



پاسخ IGF-1 پانکراس به ورزش و پروبیوتیک در رت‌ها با رژیم غذایی پرچرب: پیامدهایی برای تنظیم گلوکز و انسولین

سیدرامین رسولی^۱، ماندانا غلامی^{۱*}، فرشاد غزالیان^۱، حسین عابدنطنزی^۱

^۱ - گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۰۵، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۲۰

چکیده

مقدمه: استفاده از تمرین ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانتی و ضدالتهابی به دلیل تأثیرات مفید در سطح سلولی، یک راهکار درمانی در آسیب‌های متابولیکی در نظر گرفته می‌شود. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی پاسخ IGF-1 پانکراس به ورزش و پروبیوتیک‌ها در رت‌ها با رژیم غذایی پرچرب (HFD) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: چهل موش صحرایی نر نژاد ویستار به یکی از پنج گروه (n=8 در هر گروه) کنترل سالم، رژیم غذایی پرچرب (HFD)، ورزش هوازی (HFD+Exe)، مکمل‌های پروبیوتیک (HFD+Prob)، و HFD با هر دو مداخله ورزش و مکمل پروبیوتیک (HFD+Exe+Prob) تقسیم شدند. قبل پروتکل اصلی، رت‌های گروه‌های HFD به مدت دو ماه با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند. در پروتکل اصلی نیز، رت‌های گروه تمرین به مدت شش هفته، پنج روز در هفته، دویدن روی نوارگردان را انجام دادند. پس از هر جلسه تمرین، موش‌های گروه پروبیوتیک ۱ میلی‌لیتر لاکتوباسیلوس بیفیدوس را از طریق گاوژ خوراکی دریافت کردند. در انتهای پروتکل، همه موش‌ها معدوم شدند و سطح IGF-1 پانکراس با استفاده از روش RT-PCR/اندازه‌گیری شد.

نتایج: مقادیر بیان ژن IGF-1 پانکراس در گروه HFD کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ($P < 0.05$). اما مداخلات تمرین و پروبیوتیک به ویژه ترکیب آنها سبب افزایش معنی‌دار در بیان این ژن در بافت پانکراس شد ($P < 0.05$). در مقابل مقدار انسولین و گلوکز با HFD بالا رفت و گروه درمان ترکیبی به‌طور مؤثری آنها را کاهش داد. با این وجود در مداخلات درمانی همبستگی بین IGF-1 پانکراس با انسولین و گلوکز سومی تأیید نشد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد ورزش و مداخله پروبیوتیکی، به ویژه هنگامی که با هم ترکیب شوند، می‌توانند به‌طور قابل توجهی بر فاکتورهای تنظیم‌کننده انسولین نظیر IGF-1 در پانکراس مؤثر باشند.

واژه‌های کلیدی: پانکراس، IGF-1، تمرین ورزشی، لاکتوباسیلوس بیفیدوس، چاقی.

*نویسنده مسئول: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، تلفن: ۰۹۱۲۱۴۹۱۸۶۸، نمابر: ۰۲۱-۴۴۸۶۵۱۶۶.

Email: gholami_man@yahoo.com

ارجاع: رسولی سیدرامین، غلامی ماندانا، غزالیان فرشاد، عابدنطنزی حسین. پاسخ IGF-1 پانکراس به ورزش و پروبیوتیک در رت‌ها با رژیم غذایی پرچرب: پیامدهایی برای تنظیم گلوکز و انسولین. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۲۰؛(۲):۳۴-۴۵.



مقدمه

رژیم‌های غذایی پرچرب (HFD) به دلیل تخریب هموستاز میکروبیوم روده، افزایش انرژی در دسترس ناشی از چربی و ذخیره در بافت‌های متعدد با اختلالات متابولیک و دیابت همراه هستند (۱ و ۲). شواهد اپیدمیولوژیک به‌طور فزاینده‌ای مصرف چربی بالا، به ویژه چربی‌های اشباع شده، را با خطر بیشتر دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط دانسته‌اند (۳). مطالعات حیوانی با استفاده از HFDs به روشن شدن مکانیسم‌های مرتبط با مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک کمک کرده‌اند (۴). مصرف بیش از حد چربی منجر به افزایش مواد مغذی شده که باعث تغییرات متابولیک سیستماتیک در پلاسمای خون، کبد، ادرار و سایر اندام‌ها می‌شود (۲). این تغییرات شامل مسیرهای متابولیکی متعددی از جمله چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک، گلیکولیز، لیپوژنز و عملکرد میکروبیوتای روده، همراه با متابولیسم اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه است (۵ و ۶). در مقایسه با رژیم‌های غذایی استاندارد، HFDها می‌توانند باعث چاقی، هایپرگلاسمی، هایپرانسولینمی، هایپرتری گلیسیریدمی، استئاتوز، اختلال عملکرد و هایپرتروفی سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین در عضلات، کبد و پانکراس شوند (۱ و ۷). در مدل‌های حیوانی، دیابت ناشی از HFD با افزایش وزن، هایپرگلاسمی، مقاومت به انسولین، هایپرانسولینمی و تجمع چربی همراه است (۸ و ۹).

همان‌طور که اشاره شد یک رژیم غذایی پرچرب می‌تواند اثرات مضر بر بافت پانکراس نیز داشته باشد و به التهاب پانکراس، نئوپلازی و افزایش خطر سرطان پانکراس کمک کند (۱۰ و ۱۱). مطالعات نشان می‌دهد که رژیم‌های غذایی پرچرب می‌تواند باعث ایجاد اختلالات متابولیک و تغییرات ساختاری در پانکراس شود (۱۲). لذا تغییرات در سطح سلولی و فاکتورهای سیگنالینگ پانکراس دور از انتظار نیست. فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) نقش مهمی در رشد و عملکرد سلول‌های پانکراس، به ویژه سلول‌های بتا دارد (۱۳) هافتمن و همکاران بیان کردند که IGF-1 و مسیرهای سیگنال‌دهی آن برای رشد طبیعی و به‌طور خاص برای رشد سلول‌های بتا پانکراس جنین حیاتی هستند (۱۴). لذا تخریب عملکرد آن با سبک‌های تغذیه‌ای اشتباه می‌تواند در القای دیابت سهیم باشد. در حالی که بهبود سبک زندگی و مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانتی و ضدالتهابی بر کنترل آسیب‌های متابولیکی حتی در سطح سلولی دخیل هستند.

در مدل‌های انسانی و حیوانی تأثیرات مفید ورزش در اختلالات متابولیکی تأیید شده است (۱۵ و ۱۶). تمرین ورزشی همچنین اثرات مثبتی بر سلول‌های بتای پانکراس، ترشح انسولین، مقاومت به انسولین و حساسیت به انسولین دارد (۱۷). مطالعات نشان می‌دهد که فعالیت بدنی می‌تواند به‌طور مستقیم توده و عملکرد سلول‌های بتا را بهبود بخشد. ورزش ممکن است توده سلول‌های بتا را (از طریق تکثیر، کاهش آپوپتوز و افزایش زنده ماندن) افزایش دهد و عملکرد سلول‌های بتا (از جمله سنجش

گلوکز، ترشح انسولین و محتوای انسولین) را بهبود بخشد (۱۸). با این وجود مکانیسم‌های سلولی تأثیرات ورزش بر سلول‌های بتا به خوبی بررسی نشده است.

