



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 rats

Mohadeseh Shojaei ¹, Fatemeh Kazeminasab ^{1*}, Mohammad Javad Pourvaghari ¹

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, Iran. Email: fkazeminasab@kashanu.ac.ir

Received: 2 June 2023 Revised: 15 August 2023 Accepted: 5 August 2023

Abstract

Background and Aim: One of the important and effective physiological systems in the pathogenesis of type 2 diabetes is the local renin-angiotensin system. The aim of the current study was to determine the effect of aerobic exercise on the function of the local renin-angiotensin system and the gluconeogenesis pathway in the liver tissue of type 2 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 18 rats were fed a high-fat diet (HFD) for 8 weeks, and then they developed type 2 diabetes by injecting a single dose of streptozotocin and HFD for four weeks. After the induction of type 2 diabetes, the rats were randomly divided into two groups: 1. diabetes-non-exercise group, 2. diabetes-exercise group. Rats in the exercise group trained 5 days/week, 45 minutes/session for 8 weeks on a treadmill with a mean speed of 20 meters per minute. Blood was collected from rats 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 genes.

Results: Results of the present study showed that HFD consumption and streptozotocin injection increased blood glucose in rats ($P=0.001$). The ANOVA test showed that eight weeks of aerobic training caused a significant decrease in the expression of angiotensin II ($P=0.001$), PEPCK ($P=0.003$), At1 receptor ($P=0.001$) genes and the amount of blood glucose ($P=0.002$) in diabetes-exercise rats compared to diabetes-non-exercise group. Moreover, aerobic training led to a significant increase in the expression of Mass receptor ($P=0.001$) in diabetes-exercise rats compared to diabetes-non-exercise group.

Conclusion: Eight weeks of aerobic exercise can improve insulin sensitivity and type 2 diabetes by reducing angiotensin II, At1 receptor gene expression, inhibiting hepatic gluconeogenesis and increasing Mass receptor activity.

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



اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوز در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع ۲

محدثه شجاعی^۱، فاطمه کاظمی نسب^۲، محمد جواد پوروقار^۱

^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: ۱۴۰۱/۰۱/۲۶ اصلاح مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: یکی از سیستم‌های فیزیولوژیک مهم و موثر در پاتوژنز دیابت نوع ۲، سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی است. هدف پژوهش حاضر تعیین اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوز در بافت کبد موش‌های دیابت نوع ۲ بود.

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

یافته‌ها: مصرف HFD و تزریق استریتوزوتوسین، سبب افزایش گلوکز خون موش‌ها شد ($P=0/001$). آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی سبب کاهش معناداری در بیان ژن آنژیوتانسین II ($P=0/001$)، PEPCK ($P=0/003$)، گیرنده At1 ($P=0/001$) و میزان گلوکز خون ($P=0/002$) در موش‌های دیابت-تمرین نسبت به گروه دیابت-بی‌تمرین شد. همچنین تمرین هوازی منجر به افزایش معنادار در بیان گیرنده Mass ($P=0/001$) 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 گلوکونئوز کبدی و افزایش فعالیت گیرنده Mass، می‌تواند سبب بهبود حساسیت به انسولین و بیماری دیابت نوع ۲ شود.

کلیدواژه‌ها: تمرین هوازی، آنژیوتانسین II، گلوکونئوز، دیابت نوع ۲

مقدمه

دیابت قندی یک اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی مشخص می‌شود. دیابت علت اصلی نارسایی کلیوی، نابینایی و قطع عضو است و یک عامل خطر اصلی برای بیماری قلبی و سکتته است. شایع‌ترین نوع دیابت، دیابت نوع ۲ است که بیش از ۸۰ درصد افراد مبتلا به دیابت را شامل می‌شود. به طور کلی، این بیماری در بزرگسالان به ویژه افراد دارای اضافه وزن و چاق رخ می‌دهد. چاقی، اختلالات متابولیک موجود در دیابت نوع ۲ مانند هیپرانسولینمی، هیپرگلیسمی و دیس‌لیپیدمی (Dyslipidemia) 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 به دلیل هیپرگلیسمی طولانی مدت و هیپرلیپیدمی است. از سوی دیگر، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد 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 همراه است، کبد دچار اختلال شده و زمینه را برای بیماری کبد چرب غیرالکلی فراهم می‌کند که شدت این بیماری با مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی 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. به طور خاص، اختلال تولید گلوکز کبدی توسط انسولین یکی از مشخصه‌های دیابت نوع ۲ است که منجر به هیپرگلیسمی پایدار می‌شود. اختلال عملکرد کبدی احتمالاً به علت افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی در گردش از جمله آلکالین فسفاتاز، آلانین ترانس آمیناز و آسپارات 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 پیرووات کربوکسی کیناز (Phosphoenolpyruvate carboxykinase) - در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ است [۵].

