود [۱۷]. همچنین نتایج مطالعات نشان داده‌اند مقاومت به انسولین کبدی که منجر به افزایش تولید گلوکز خون می‌شود، یک نقص کلیدی در دیابت نوع ۲ است و همچنین عامل مهمی در ایجاد و حفظ هیپرگلیسمی است [۱۸]. نتایج مطالعه ما با مطالعه‌ای که اثر تمرین ورزشی بر افراد چاق مبتلا به دیابت نوع دو بررسی کرده بودند، همسو بود و نتایج نشان داد که کاهش بیان ژن فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز کبدی در افراد تمرین کرده منجر به بهبود میزان گلوکز خون می-شود. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات مزایای تمرین ورزشی را به فعال‌سازی AMPK (AMP-activated protein kinase) نسبت داده‌اند. فعال شدن AMPK تحت تاثیر تمرین ورزشی با سرکوب بیان آنزیم‌های کلیدی گلوکونئوژنیک (فسفونول پیروات کربوکسی کیناز و گلوکز-۶-فسفاتاز)، گلوکونئوژنز را مهار می‌کند و در نهایت سبب بهبود گلوکز خون و مقاومت به انسولین کبدی می‌شود [۱۹]. همچنین درپژوهشی نشان داده شد که یک مداخله ورزشی هوازی طولانی ۱۲ هفته مقاومت به انسولین کبدی را با مصرف کالری محدود و بدون آن کاهش داد، که ممکن است نقش مکانیکی مهمی در بهبود عملکرد کبد داشته باشد. هنریسکن و همکاران در مداخله‌ای با هدف بهبود حساسیت به انسولین از طریق سیستم رنین-آنژیوتانسین، مشاهده کردند که ROS می-تواند سبب افزایش آنژیوتانسین II شود و بر گیرنده At1 اثرگذار باشد، و این عمل باعث ایجاد اختلال در سیگنال‌دهی انسولین و انتقال گلوکز می‌شود [۲۰] که با نتایج پژوهش حاضر همسو است. به عبارت دیگر تمرین هوازی از طریق افزایش بازجذب گلوکز توسط عضلات و کاهش گلوکونئوژنز کبدی سبب کاهش بیان گیرنده At1 و اثرات منفی آن شد. علاوه بر این، تمرین هوازی گیرنده Mass را در گروه دیابت-تمرین هوازی افزایش داد تا جایی که میزان آن از گروه کنترل نیز بیشتر بود.

همچنین در طول دو دهه گذشته، به طور فزاینده‌ای مشخص شده است که التهاب مزمن عامل مهمی در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های غیرواگیر مزمن مانند دیابت نوع ۲ است. از آنجایی که عوارض عروقی دیابت تا حدی توسط فرآیندهای التهابی ایجاد می‌شود، هدف قرار دادن بهبود التهاب ممکن است نه تنها سبب بهبودکنترل قند خون شود بلکه اختلال ترشحی سلول‌های بتا را نیزکاهش می دهد. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد IL-1β و TNF-α واسطه‌های اصلی التهابی در آسیب سلول های β و مقاومت به انسولین هستند. بنابراین، تغییرات التهابی، از جمله تجمع ماکروفاژها و افزایش بیان IL-1β، در پانکراس افراد مبتلا به دیابت نوع دو مشاهده شده است.

همچنین نتایج یک مطالعه فراتحلیل نشان داد که تمرین ورزشی با خطر عوارض جانبی نسبتاً کم در مقایسه با داروها، ممکن است راه موثری برای بهبود مقاومت به انسولین و هموستاز باشد. علاوه براین، تمرین ورزشی ممکن است با تغییر دیس لیپیدمی،

التهاب، مقاومت به انسولین و هموستاز، اثرات محافظتی قلبی داشته باشد. در این پژوهش بیان شد که تمرین ورزشی ممکن است اثرات خود را از طریق مسیرهای آتروترومبوز مشخص شده با التهاب و مقاومت به انسولین اعمال کند. در نتیجه، از نظر بیولوژیکی قابل قبول است که با کاهش توده بافت چربی سفید و تنظیم بیان آدیپوکین ها، تمرین ورزشی می تواند التهاب مزمن در بافت های چربی را کاهش دهد و در نتیجه حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. و همچنین به نظر می رسید که افراد کمتر از ۵۰ سال، مردان، افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، چربی خون بالا یا سندرم متابولیک از مداخلات ورزشی سود بیشتری می برند [۲۱].