علاوه بر ورزش برخی مکمل‌های آنتی‌اکسیدانتی و ضدالتهابی بر بافت‌های متابولیکی از جمله کبد و پانکراس تأثیرگذار هستند. پروبیوتیک‌ها، به‌عنوان میکروارگانیسم‌های زنده تعریف شده که هم برای پیشگیری و هم برای درمان سرطان پانکراس نقش مؤثر دارند (۱۹). لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، یک سویه رایج، با تقویت یکپارچگی سد روده، افزایش سطح باکتری‌های مفید و ترویج تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه مانند بوتیرات، از سلامت روده حمایت می‌کند (۲۰). علاوه بر این، سویه‌های لاکتوباسیلوس فعالیت ضد میکروبی و اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی را نشان داده‌اند و آنها را برای کاربردهای سلامت دستگاه گوارش و سیستمیک ارزشمند می‌کند (۲۰). همچنین پروبیوتیک‌هایی مانند لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم با کاهش مقاومت به انسولین و التهاب سیستمیک، پتانسیل خود را در مدیریت دیابت تأیید کرده‌اند (۲۱ و ۲۲). مطالعات نشان می‌دهد که بیفیدوباکتریوم لاکتیس و لاکتوباسیلوس کارژی می‌توانند گلوکز خون را کاهش دهند و بلوغ اسپرم را در موش‌های صحرایی دیابتی بهبود بخشند (۲۳). در موش‌های دیابتی، L. paraplantarum BGCG11 معماری جزایر پانکراس را حفظ، تراکم سلول‌های β مثبت انسولین را افزایش و رسوب کلاژن را کاهش داد که نشان‌دهنده فعالیت ضد فیبروتیک پروبیوتیک‌ها است (۲۴). به‌طور مشابه، در مدل‌های پانکراتیت حاد، سویه‌های لاکتوباسیلوس باعث کاهش التهاب پانکراس (کاهش سطح آمیلاز و میلوپراکسیداز سرم) و بهبود نشانگرهای هیستوپاتولوژیک ادم و نکروز شدند (۲۵). به‌طور کلی پروبیوتیک‌ها با تعدیل فعالیت میکروبی و کاهش اختلال عملکرد پانکراس، اثرات درمانی بالقوه‌ای را بر محور روده-لوزالمعده نشان می‌دهند. تحقیقات جدید نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها پانکراتیت مزمن را از طریق مکانیسم‌هایی مانند کاهش رشد بیش از حد باکتری‌های روده کوچک، افزایش تولید اسید چرب زنجیره کوتاه و فعال کردن گیرنده‌های پپتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1Rs) در پانکراس کاهش می‌دهند (۲۶). بر اساس پیشینه تحقیق، نتایج ارایه شده مستقیماً به تأثیر مصرف پروبیوتیک بر IGF-1 نمی‌پردازد. با این حال، همان‌طور که نشان داده شد پروبیوتیک‌ها هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین را در بافت پانکراس و دیابت نوع ۲ با کاهش نشانگرهای التهابی و همچنین افزایش ترشح GLP-1 بهبود می‌بخشند. از آنجایی که مسیرهای سیگنال‌دهی IGF-1 و انسولین به هم مرتبط هستند، تعدیل پروبیوتیک‌ها در استرس اکسیداتیو ممکن است به‌طور غیر مستقیم بر فعالیت IGF-1 تأثیر بگذارد. تحقیقات بیشتری برای روشن شدن تأثیر مستقیم پروبیوتیک‌ها به ویژه با تمرین ورزشی بر تنظیم IGF-1 1 پانکراس مورد نیاز است. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی پاسخ IGF-1

دقیقه، هفته سوم ۲۱mMin به مدت ۴۰ دقیقه، هفته چهارم ۲۳ mMin به مدت ۴۵ دقیقه، هفته پنجم ۲۵ mMin مدت ۵۰ دقیقه و هفته ششم ۲۷mMin به مدت ۶۰ دقیقه پروتکل تمرین به مورد اجرا گذاشته شد (۲۸).

گروه‌های HFD+Prob و HFD+Exe+Prob با استفاده از مکمل لاکتوباسیلوس بیفیدوس تهیه شده از شرکت داروسازی زیست تخمیر به شماره ثبت ۳۶۸۲۱۱ با کلنی CFU 109 در هر سی سی از محلول پس از هر نوبت از تمرین به میزان یک سی سی گاواژ شدند (۲۹). سویه‌های موجود به صورت آماده بوده که با حفظ زنجیره سرد در یخچال نگهداری شده و قبل از شروع تمرین جهت پیشگیری از شک دمایی در هنگام گاواژ به مدت نیم ساعت در دمای محیط آزمایشگاه قرار می‌گرفت.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی حیوانات به شرکت دانش‌بنیان ژنتیک و بیولوژی کیمیا اندیشه طب به شماره ثبت ۲۰۵۹۳۲ جهت انجام آزمایشات و نمونه‌گیری‌های لازم منتقل شدند. مراحل قربانی شدن شامل خونگیری و تهیه نمونه‌های بافتی (پانکراس) در طی ۸ ساعت توسط دکتر دامپزشک و تیم همراه صورت گرفت. نمونه‌های خون به دو صورت کامل و سیراته جهت آزمایشات قند و انسولین سرمی جمع‌آوری شد و نمونه‌های بافتی پانکراس جهت بررسی بیان ژن IGF-1 با روش Real Time Pcr نیز گردآوری شد.

برای سنجش گلوکز و شاخص انسولینی نمونه‌های سرمی به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۲۵۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شدند. مقادیر گلوکز خون با استفاده از کیت ویژه گلوکز (ساخت شرکت دلتا درمان پارت با کد PI019، با روش آنزیمی کالریمتری (GOD-POD) برای اندازه گیری تک نقطه‌ای فتومتریک) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات این کیت ۰/۹۹۸۹ بود. مقادیر سرمی انسولین با استفاده از کیت مخصوص شرکت دانش‌بنیان کیمیا اندیشه طب، ۶۳۰/۴۵۰ نانومتر (STAT FAX 2100)، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد.

برای بررسی بیان ژن IGF-1 پانکراس در هر گروه از تکنیک PCR Real Time استفاده شد. برای آماده‌سازی پرایمرها از آب مقطر حاوی پرایمر لیوفیلیزه ۱۰ میکرولیتر، پرایمر جلوئی (Primer Forward) و پرایمر معکوس (Primer Revers) ۵/۰ میکرولیتر، cDNA 1 و آب دی اتیل پیرو کربنات ۸ (DEPC Water) میکرولیتر استفاده شد. برای بررسی بیان ژن به روش qRT-PCR RNA کل سلول با استفاده از محلول کیزول و بر اساس پروتکل شرکت سیناژن استخراج شد. کمیته RNAهای استخراج شده (کیت کیمیا اندیشه، ایران) با دستگاه اسپکترومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین کیفیت RNA ها توسط ژل آگارز مورد بررسی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA (Cat: A101161، شرکت Parstous، ایران) تک رشته‌ای از پرایمر Oligo dt و آنزیم نسخه‌برداری معکوس براساس پروتکل مربوطه انجام شد. واکنش Real-time PCR با استفاده از دستگاه

پانکراس به ورزش و پروبیوتیک‌ها در رت‌ها با رژیم غذایی پرچرب (HFD) می‌باشد.