از طرف دیگر، یکی از سیستم‌های فیزیولوژیک مهم و موثر در پاتوژنز دیابت نوع ۲، 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 فشارخون، 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 سوی 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 ۲ 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 ۲ در نظر گرفته می‌شود، این محور ممکن است به عنوان یکی از راهبردهای درمانی جدید در دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد [۱۰].

در حالی که مطالعات اخیر نشان داده‌اند 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 سنتز اندوتلیال (eNOS) در بافت قلب موش‌های صحرائی ناشی از فشارخون 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 آنژیوتانسین ۲ (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، تعیین اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوژنز در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع ۲ است.

روش‌ها

در مطالعه تجربی حاضر، ۱۸ موش نر با نژاد C57BL/6، وزن تقریبی (۱۰-۱۶ گرم) و رده سنی (۴-۵ هفته) در قفس‌های

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

پس از ۸ هفته اعمال مداخله تمرین ورزشی و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، در حالی که موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند، از طریق تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی کتامین (دوز ۵۰ میلی‌گرم/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. برای 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 ABI Applied Biosystems و دستگاه SYBR Green PCR Master Mix (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 دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، b) اتصال (Annealing) در دمای مناسب برای هر پرایمر به مدت ۳۰ ثانیه، c) طولی‌سازی (Elongation) در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، ۳) طولی‌سازی 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 نرم‌افزار دستگاه، سیکل آستانه (Cycle threshold) هر نمونه به دست آمد و با استفاده از روش $(2^{-\Delta\Delta CT})$ سطوح ژن‌ها نسبت به بیان ژن خانه گردان بتا اکتین (B-actin) محاسبه شد. توالی پرایمرها در جدول ۱- ارائه شده است.

محاسبات آماری

برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپرو-ویلک استفاده شد. سپس برای ارزیابی تغییرات متغیرهای قندخون ناشتا و بیان ژن‌ها، در بین گروه‌ها 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 اندازه‌گیری شد، با استفاده از آنالیز واریانس با مقادیر تکراری (Repeated Measures) تجزیه و تحلیل شد. نتایج تست تحمل گلوکز (GTT) نیز در هفته ۱۲ پژوهش سنجیده شد و با استفاده از آنالیز واریانس با مقادیر تکراری، تغییرات میزان قند خون در زمان‌های صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه تحلیل شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۲۰۱۵ استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی تهران با کد IR.SSRC.REC.1401.148 مورد تایید قرار گرفت.

مخصوص، در محیطی با دمای 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد و چرخه تاریکی روشنایی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. موش‌ها در طول مدت پژوهش آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و وزن بدن آنها به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد.

گروه‌بندی حیوانات

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

القای دیابت نوع ۲

در این پژوهش به منظور القای دیابت نوع ۲، موش‌ها به مدت ۸ هفته از رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد انرژی از چربی، ۲۰ درصد انرژی از کربوهیدرات و ۲۰ درصد انرژی از پروتئین) استفاده کردند. سپس استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) با دوز ۱۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها، حل شده در بافر سترات 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 ۲، بعد از گذشت ۱۲ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب (پس از ۵ ساعت ناشتا بودن موش‌ها)، 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 ۲ 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 طوری که، در پایان هفته موش‌ها توانستند با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه و به مدت ۴۵ دقیقه بر روی تردمیل بدونند. پروتکل تمرین هوازی به صورت فزاینده و به مدت ۸ هفته طراحی شد: سرعت تمرین به صورت تدریجی و هر ۲ هفته یک بار 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 تقریباً شامل ۷۰ درصد Vo_{2max} موش‌ها بود [۱۴].