در مطالعات اخیر ذکر شده است که تمرینات ورزشی اثرات عمیقی بر سیستم رنین–آنژیوتانسین، سایتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو دارد که همگی بر فعالیت سیستم عصبی خودمختار تأثیر می‌گذارند و فشار خون را در هر دو حالت فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی تنظیم می‌کنند. این اثرات مفید تمرین ورزشی نه تنها سبب تضعیف محور پیشگیرنده فشار خون (ACE1/Ang II/At1 receptor) می‌شوند، بلکه بهبود محور ضد فشار خون RAS ACE2/Ang (1-7)/Mass (receptor) را نیز بهبود می‌بخشد [۲۲]. همچنین مطابق با مطالعات قبلی، تمرین ورزشی بیان ژن اجزای ضد فشار خون از جمله IL-10، At2 receptor و Mass receptor را در حیوانات کم تحرک افزایش می‌دهد و باعث افزایش بیان ژن‌های مذکور می‌شود. این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر همسو بود. به طوری‌که در مطالعه مشابه نشان داده شده است که تمرین ورزشی طولانی مدت از طریق غیرفعال کردن مسیر At1 receptor منجر به بازسازی قلب و عروق می‌شود [۲۳]. استفاده از روش‌های غیر دارویی مانند تمرین هوازی می‌تواند محور گیرنده ACE2/Ang 1-/Mass را فعال کرده و محور گیرنده ACE1/Ang II/At1 را مهار کند، در نتیجه مهار سیستم RAS از طریق گیرنده At1 نقش به سزایی در بهبود بیماری دیابت نوع دو دارد، به همین دلیل شناخت سیستم RAS اهمیت زیادی پیدا می‌کند.

به‌طور مشابهی در مطالعاتی که با دارو درمانی همراه بود، مشاهده شد که مهار فعالیت گیرنده At1 توسط آنتاگونیست لوزارتان در پانکراس موش‌های دیابتی نوع ۲ می‌تواند ترشح انسولین ناشی از گلوکز و بیوسنتز انسولین را به ترتیب حدود ۴۵ و ۴۲ درصد بهبود بخشد [۲۴]. علاوه بر این، گزارش کردند که در انسان، افزایش وزن و چاقی به خودی خود RAS را فعال می‌کند [۲۵]. چندین کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که مسدود کننده‌های RAS می‌توانند از پیشرفت دیابت نوع ۲ جلوگیری کنند [۲۴]. از جمله مزایای بالینی مهار RAS، انتقال بهتر انسولین و گلوکز به عضلات محیطی و اثرات مستقیم بر انتقال محیطی گلوکز و مسیرهای سیگنالینگ انسولین است [۲۶]. این پژوهش با نتایج پژوهش حاضر که مداخله آن تمرین هوازی بود، همسو است و به نظر می‌رسد که مکانسیم احتمالی آن جلوگیری از فعال شدن بیش از حد گیرنده At1 و به دنبال آن افزایش اثرات مفید RAS از طریق افزایش فعالیت گیرنده Mass باشد.