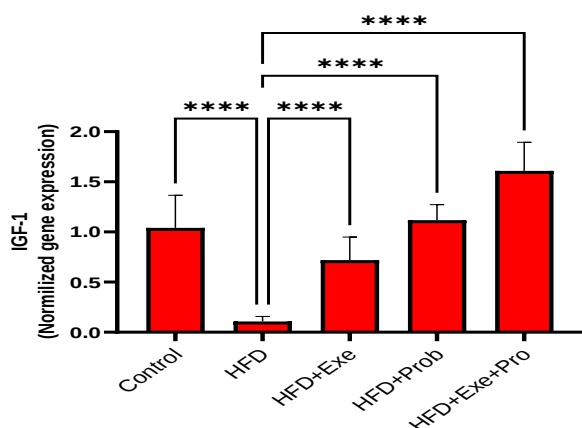
مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار از انستیتو پاستور ایران (تهران، ایران) با دامنه سنی ۱۰ تا ۱۲ هفته و وزن متوسط ۲۴۰ گرم خریداری و در شرایط استاندارد آزمایشگاه زیست‌شناسی جانوری دانشگاه آزاد علوم تحقیقات نگهداری شدند. حیوانات به مدت دو هفته جهت انطباق با شرایط آزمایشگاهی تحت چرخه ۱۲ - ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی، با میانگین درجه حرارت 20 ± 22 درجه سانتیگراد و میانگین رطوبت 50 ± 5 درصد، در ده قفس (استاندارد جوندگان) به ابعاد $15 \times 30 \times 15$ سانتیمتر بر اساس چک لیست کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات، دانشکده علوم و فناوری‌های پزشکی نگهداری شدند. در دو هفته اول جهت انطباق با شرایط آزمایشگاهی آزمودنی‌ها تحت رژیم غذایی طبیعی از پلت‌های تهیه شده از شرکت جوانه خراسان با درصد ترکیب ۱۹/۶ درصد پروتئین ۳ درصد چربی، ۶ درصد فیبر، ۵۰/۴ درصد کربوهیدرات، ۱۳ درصد آب و سایر ترکیبات، تغذیه و نگهداری شدند. مطالعه حاضر مطابق با قوانین NIH و زیر نظر کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1402.187 انجام شد.

به غیر از گروه کنترل سالم که به‌طور تصادفی انتخاب شدند مابقی آزمودنی‌ها به مدت دو ماه تحت رژیم غذایی پرچرب با افزودن روغن جامد گیاهی به میزان ۴۰٪ در وعده غذایی آنها در مقایسه با رژیم طبیعی قرار گرفتند. میزان روغن افزوده شده ۳۷ درصد نسبت وزنی جیره غذایی طبیعی در نظر گرفته شد (۲۷). وزن آزمودنی‌ها قبل از شروع رژیم غذایی و در حین رژیم پر چرب دو نوبت در هفته با ترازوی دیجیتال مدل BLK-500 مارک Sunli با دقت ۰/۱ گرم مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. پس از مدت دو ماه ۳۲ آزمودنی با رژیم غذایی پر چرب به‌طور تصادفی به ۴ گروه هشتایی شامل کنترل سالم، رژیم غذایی پرچرب (HFD)، HFD با ورزش هوازی (HFD+Exe)، HFD با مکمل‌های پروبیوتیک (HFD+Prob) و HFD با هر دو مداخله ورزش و مکمل پروبیوتیک (HFD+Exe+Prob) تقسیم شدند.

گروه‌های HFD+Exe+Prob و HFD+Exe به مدت ۶ هفته و هر هفته ۵ روز بر روی تردمیل آزمایشگاهی شرکت مهندسی پیشرو اندیشه صنعت مدل نوید لاین با کد محصول ۱۲۶۰۳ تحت تمرین قرار گرفتند. روش تمرین با تغییر در شدت و مدت تمرین بدین شرح صورت گرفت. در کل دوره تمرین به مدت ۵ دقیقه در ابتدا و انتهای هر تمرین شرایط گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه رعایت شد. در هفته اول با سرعت ۱۵mMin به مدت ۳۰ دقیقه، هفته دوم ۱۸mMin به مدت ۳۵





شکل ۱- میزان بیان ژن IGF-1 بافت پانکراس رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش با تکنیک Real Time Per

داده‌ها به‌عنوان میانگین $\pm$ انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند. سطح معنی‌داری: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$. گروه‌ها: Control: گروه کنترل، HFD: گروه رژیم غذایی پرچرب، HFD+Exe: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی، HFD+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + پروبیوتیک، HFD+Exe+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی + پروبیوتیک.

تغییرات سطوح گلوکز و انسولین سرمی در شکل ۲ نشان داده شده است (الف و ب). نتایج آزمون آماری آنوا یک راهه نشان داد که بین گروه‌های مختلف تحقیق در گلوکز ($F = 41.06$, $P < 0.0001$) و انسولین ($F = 5.454$, $P = 0.018$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد.

نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که تمام گروه‌های دریافت‌کننده HFD افزایش معنی‌داری در سطوح گلوکز سرمی را نسبت به گروه کنترل سالم نشان دادند ($P < 0.0001$ برای همه). در مقابل نسبت به گروه HFD گروه‌های HFD+Exe+Prob و HFD+Prob ($P = 0.0009$) و HFD+Exe ($P = 0.0001$) باعث کاهش معنی‌دار در سطوح سرمی گلوکز شدند (شکل ۲ الف).

مقادیر انسولین سرمی نیز در گروه‌های HFD ($P = 0.0033$) و HFD+Exe ($P = 0.0022$) افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان دادند. نسبت به گروه HFD، تنها گروه HFD+Exe+Prob ($P = 0.0037$) کاهش معنی‌دار در انسولین سرمی را نشان داد (شکل ۲ ب).

Corbett RESEARCH (United State) با استفاده از نشانگر سایبرگرین (Fermentase) و براساس دستورالعمل استاندارد، انجام شد. چرخه‌های واکنشی Real-Time PCR برای ژن IGF-1 با سه دمای ۹۴، ۶۰ و ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. نمودار ذوب (Melting) جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام شد. از گلیسر آلدهید ۳ فسفات (GAPDH) به‌عنوان ژن مرجع IGF-1 استفاده گردید. میزان بیان ژن‌های کنترل و تجربی به‌صورت توأمان با هم اندازه‌گیری شد. پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آمده است.