نتایج

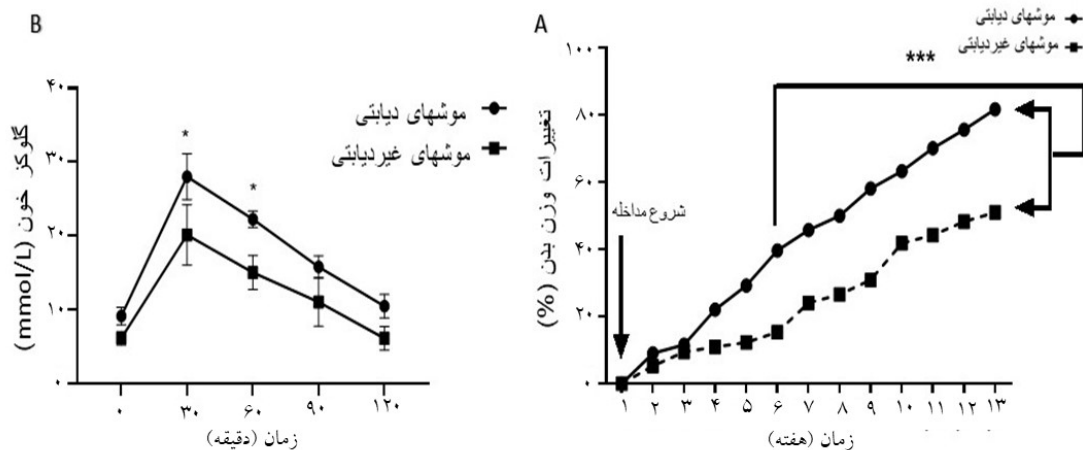
به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود ($P=0/001$). همچنین میزان گلوکز خون در گروه دیابت-تمرین نسبت به گروه دیابت-بی تمرین به طور معناداری کمتر بود ($P=0/002$ ، شکل ۲، جدول ۲).

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معناداری برای بیان ژن آنژیوتانسین II در بین گروه‌ها وجود دارد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن آنژیوتانسین II در موش‌های گروه دیابت-بی تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بالاتر بود ($P=0/001$). همچنین بیان ژن آنژیوتانسین II در موش‌های گروه دیابت-تمرین به طور معناداری کمتر از موش‌های دیابت-بی تمرین بود ($P=0/001$ ، شکل ۳، جدول ۲).

بررسی داده‌ها نشان داد که تفاوت معناداری برای بیان گیرنده At1 در بین گروه‌ها وجود دارد ($P=0/001$ ، $F=23/22$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان گیرنده At1 در گروه دیابت-بی تمرین به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود ($P=0/001$). همچنین بیان گیرنده At1 در موش‌های گروه دیابت-تمرین به طور معناداری کمتر از موش‌های دیابت-بی تمرین بود ($P=0/002$ ، شکل ۴، جدول ۲).

تغییرات وزن بدن موش‌ها در طول ۱۲ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب، به صورت هفتگی در شکل ۱A نمایش داده شده است. وزن بدن موش‌های گروه دیابتی از هفته ششم به بعد نسبت به موش‌های غیردیابتی تفاوت معناداری داشت ($P=0/01$). 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 به تدریج کاهش یافت و در نهایت 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 ($P=0/001$ ، شکل 1B). در نتیجه، یافته‌ها نشان‌دهنده القای دیابت نوع ۲ در موش‌های نژاد C57bl/6 بود.