یافته‌های قبلی نشان می‌دهد که ACE2 تعادل مهم بین Ang II و آنژیوتانسین را حفظ می‌کند، به این دلیل که ACE2 آنژیوتانسین II را به آنژیوتانسین (۷–۱) تبدیل می‌کند و اتساع عروق و متابولیسم عضلات اسکلتی را بهبود می بخشد [۲۷]. علاوه بر این، مسیر سیگنالینگ با واسطه ACE2 دارای خواص ضد فیبروتیک و ضد آپوپتوز است [۶]. مطالعات نشان می‌دهد که تمرین هوازی مکانیسم‌هایی را فعال می‌کند که بیشتر مسیر(7-1)-ACE2/Ang فعال شود که باعث محافظت قلبی وعروقی می‌شود. در واقع، تمرینات هوازی غلظت Ang II پلاسما را کاهش داده و نسبت (7-1) Ang را به آنژیوتانسین II در عضله اسکلتی موش‌های نارسایی قلبی افزایش می‌دهد [۲۸]. همچنین تمرینات هوازی باعث افزایش ACE2 می شود. افزایش Ang 1-7 در گردش، با فعال کردن محور گیرنده ACE2/Ang 1-/ Mass افزایش می‌یابد که به نوبه خود اثرات ضد التهابی و ضد فیبروتیک را القا می‌کند [۲۹]. همچنین، مطالعات گزارش کردند که استفاده از مهارکننده‌های ACE1 و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به COVID-19 که فشارخون بالایی نیز دارند، با خطر مرگ و میر کمتری نسبت به بیماران مبتلا به فشار خون بالا (بدون دریافت مهارکننده‌های ACE1)، همراه است [۳۰]. علاوه بر این، متاآنالیزهایی که مزایای فعالیت هوازی را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مرور می‌کنند، بارها تأیید کرده‌اند که در مقایسه با بیماران گروه‌های کنترل کم‌تحرک، ورزش هوازی کنترل قند خون، حساسیت به انسولین، ظرفیت اکسیداتیو و پارامترهای متابولیکی مهم مرتبط را بهبود می‌بخشد. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد ورزش هوازی یک روش تمرینی آزمایش شده و واقعی برای مدیریت و پیشگیری از دیابت نوع ۲ است.

نتیجه‌گیری

نتایج اصلی پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی می‌تواند با تاثیر بر روی RAS و کاهش بیان ژن آنژیوتانسین II، گیرنده At1، بیان ژن کلیدی گلوکونئوژنز (Pepck) و افزایش بیان گیرنده Mass، سبب کاهش میزان گلوکز خون، بهبود مقاومت به انسولین کبدی و احتمالا بهبود عملکرد کبد و در نهایت بهبود بیماری دیابت نوع دو شود. در نتیجه، باتوجه به اثرات چشم‌گیر تمرینات هوازی بر تعدیل و تنظیم RAS در بیماری دیابت نوع دو، استفاده از تمرینات هوازی منظم با شدت

متوسط و حداقل سه جلسه در هفته به‌عنوان یک مداخله غیردارویی توصیه می‌شود. اما با توجه به شواهد اندک و نامشخص بودن برخی از مکانسیم‌های احتمالی در روند بهبود این بیماری، به تحقیقات تکمیلی بیشتری برای شناسایی مسیرهای سیگنالینگ نیاز است.

تشکر و قدردانی: این طرح با حمایت مالی دانشگاه کاشان انجام شده است.