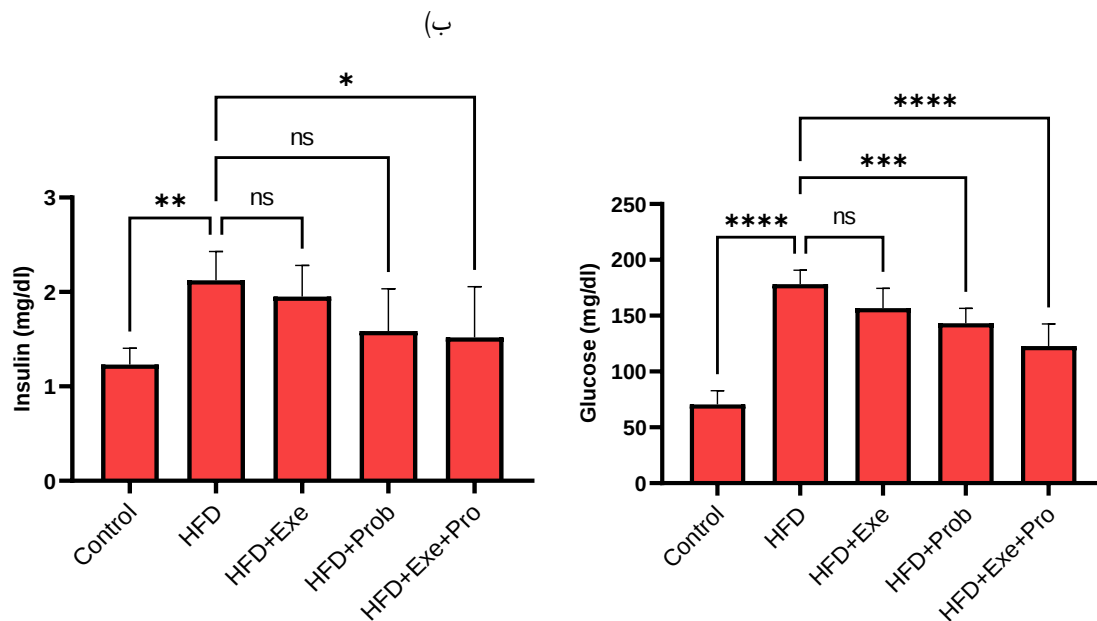
جدول ۱- مشخصات پرایمرهای استفاده شده در تحقیق

ژن	توالی پرایمر
IGF-1	F: 5 GTGGATGCTCTTCAGTTCGTGTG 3
	R: 5 TCCAGTCTCCTCAGATCACAGC 3
GAPDH	F: 5 CGGGAAGACAATAACTGCACCC 3
	R: 5 CGGTTAGCAGTATGTTGTCCAGC 3

در مطالعه حاضر داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد استفاده شدند. توزیع طبیعی داده‌ها با آزمون آماری شاپیروویلیک مورد تأیید قرار گرفت. برای بررسی تغییرات متغیرهای تحقیق بین گروه‌های مختلف تحقیق از آزمون آماری آنوا یک راهه استفاده شد. همچنین آزمون تعقیبی توکی نیز برای بررسی تغییرات هر یک از متغیرها بین گروه‌ها استفاده شد. برای بررسی همبستگی بین بیان ژن IGF-1 سرمی و انسولین و گلوکز سرمی از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. داده‌های با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شده و همچنین برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Graph Pad Prism 9 استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

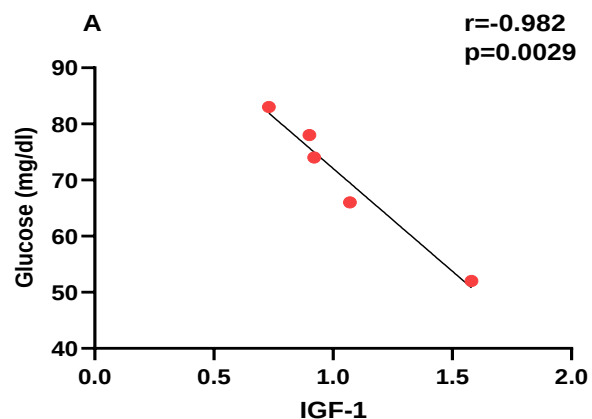
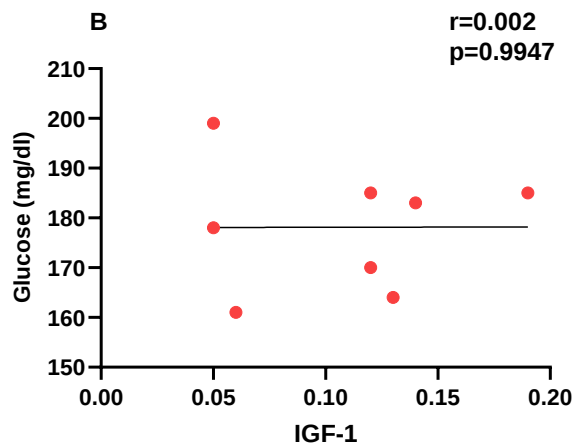
نتایج

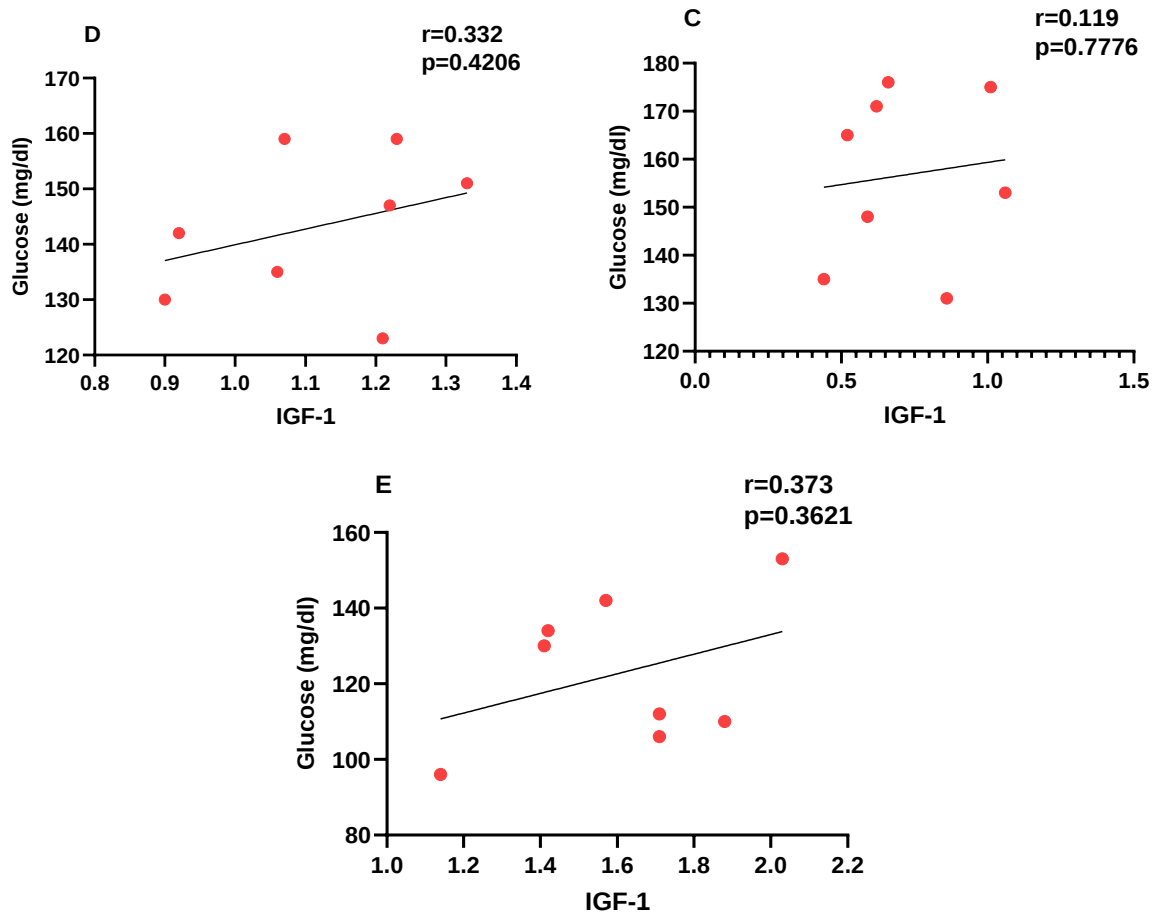
بیان ژن IGF-1 پانکراس در شکل ۱ نشان داده شده است. نتایج آزمون آماری آنوا یک راهه نشان داد که بین گروه‌های مختلف تحقیق تفاوت معنی‌داری برای این متغیر وجود دارد ($F = 50.62$, $P < 0.0001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که گروه HFD کاهش معنی‌داری در بیان ژن IGF-1 پانکراس را نسبت به گروه کنترل سالم نشان داد ($P < 0.0001$). در مقابل نسبت به گروه HFD تمام مداخلات درمانی شامل HFD+Exe ($P < 0.0001$)، HFD+Prob ($P < 0.0001$) و HFD+Exe+Prob ($P < 0.0001$) باعث افزایش معنی‌دار در بیان ژن IGF-1 پانکراس شدند. بیشترین افزایش در بیان ژن IGF-1 پانکراس مربوط به گروه مداخله ترکیبی بود ($P < 0.05$).