همچنین، نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که گلوکز خون در پایان اتمام پژوهش (هفته بیستم) در بین گروه‌ها تفاوت معناداری داشت ($F=42/27$ ، $P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میزان گلوکز خون در گروه دیابت-بی تمرین



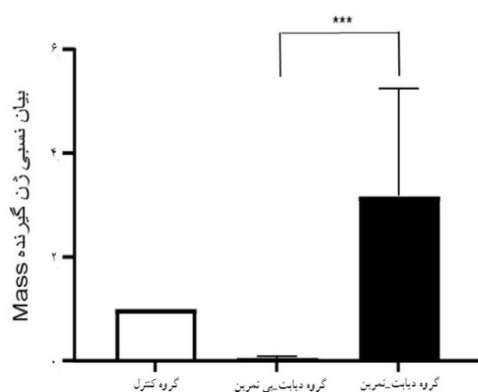
شکل-۱. تغییرات وزن بدن و تست تحمل گلوکز (GTT) پس از اعمال ۱۲ هفته مداخله رژیم پرچرب و استریپتوزوتوسین. (A) تغییرات وزن بدن در موش‌های دیابتی و غیردیابتی، (B) میزان گلوکز خون پس از تزریق گلوکز در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب و استاندارد. *** معنی داری در سطح کمتر از ۰/۰۰۱ و * معنی داری در سطح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

جدول-۱. توالی پرایمرها

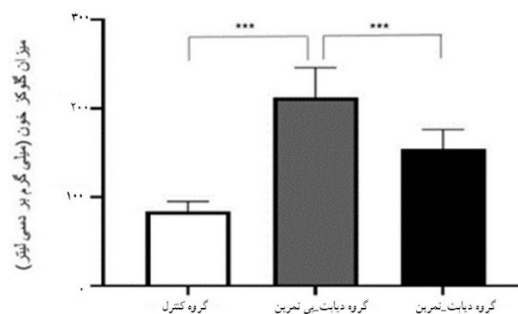
پرایمر پیشرو Forward Primer (۵-۳')	پرایمر معکوس Reverse Primer (۵-۳')	ژن (Gene)
CTGGATTTATCCACTGACCCAGTTC	TGGACTCCAGGCAGCTGAGA	Ang II
CTCTCCACCTCCTGACTGTTG	CTGGCAGGATCACAGAGTTTC	Mass Receptor
CTTCGGCCAGCGTCAGTT TC	GCCAAGCCAGCCATCAGC	At1 Receptor
TGCGGATCATGACTCGGATG	AGGCCAGTTGTTGACCAA	Pepck
ACAACCTTCTTGACGCTCCTC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

جدول-۲. نتایج تحلیل واریانس یک طرفه

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

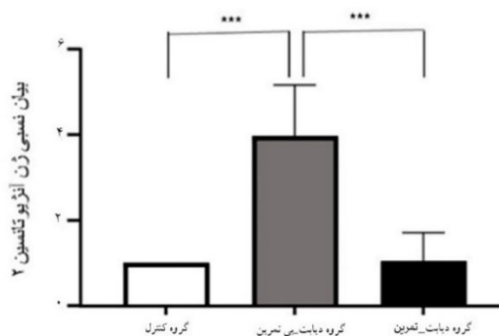


شکل-۵. اثر تمرین هوازی بر بیان ژن گیرنده Mass در کبد موش ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح ۰/۰۰۱

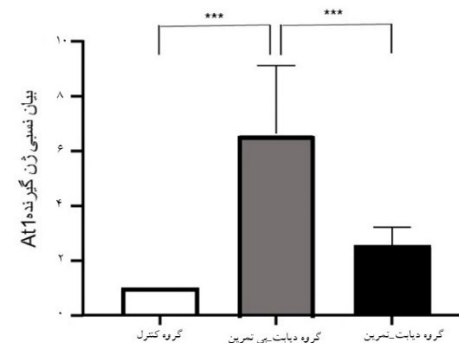


شکل-۲. اثر رژیم غذایی پر چرب، STZ و تمرین هوازی بر میزان گلوکز خون موش ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح ۰/۰۰۱