نقش نویسندگان: ارائه ایده و طرح اولیه/ جمع آوری داده ها/ تکمیل پرسشنامه ها/ معاینه بیمار/ تحلیل و تفسیر داده ها/..... همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin 2003; 32(4): 805-22.
2. Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 1982; 243(1): E15-E30.
3. Leung PS, De Gasparo M. Involvement of the pancreatic renin-angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome. J Cardiometabolic Syndr 2006;1(3):197-203.
4. Bulum T, Kolarić B, Duvnjak L, Duvnjak M. Nonalcoholic fatty liver disease markers are associated with insulin resistance in type 1 diabetes. Dig Dis Sci 2011; 56: 3655-63.
5. Hatting M, Tavares CD, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. Ann New York Academy Sci 2018; 1411(1):21-35.
6. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RA, Lavandero S. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2020;17(2):116-29.
7. Silva-Velasco DL, Beltran-Ornelas JH, Tapia-Martínez J, Sánchez-López A, de la Cruz SH, Cervantes-Pérez LG, et al. NaHS restores the vascular alterations in the renin-angiotensin system induced by hyperglycemia in rats. Peptides 2023; 164: 171001.
8. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(9): 2261-6.
9. Santos SHS, Braga JF, Mario EG, Pôrto LCJ, Rodrigues-Machado MdG, Murari A, et al. Improved lipid and glucose metabolism in transgenic rats with increased circulating angiotensin-(1-7). Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(5): 953-61.
10. Cao X, Yang FY, Xin Z, Xie RR, Yang JK. The ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis can inhibit hepatic insulin resistance. Mol Cell Endocrinol 2014; 393(1-2): 30-8.
11. de Assis Petriz B, Alves de Almeida J, Migliolo L, Luiz Franco O. Pharmacological potential of exercise and RAS vasoactive peptides for prevention of diseases. Curr Protein Peptide Sci 2013; 14(6):459-71.
12. Kazeminasab F, Marandi SM, Baharlooie M, Nasr-Esfahani MH, Ghaedi K. Modulation and bioinformatics screening of hepatic mRNA-lncRNAs (HML) network associated with insulin resistance in prediabetic and exercised mice. Nutr Metab 2021; 18(1): 1-16.
13. Tonne JM, Sakuma T, Munoz-Gomez M, El Khatib M, Barry MA, Kudva YC, Ikeda Y. Beta cell regeneration after single-round immunological destruction in a mouse model. Diabetologia 2015; 58: 313-23.
14. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu F-K, Ji LL, Herb RA. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1993; 265(6): H2094-H8.
15. Gaeini A, Ramezani N, Shafiei Neek L. Changes of LXR α, GLUT2 genes expression in liver and insulin resistance after aerobic training in type 2 diabetic rats. Metab Exerc 2019; 9(1): 1-13.
16. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. Cleve Clin J Med 2017; 84(7 Suppl 1): S15.
17. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005; 54(3): 603-8.
18. Magnusson I, Rothman D, Katz L, Shulman R, Shulman G. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A 13C nuclear magnetic resonance study. J Clin Investig 1992; 90(4): 1323-7.
19. Kirwan JP, Solomon TP, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009.
20. Henriksen EJ. Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin-angiotensin system. Am J Physiol Regulatory Integr Comparative Physiol 2007.
21. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of

cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Association 2015; 4(7): e002014.
22. [22] Zheng H, Sharma NM, Liu X, Patel KP. Exercise training normalizes enhanced sympathetic activation from the paraventricular nucleus in chronic heart failure: role of angiotensin II. Am J Physiol Regulatory Integr Comparative Physiol 2012; 303(4): R387-R94.
23. Silva Jr SD, Zampieri TT, Ruggeri A, Ceroni A, Aragão DS, Fernandes FB, et al. Downregulation of the Vascular Renin-Angiotensin System by Aerobic Training–Focus on the Balance between Vasoconstrictor and Vasodilator Axes–. Circulation J 2015; 79(6): 1372-80.
24. Chu KY, Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Angiotensin II type 1 receptor blockade improves β-cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes. Diabetes 2006; 55(2): 367-74.
25. Barton M, Carmona R, Ortmann J, Krieger JE, Traupe T. Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. Int J Biochemistry Cell Biol 2003; 35(6): 826-37.
26. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Pettiti M, Natali A, et al. Predominant role of reduced beta-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. Diabetologia 2003; 46: 1211-9.
27. Prasannarong M, Santos FR, Henriksen EJ. ANG-(1–7) reduces ANG II-induced insulin resistance by enhancing Akt phosphorylation via a Mas receptor-dependent mechanism in rat skeletal muscle. Biochem Biophysical Res Communications 2012; 426(3): 369-73.
28. Gomes-Santos IL, Fernandes T, Couto GK, Ferreira-Filho JCA, Salemi VMC, Fernandes FB, et al. Effects of exercise training on circulating and skeletal muscle renin-angiotensin system in chronic heart failure rats. PLoS One 2014; 9(5): e98012.
29. Magalhães DM, Nunes-Silva A, Rocha GC, Vaz LN, de Faria MHS, Vieira ELM, et al. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. Heliyon 2020; 6(10): e05256.
30. Evangelista FS. Physical exercise and the renin angiotensin system: prospects in the COVID-19. Frontiers Physiol 2020; 11: 561403.

How to Cite this Article:
Shojaei M, Kazeminasab F, Pourvaghar MJ. The effect of aerobic exercise on the function of the local renin-angiotensin system and gluconeogenesis pathway in the liver tissue of type 2 diabetic mice. Feyz Med Sci J 2023; 27(4): 368-78.
doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244