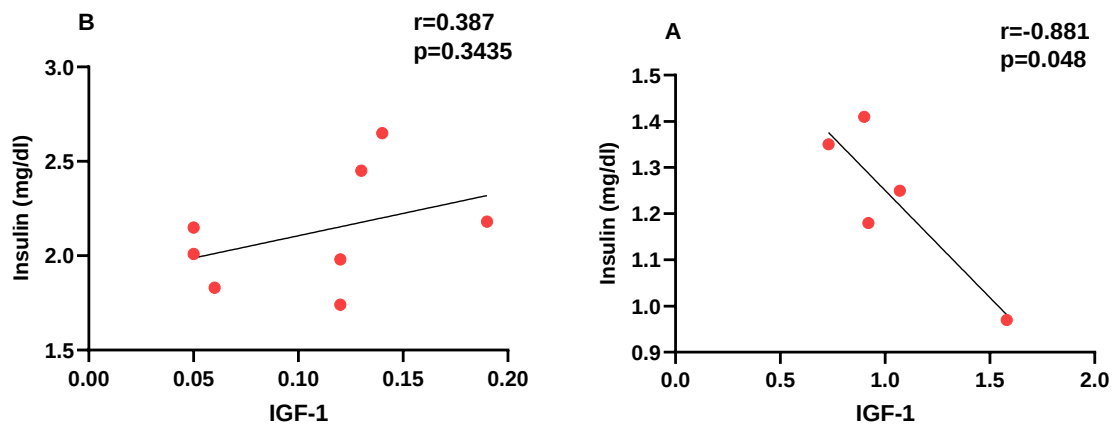
شکل ۲- مقادیر گلوکز (الف) و انسولین (ب) سرمی در گروه‌های مختلف تحقیق

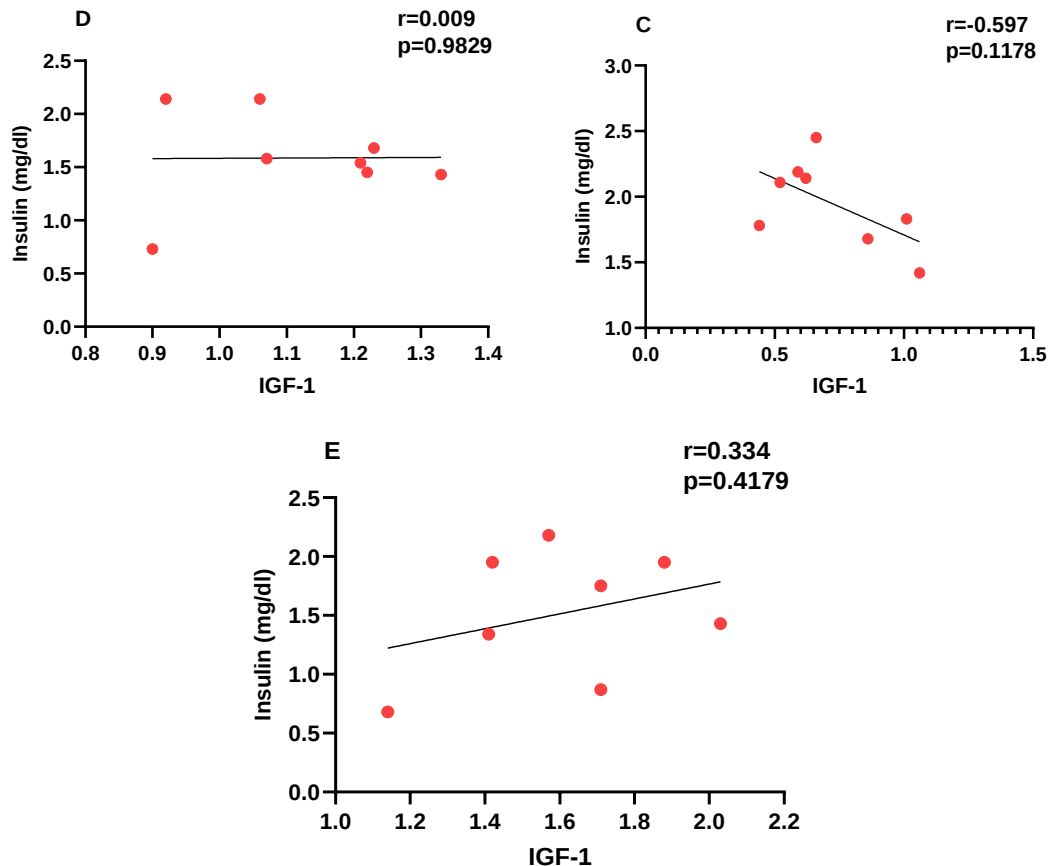
داده‌ها به عنوان میانگین $\pm$ انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند سطح معنی‌داری * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$, گروه‌ها: Control: گروه کنترل، HFD: گروه رژیم غذایی پرچرب، HFD+Exe: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی، HFD+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + پروبیوتیک، HFD+Exe+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی + پروبیوتیک. نتایج همبستگی پیرسون بین IGF-1 با گلوکز و IGF-1 با انسولین در شکل‌های ۳ و ۴ به ترتیب نشان داده شده است. نتایج همبستگی پیرسون نشان داد که تنها در گروه‌های کنترل همبستگی منفی بین IGF-1 با گلوکز ($r = -0.982$, $P = 0.0029$) و IGF-1 با انسولین ($r = -0.881$, $P = 0.048$). این در حالی بود که تغییرات بین سایر گروه‌ها معنی‌دار نبود.





شکل ۳- بررسی ارتباط بین گلوکز سرمی و بیان ژن IGF-1 در گروه‌های کنترل (A)، HFD (B)، HFD+Exe (C)، HFD+Prob (D)، HFD+Exe+Prob (E) با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون داده‌ها به‌عنوان میانگین $\pm$ انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند ($P < 0.05$). گروه‌ها: Control: گروه کنترل، HFD: گروه رژیم غذایی پرچرب، HFD+Exe: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی، HFD+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + پروبیوتیک، HFD+Exe+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی + پروبیوتیک.





شکل ۴- بررسی ارتباط بین انسولین سرمی و بیان ژن IGF-1 در گروه‌های کنترل (A)، HFD (B)، HFD+Exe (C)، HFD+Prob (D)، HFD+Exe+Prob (E) با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون داده‌ها به‌عنوان میانگین $\pm$ انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند ($P < 0.05$). گروه‌ها: Control: گروه کنترل، HFD: گروه رژیم غذایی پرچرب، HFD+Exe: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی، HFD+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + پروبیوتیک، HFD+Exe+Prob: گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین ورزشی + پروبیوتیک.