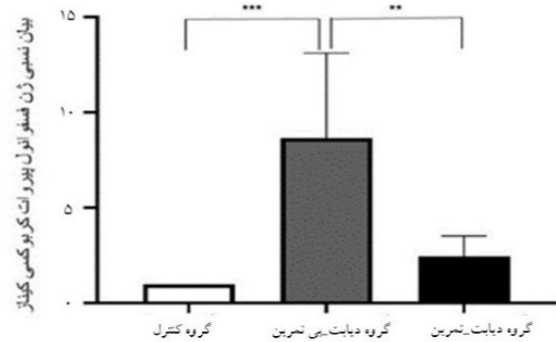
نتایج به دست آمده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معناداری برای بیان گیرنده Mass در بین گروه‌ها وجود دارد ($F=10/69, P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح گیرنده Mass بین دو گروه دیابت-بی تحرک و کنترل تفاوت معناداری وجود نداشت ($P=0/383$). همچنین بیان گیرنده Mass در موش‌های دیابت-تمرین به طور معناداری بالاتر از موش‌های دیابت-بی تحرک بود ($P=0/001$) (شکل ۵، جدول ۲). نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که میزان بیان ژن Pepck (آنزیم کلیدی مسیر گلوکونئوژنز) در بین گروه‌ها تفاوت معناداری داشت ($F=14/27, P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان گیرنده Pepck در گروه دیابت-بی تحرک به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود ($P=0/001$). همچنین بیان گیرنده Pepck در موش‌های گروه دیابت-تمرین به طور معناداری کمتر از موش‌های دیابت-بی تحرک بود ($P=0/003$) (شکل ۶، جدول ۲).



شکل-۳. اثر تمرین هوازی بر بیان ژن آنژیوتانسین ۲ در کبد موش ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح ۰/۰۰۱



شکل-۴. اثر تمرین هوازی بر بیان ژن گیرنده At1 در کبد موش ها، *** تفاوت معنادار بین دو گروه در سطح ۰/۰۰۱



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

بحث

تاکنون روش‌های درمانی متفاوتی از جمله رژیم غذایی کم کالری و مداخلات دارویی برای بهبود بیماری دیابت معرفی شده است. علاوه بر این، آثار مفید تمرینات ورزشی به عنوان یک مداخله غیردارویی در پیشگیری و بهبود این بیماری شناخته شده است [۱۵]. هدف پژوهش حاضر تعیین اثر تمرین هوازی بر عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین موضعی و مسیر گلوکونئوزن در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع ۲ بود. در این پژوهش، مصرف رژیم غذایی پرچرب و به دنبال آن تزریق STZ، منجر به القای دیابت نوع ۲ در مدل حیوانی شد. علاوه بر آن، نتایج حاکی از آن بود که دیابت نوع ۲ باعث افزایش بیان ژن آنژیوتانسین II، ژن فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز، گیرنده At1 و کاهش قابل توجهی در میزان بیان گیرنده Mass می‌شود. همچنین نتایج نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی سبب کاهش معناداری در بیان ژن آنژیوتانسین II، ژن فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز، گیرنده At1 و میزان گلوکز خون در موش‌های گروه دیابت-تمرین هوازی نسبت به گروه دیابت-بی تمرین شد. تمرین هوازی باعث افزایش معنادار در میزان بیان گیرنده Mass در موش‌های گروه دیابت-تمرین هوازی نسبت به گروه دیابت-بی تمرین شد. تمرین هوازی باعث افزایش معنادار در میزان بیان گیرنده Mass در موش‌های گروه دیابت-تمرین هوازی نسبت به گروه دیابت-بی تمرین شد. به عبارت دیگر تمرین هوازی توانست میزان بیان گیرنده Mass را به میزانی بیشتر از گروه کنترل برساند.

در مطالعات اخیر گزارش شده 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 ۲ انجام دادند، دریافتند که افزایش نرخ تولید گلوکز در دیابت را می‌توان به افزایش نرخ گلوکونئوزن 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 گلوکونئوزن 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 ۲ بررسی کرده بودند، همسو بود و نتایج نشان داد که کاهش بیان ژن فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز در افراد تمرین کرده منجر به بهبود میزان گلوکز خون می‌شود. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات مزایای تمرین ورزشی را به فعال سازی AMPK (AMP-activated protein kinase) نسبت داده‌اند. فعال شدن AMPK تحت تاثیر تمرین ورزشی با سرکوب بیان آنزیم‌های کلیدی گلوکونئوزنیک (فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز و گلوکز-۶-فسفاتاز)، گلوکونئوزن را مهار می‌کند و در نهایت سبب بهبود گلوکز خون و مقاومت به انسولین کبدی می‌شود [۱۹]. همچنین در پژوهشی نشان داده شد که یک مداخله ورزشی هوازی طولانی ۱۲ هفته مقاومت به انسولین کبدی را با مصرف کالری محدود و بدون آن کاهش می‌دهد، 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 می‌تواند سبب افزایش آنژیوتانسین II شود و بر گیرنده At1 اثرگذار باشد، و این عمل باعث ایجاد اختلال در سیگنال دهی 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 گلوکونئوزن 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.