بحث

فرمالین نشان داد که هر سه نوع درمان یعنی درمان با آسپرین، درمان با عصاره به تنهایی و همچنین درمان ترکیبی به یک اندازه، اثر کاهشی بر درد نوع حاد و مزمن شیمیایی دارند. درحالی‌که نتایج درد حاد از نوع حرارتی که با آزمون پس کشیدن دم سنجش شده بود و همچنین نتایج درد نوع حاد حرارتی القاء شده توسط آزمون صفحه داغ نشان داد که اثرات ضد دردی درمان ترکیبی نسبت به دو درمان دیگر قوی‌تر و دارای اثر بخشی بیشتری است. مجموع یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که استفاده از داروی گیاهی سنبل‌الطیب همزمان با داروی سنتتیک آسپرین که جزو داروهای غیر اپیوئیدی با اثر ضد دردی متوسط می‌باشد سبب کاهش چشمگیر حس درد القاء شده حرارتی نسبت به درمان با عصاره به تنهایی یا آسپرین به تنهایی می‌شود. گرچه مطالعات پیشین به اثرات بی‌دردی و تسکین‌دهندگی داروی آسپرین و همچنین داروی سنبل‌الطیب به شکل مجزا پرداخته‌اند اما تحقیق حاضر تنها پژوهشی است که به اثرات

مطالعه حاضر به بررسی مقایسه‌ای اثر عصاره آبی الکلی سنبل‌الطیب، آسپرین و همچنین درمان ترکیبی این دو دارو بر میزان درد در موش صحرایی نژاد ویستار می‌پردازد. به‌طور کلی جهت مطالعه و ارزیابی حس درد در مدل‌های حیوانی، از القای درد به روش شیمیایی و فیزیکی استفاده می‌شود (۱۴). در هر دو نوع روش، درد ایجاد شده دارای دو مرحله است. مرحله اول مربوط به درد حاد است که بلافاصله پس از القای محرک دردزا و در نتیجه تحریک مستقیم گیرنده‌های درد اتفاق می‌افتد. مرحله دوم درد که به‌صورت تأخیری و با فاصله زمانی از درد حاد ایجاد می‌شود به‌عنوان درد مزمن شناخته می‌شود (۱۵). در واقع درد مزمن نتیجه رهایش تدریجی مواد التهاب‌زا چون پروستاگلاندین‌ها، ماده‌ی P، گلوتامات و هیستامین در محل القای محرک دردزا است (۱۶). در تحقیق حاضر نتایج درد حاد و مزمن از نوع شیمیایی با آزمون فرمالین سنجیده شده بود. نتایج آزمون

پتانسیل آن را به عنوان یک عامل مسکن طبیعی با مزایای درمانی امیدوارکننده برجسته می کند (۲۸).

نتایج تحقیق حاضر برای نخستین بار نشان داد که استفاده از داروی گیاهی سنبل الطیب همزمان با داروی سنتتیک آسپرین سبب کاهش چشمگیر حس درد القاء شده در مدل حیوانی نسبت به درمان با عصاره به تنهایی یا آسپرین به تنهایی می شود. این یافته حاکی از وجود اثرات تقویتی و سینرژیستیکی این دو ماده بر تسکین حس درد می باشد. همان طور که پیشتر به آن اشاره شد هر کدام از این داروها مکانیسم متفاوتی را برای کاهش حس درد و افزایش آستانه درد استفاده می کنند. لذا به نظر می رسد تجمع این اثرات تعدیلی از مسیرهای عصبی مختلف و تأثیر بر گیرنده های متفاوت در نهایت بی دردی قوی تری نسبت به عصاره به تنهایی یا آسپرین به تنهایی ایجاد کند. همچنین این ترکیب درمانی ممکن است علاوه بر افزایش اثرات ضد دردی سبب کاهش دوز مورد نیاز از هر دارو منجر شود. با این حال مطالعات تکمیلی به منظور تعیین دقیق مکانیسم های هم افزایی ضد دردی به دنبال تجویز همزمان این دو دارو در آینده مورد نیاز می باشد. همچنین تحقیق بیشتر برای تعیین ایمنی و اثرات بلندمدت ترکیب داروهای مختلف پیشنهاد می شود. رژیم های پرچرب، به ویژه زمانی که بیش از حد مصرف شوند، می توانند اثرات نامطلوبی بر سلامتی، از جمله چاقی، سرطان روده بزرگ، سندرم روده تحریک پذیر، بیماری قلبی و سایر بیماری های متابولیم نظیر دیابت داشته باشند (۳۰ و ۳۱). در مقابل حتی تغییرات کوچک در رژیم غذایی و افزایش تحرک می تواند بر سلامت کلی تأثیر مثبت بگذارد (۳۲). در سطح سلولی تأثیرات تمرین ورزشی همراه با پروبیوتیک بر بافت پانکراس کمتر ارزیابی شده است. لذا در مطالعه حاضر تأثیر ۶ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل پروبیوتیک بر IGF-1 پانکراس و سطوح سرمی گلوکز و انسولین سرمی و همچنین همبستگی آنها ارزیابی می شود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن IGF-1 در بافت پانکراس با مصرف رژیم غذایی پرچرب کاهش می یابد در حالی که تمرین و پروبیوتیک به ویژه ترکیب آنها در تنظیم مثبت این ژن نقش به سزایی داشتند. در مقابل گلوکز و انسولین بر خلاف IGF-1 با HFD افزایش و با مدالیته های درمانی به ویژه ترکیبی کاهش پیدا کردند. اختلالات انسولین، IGF-1، هورمون های جنسی، آدیپوکین ها و عوامل التهابی در مطالعات متعدد در حضور چاقی مشاهده شده است (۳۳). در راستای مطالعه حاضر ونگ و همکاران (۲۰۲۴) تأیید کردند که در شرایط آسیب های متابولیکی نظیر دیابت مقادیر IGF-1 پانکراس کاهش پیدا می کند و استفاده از مکمل های گیاهی نظیر جین سنوزید Rk1 آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی را از طریق فعال کردن مستقیم IGF-1R در سلول های پانکراس موش های دیابتی بهبود می بخشد (۳۴). مطالعات روی موش ها نشان داده است که رژیم غذایی سرشار از چربی و کالری می تواند باعث

این دو دارو در کنار هم و به شکل مقایسه ای پرداخته است. همچنین مطالعه حاضر برای نخستین بار به اثرات تجویز ترکیبی و همزمان این دو دارو بر روی هر دو نوع درد حاد و مزمن می پردازد.

در خصوص اثربخشی داروی آسپرین بر درد نوع حاد گزارش شده است که تجویز تنها یک دوز آسپرین به شکل چشمگیری موجب تخفیف درد حاد پرنه پس از زایمان شده و منجر به کاهش نیاز به مسکن اضافی می شود (۱۷). همچنین تحقیقات نشان داده اند که داروی آسپرین در دوز کافی و مناسب برای تسکین درد حاد و مزمن بعد از عمل جراحی در بزرگسالان بسیار مؤثر است (۱۸). مکانیسم هایی که داروی آسپرین جهت القای بی دردی از آنها استفاده می کند در منابع مختلف ذکر شده است. به عنوان مثال، آسپرین با غیرفعال سازی برگشت ناپذیر آنزیم های حیاتی در تولید پروستاگلندین ها شامل COX-1 و COX-2 سبب مهار سنتز پروستاگلندین های پیش التهابی و ترومبوکسان ها شده و از این طریق اثرات ضد التهابی و ضد دردی خود را القاء می کند (۲۱-۱۹). علاوه بر داروی آسپرین، مطالعات زیادی اثربخشی گیاه سنبل الطیب در درمان برخی از انواع درد را گزارش کرده اند. به طور مثال، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور تأثیر استفاده از ریشه سنبل الطیب در بیماران مبتلا به سردرد تنشی که یکی از شایع ترین انواع سردرد است مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این تحقیق نشان می دهد که سردرد تنشی در گروه مداخله نسبت به گروه دریافت کننده دارونما کاهش معناداری داشته است (۲۲). همچنین نتایج یک پژوهش کارآزمایی بالینی یک سوکور که اثرات تجویز کپسول حاوی سنبل الطیب را با داروی مسکن مفنامیک اسید بر درد دیس منوره اولیه مقایسه می کرد نشان داد که اثرات ضد دردی ایجاد شده توسط سنبل الطیب با داروی مفنامیک اسید قابل رقابت است (۲۳). علاوه بر این، تجویز سنبل الطیب برای موش های صحرایی مدل درد دهانی صورتی ایجاد شده به واسطه تزریق فرمالین در لب بالایی منجر به کاهش چشمگیر زمان درد کشیدن این حیوانات شد (۲۴). مشخص شده است که عصاره سنبل الطیب اثرات ضد دردی خود را از طریق ایجاد تغییرات در سیستم گابائریک اعمال می کند. در واقع یکی از ترکیبات مهم موجود در عصاره سنبل الطیب اسید والرینیک است که میزان تجزیه گابا در سیستم عصبی مرکزی را به وسیله مهار آنزیم تجزیه کننده گابا یعنی گابا ترانس آمیناز کاهش می دهد که در نتیجه آن سطوح سیناپسی گابا در مغز افزایش می یابد (۲۵). از آنجا که گابا مهمترین نوروترانسمیتر مهاری مغز است، تجویز عصاره باعث مهار چشمگیر سیستم عصبی مرکزی درد و به تبع آن کاهش و تسکین حس درد می شود (۲۶). از طرف دیگر گزارش شده است که عصاره اتانولی سنبل الطیب سبب تحریک سنتز گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز که آنزیم سازنده نوروترانسمیتر گابا است می شود که سنتز افزایش یافته گابا به واسطه این آنزیم منجر به تقویت مهار درد خواهد شد (۲۷ و ۲۸). به طور کلی، تعامل بین عصاره سنبل الطیب و سیستم گابا

پروبیوتیک‌ها می‌توانند ترکیب و فعالیت میکروبیوتای روده را تغییر دهند که به نوبه خود ممکن است بر سطح سیستمیک IGF-1 تأثیر بگذارد (۲۶). مطالعات روی مدل‌های حیوانی مانند موش‌های صحرایی Wistar نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند التهاب پانکراس را تعدیل کنند و یکپارچگی بافت را بهبود بخشند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که لاکتوباسیلوس پلانتروم و لاکتوباسیلوس رامنوسوس با کاهش نشانگرهای التهابی مانند میلوپراکسیداز و بهبود ساختار بافت‌شناسی، التهاب لوزالمعده را کاهش می‌دهند، بنابراین به‌طور بالقوه بر مسیرهای سیگنالینگ IGF-1 تأثیر مثبت می‌گذارد. این مدل‌ها سیون ممکن است به بازایی هموستاز پانکراس و پشتیبانی از تنظیم متابولیک کمک کند (۲۴ و ۲۵). همچنین پروبیوتیک‌ها یکپارچگی سد روده را با افزایش سطح پروتئین‌های اتصال محکم مانند اکلودین و کلودین-۱ تقویت می‌کنند، که از التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو که می‌تواند عملکرد پانکراس را مختل کند، جلوگیری می‌کند (۲۵). با کاهش سایتوکاین‌های التهابی سیستمیک و افزایش متابولیت‌های مشتق شده از روده، سویه‌های لاکتوباسیلوس ممکن است به‌طور غیرمستقیم بیان IGF-1 را در پانکراس افزایش دهند. این مکانیسم به ویژه در شرایطی مانند دیابت یا پانکراتیت حاد، که در آن اختلال عملکرد پانکراس شایع است، می‌تواند مفید باشد (۲۵). در کنار مکانیزم‌های مذکور، میکروبیوتای روده در جذب مواد مغذی، متابولیسم و تولید متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) نقش دارد که می‌تواند بر سیگنال‌دهی IGF-1 تأثیر بگذارد (۲۶). نشان داده شده است که SCFA ها مانند بوتیرات که توسط باکتری‌های پروبیوتیک تولید می‌شوند، سلامت روده و عملکردهای متابولیک سیستمیک را افزایش می‌دهند SCFA ها ممکن است با بهبود حساسیت به انسولین و کاهش التهاب، که با تنظیم IGF-1 مرتبط هستند، به‌طور غیرمستقیم بر سطح IGF-1 تأثیر بگذارند (۴۲). همچنین نشان داده شده که پروبیوتیک‌هایی مانند لاکتوباسیلوس و گونه‌های بیفیدوباکتریوم التهاب را در اختلالات متابولیک کاهش می‌دهند (۴۳)، لذا به‌طور بالقوه سیگنالینگ IGF-1 را در پانکراس بازایی می‌کنند. بر اساس این مطالعات به نظر می‌رسد تمرین و پروبیوتیک با یکدیگر تأثیرات سینرژیک بر IGF-1 و به دنبال آن تنظیم انسولین و قند خون دارند که برای تشریح دقیق مکانیسم‌ها نیاز به اندازه‌گیری‌های بیشتر می‌باشد.

یکی از نقاط قوت کلیدی این مطالعه، طراحی آزمایشی جامع بوده که شامل ورزش و مداخلات پروبیوتیک و همچنین ترکیب آنها در مدل آسیب متابولیک ناشی از HFD می‌شود. این مدل امکان تجزیه و تحلیل دقیق اثرات هم‌افزایی این استراتژی‌های درمانی بر بیان IGF-1 پانکراس را فراهم کرد. با این حال، محدودیت‌های خاصی وجود دارد که باید آنها را پذیرفت. اولاً، اگرچه این مطالعه تغییرات قابل توجهی را در بیان IGF-1 پانکراس نشان داد، اما مسیرهای سیگنالینگ پایین دست یا تغییرات سطح

افزایش وزن، اختلالات متابولیک و افزایش سطح انسولین شود (۳۵). پانکراس حیواناتی که از رژیم غذایی پرچرب و پرکالری تغذیه می‌شدند علائم التهاب، افزایش تعداد سلول‌های التهابی نفوذی، افزایش سطح سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها، افزایش فیروز استرومایی و ضایعات پیشرفته‌تر PanIN را نشان داد (۳۵). لذا به نظر می‌رسد افزایش وزن، چربی و التهاب ناشی از رژیم غذایی به‌عنوان عوامل خطر آسیب زنده بر مسیرهای سنتزکننده انسولین از جمله IGF-1 هستند. در مقابل تمرین ورزشی و پروبیوتیک از طریق تنظیم میکروبیوتای روده‌ای و همچنین افزایش کالری مصرف شده و کاهش وزن می‌تواند در مقابل ریسک فاکتورهای ناشی از چاقی بر بافت پانکراس مقابله کنند. که در مطالعه حاضر با تمرین و پروبیوتیک با افزایش IGF-1 پانکراس همراه بودند.