در طول دو دهه گذشته، به طور فزاینده‌ای مشخص شده 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 بهبود کنترل قندخون شود بلکه اختلال ترشحی سلول‌های بتا را نیز کاهش می‌دهد. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد IL-1 β و TNF- α واسطه‌های اصلی التهابی در آسیب سلول‌های β و مقاومت به انسولین هستند. بنابراین، تغییرات التهابی، از جمله تجمع ماکروفاژها و افزایش بیان IL-1 β ، در پانکراس افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده شده است. 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 بر این، 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

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 می‌بخشد [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 تا بیشتر مسیر ACE2/Ang (1-7) فعال شود و باعث محافظت قلبی و عروقی گردد. در واقع، تمرینات هوازی غلظت Ang II پلاسما را کاهش داده و نسبت Ang (1-7) به آنژیوتانسین II را در عضله اسکلتی موش‌ها با نارسایی قلبی افزایش می‌دهد [۲۸]. همچنین تمرینات هوازی باعث افزایش ACE2 می‌شود. افزایش Ang 1-7 در گردش، با فعال کردن محور گیرنده ACE2/Ang 1-7/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 کووید-۱۹ که فشارخون بالایی نیز دارند، با خطر مرگ و میر کمتری نسبت به بیماران مبتلا به فشارخون بالا (بدون دریافت مهارکننده‌های ACE1)، همراه است [۳۰]. علاوه بر این، متآنالیزهایی که مزایای فعالیت هوازی را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مرور می‌کنند، بارها تأیید کرده‌اند که در مقایسه با بیماران گروه‌های کنترل کم‌تحرك، ورزش هوازی کنترل قند خون، حساسیت به انسولین، ظرفیت اکسیداتیو و پارامترهای متابولیسمی مهم مرتبط را بهبود می‌بخشد. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش هوازی یک روش تمرینی آزمایش شده و واقعی برای مدیریت و پیشگیری از دیابت نوع ۲ است.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی می‌تواند با تأثیر بر RAS و کاهش بیان ژن آنژیوتانسین II، گیرنده At1، بیان ژن کلیدی گلوکونوزوز (Pepck) و افزایش بیان گیرنده Mass، سبب کاهش میزان گلوکز خون، بهبود مقاومت به انسولین کبدی و احتمالاً بهبود عملکرد کبد و در نهایت بهبود دیابت نوع ۲ شود. در نتیجه، باتوجه به اثرات چشم‌گیر تمرینات هوازی بر تعدیل و تنظیم RAS در بیماری دیابت نوع ۲، استفاده از تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط و حداقل ۳ جلسه در هفته به عنوان یک مداخله غیردارویی توصیه می‌شود. اما با توجه به شواهد اندک و نامشخص بودن برخی از مکانیسم‌های احتمالی در روند بهبود این بیماری، به تحقیقات تکمیلی بیشتری برای شناسایی مسیرهای سیگنالینگ نیاز است.

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 آدیپوکین‌ها، تمرین ورزشی می‌تواند التهاب مزمن در بافت‌های چربی را کاهش دهد و در نتیجه حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. همچنین به نظر می‌رسد که افراد کمتر از ۵۰ سال، مردان، افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، با فشارخون بالا، چربی خون بالا یا سندرم متابولیک از مداخلات ورزشی سود بیشتری ببرند [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 فشارخون (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 فشارخون از جمله IL-10، At2 receptor و Mass receptor را در حیوانات کم‌تحرك افزایش می‌دهد و باعث افزایش بیان ژن‌های مذکور می‌شود. این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر همسو است. به طوری که در مطالعه مشابه نشان داده شده 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 1-7/Mass را فعال کرده و محور گیرنده ACE1/Ang II/At1 را مهار کند، در نتیجه مهار سیستم RAS از طریق گیرنده At1 نقش به‌سزایی در بهبود بیماری دیابت نوع ۲ دارد، به همین دلیل شناخت سیستم RAS اهمیت زیادی پیدا می‌کند.

به طور مشابهی در مطالعاتی که با دارودرمانی 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 شده که در انسان، افزایش وزن و چاقی به خودی خود RAS را فعال می‌کند [۲۵]. چندین کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که مسدودکننده‌های RAS می‌توانند از پیشرفت دیابت نوع ۲ جلوگیری نمایند [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 مکانیسم احتمالی آن جلوگیری از فعال شدن بیش

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

نقش نویسندگان: 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.

منابع

- Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin* 2003; 32(4): 805-22. doi:10.1016/S0889-8529(03)00071-9 PMID:14711063
- Yahya B, Hashim A. The effect of freezing and heating white bread on the glycemic response of healthy individuals. *Novel Clin Med*, 2023; 2(4): 196-201. doi: 10.22034/ncm.2023.409805.1106
- 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. doi:10.1111/j.1559-4564.2006.05460.x PMID:17679833
- 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. doi:10.1007/s10620-011-1807-7 PMID:21735081
- Hatting M, Tavares CD, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann New York Academy Sci* 2018; 1411(1):21-35. doi:10.1111/nyas.13435 PMID:28868790 PMCid:PMC5927596
- 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. doi:10.1038/s41569-019-0244-8 PMID:31427727 PMCid:PMC7097090
- Silva-Velasco DL, Beltran-Ornelas JH, Tapiá-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. doi:10.1016/j.peptides.2023.171001 PMID:36990388
- 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. doi:10.2337/diacare.28.9.2261 PMID:16123505
- 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. doi:10.1161/ATVBAHA.109.200493 PMID:20203301
- 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. doi:10.1016/j.mce.2014.05.024 PMID:24911884
- 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. doi:10.2174/13892037113149990063 PMID:23968354
- 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. doi:10.1186/s12986-021-00600-0 PMID:34284789 PMCid:PMC8290563
- 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. doi:10.1007/s00125-014-3416-4 PMID:25338552 PMCid:PMC4287683
- 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. doi:10.1152/ajpheart.1993.265.6.H2094 PMID:8285249
- Gacini 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. doi:10.22124/jme.2020.4352
- 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. doi:10.3949/ccjm.84.s1.03 PMID:28708479 PMCid:PMC5846677
- 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. doi:10.2337/diabetes.54.3.603 PMID:15734833 PMCid:PMC2995496
- Magnusson I, Rothman D, Katz L, Shulman R, Shulman G. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ^{13}C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90(4): 1323-7. doi:10.1172/JCI115997 PMID:1401068 PMCid:PMC443176

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. doi:10.1152/ajpendo.00210.2009 PMID:19383872 PMCID:PMC2711659
20. Henriksen EJ. Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regulatory Integr Comparative Physiol* 2007. doi:10.1152/ajpregu.00147.2007 PMID:17581838
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. doi:10.1161/JAHA.115.002014 PMID:26116691 PMCID:PMC4608087
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. doi:10.1152/ajpregu.00046.2012 PMID:22718804 PMCID:PMC3423995
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. doi:10.1253/circj.CJ-14-1179 PMID:25808225
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. doi:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1022 PMID:16443769
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. doi:10.1016/S1357-2725(02)00307-2 PMID:12676169
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. doi:10.1007/s00125-003-1169-6 PMID:12879253
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. doi:10.1016/j.bbrc.2012.08.093 PMID:22960175
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. doi:10.1371/journal.pone.0098012 PMID: 24859374 PMCID:PMC4032232
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. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05256 PMID:33134578 PMCID:PMC7586090
30. Evangelista FS. Physical exercise and the renin angiotensin system: prospects in the COVID-19. *Frontiers Physiol* 2020; 11: 561403 doi:10.3389/fphys.2020.561403 PMID:33178033 PMCID:PMC7593780

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 rats. *Feyz Med Sci J* 2023; 27(4): 368-77. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.368