در رابطه با تأثیر تمرین ورزشی بر IGF-1 مطالعات تأیید کردند هر دو ورزش هوازی و مقاومتی می‌توانند عامل رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) را تنظیم کنند (۳۶ و ۳۷). تمرین ورزشی با بهبود عملکرد، تکثیر و بقای سلول‌های بتا به سلامت آنها کمک می‌کند (۳۸). اثرات مستقیم IGF-1 بر متابولیسم گلوکز با تأثیر آن بر ترشح انسولین پانکراس یا جذب گلوکز توسط عضله انجام می‌شود. مطالعات محدودی به بررسی تأثیر تمرین بر فاکتور IGF-1 پانکراس پرداخته‌اند. با این وجود تأثیر ورزش بر تنظیم انسولین و گلوکز با تأثیر بر انتقال‌دهنده‌های گلوکز تأیید شده است. هر چند در مطالعه حاضر فعالیت GLUT پانکراس ارزیابی نشد. لیم و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه خود نشان دادند که ورزش طولانی مدت وضعیت متابولیک را بهبود بخشید و کاهش غلظت IGF-I سرم و کبد ناشی از دیابت را کاهش می‌دهد (۳۹). با این وجود در مطالعه حاضر IGF-1 در بافت پانکراس ارزیابی شد. به نظر می‌رسد افزایش IGF-1 در پاسخ به ورزش می‌تواند به شیوه‌ای اتوکراین یا پاراکراین برای حمایت از عملکرد و بقای سلول‌های بتا عمل کند (در شرایط فیزیولوژیک). نشان داده شده است که IGF-1 بقا و عملکرد سلول‌های بتای پانکراس را که مسئول تولید انسولین هستند، افزایش می‌دهد (۱۴) IGF-1 ناشی از ورزش ممکن است از سلول‌های بتا در برابر آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) محافظت کند و ظرفیت ترشح انسولین آنها را افزایش دهد. تمرین ورزشی همچنین التهاب سیستمیک را کاهش می‌دهد که برای سلامت پانکراس مفید است. التهاب مزمن یک عامل خطر برای اختلال عملکرد پانکراس و دیابت است IGF-1 دارای خواص ضدالتهابی است (۴۰) لذا به نظر می‌رسد افزایش آن با ورزش در راستای نقش ضدالتهابی ناشی از تمرین نیز باشد.

در رابطه با پروبیوتیک و بافت پانکراس در مدل‌های موش و نمونه‌های سلول انسانی تأیید شده که، لاکتوباسیلوس موجود در میکروبیوم روده با مهار سلول‌های ایمنی رشد تومور را در پانکراس کنترل می‌کند (۴۱). با این وجود در مطالعه حاضر پروبیوتیک مقادیر IGF-1 پانکراس را در شرایط HFD افزایش داد و در مقابل مقادیر قند خون را نیز کنترل کرد.

3. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 2010;45:893-905. doi: 10.1007/s11745-010-3393-4
4. Ble-Castillo JL, Aparicio-Trapala MA, Juárez-Rojop IE, Torres-Lopez JE, Mendez JD, Aguilar-Mariscal H, et al. Differential effects of high-carbohydrate and high-fat diet composition on metabolic control and insulin resistance in normal rats. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:1663-76. doi: 10.3390/ijerph9051663
5. Xiao S, Zhang Z, Chen M, Zou J, Jiang S, Qian D, et al. Xiexin Tang ameliorates dyslipidemia in high-fat diet-induced obese rats via elevating gut microbiota-derived short chain fatty acids production and adjusting energy metabolism. *J Ethnopharmacol* 2019;241:112032. doi: 10.1016/j.jep.2019.112032
6. Guasch-Ferré M, Santos JL, Martínez-González MA, Clish CB, Razquin C, Wang D, et al. Glycolysis/gluconeogenesis-and tricarboxylic acid cycle-related metabolites, Mediterranean diet, and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2020;111:835-44. doi: 10.1093/ajcn/nqaa016
7. Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010;46:212-23. doi: 10.3164/jcbn.09-83
8. Heydemann A. An overview of murine high fat diet as a model for type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2016;2016:2902351. doi: 10.1155/2016/2902351
9. Tchoundjwen SN, Tchawou AGK, Mvongo C, Mfopa A, Mukam JN, Noubissi PA, et al. A Cameroon Western Regions high-fat diet (MACAPOS 2) induces visceral obesity in rat. *Heliyon* 2025;11.
10. Dawson D, Hertz K, Moro A, Donald G, Chang H, Go V, et al. High-fat, high-calorie diet promotes early pancreatic neoplasia in the conditional KrasG12D mouse model. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:1064-73. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0065
11. Garcia DJ, Hurst KE, Bradshaw A, Janakiraman H, Wang C, Camp ER. High-fat diet drives an aggressive pancreatic cancer phenotype. *J Surg Res.* 2021;264:163-72. doi:10.1016/j.jss.2020.10.007
12. Ismail OI. Effect of High Fat Diet on the structure of Pancreas rat and the ameliorative effect of Vitamin D. *SVU- Int J Med Sci* 2023;6:736-52.
13. LeRoith D, Holly JM, Forbes BE. Insulin-like growth factors: Ligands, binding proteins, and receptors. *Mol Metab* 2021;52:101245. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101245
14. Van Haeften T, Twickler TB. Insulin-like growth factors and pancreas beta cells. *Wiley Online Library* 2004;p.249-55. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01337.x
15. Li H, Dun Y, Zhang W, You B, Liu Y, Fu S, et al. Exercise improves lipid droplet metabolism disorder through activation of AMPK-mediated lipophagy in NAFLD. *Life Sci* 2021;273:119314. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119314
16. Alizadei Yousefabadi H, Niyazi A, Alaei S, Fathi M, Mohammad Rahimi GR. Anti-inflammatory effects of exercise on metabolic syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Biol Res Nurs* 2021;23:280-92. doi: 10.1177/1099800420958068
17. Silva Filho EMD, Albuquerque JAd, Cacho RdO, Freitas RPDa. Effects of physical exercise on beta cells of the pancreas: a systematic review. *Man The., Posturology Rehabil J* 2018;15:0. doi: 10.17784/mtprehabjournal.2017.15.544
18. Lyngbaek MP, Legaard GE, Bennetsen SL, Feineis CS, Rasmussen V, Moegelberg N, et al. The effects of different doses of exercise on pancreatic β -cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: study protocol for and rationale behind the "DOSE-EX" multi-arm parallel-group randomised clinical trial. *Trials* 2021;22:244. doi: 10.1186/s13063-021-05207-7

پروتئین مرتبط با فعالیت IGF-1 را بررسی نکرد. مطالعات آتی می‌تواند وسترن بلات یا ایمونوهیستوشیمی را برای ارایه درک جامع‌تری از عملکرد IGF-1 در نظر بگیرد. دوم، در حالی که ترکیب ورزش و پروبیوتیک‌ها نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داد، این مطالعه نتایج بلندمدت یا عوارض جانبی بالقوه این مداخلات را ارزیابی نکرد. در نهایت، همبستگی بین IGF-1 پانکراس و نشانگرهای سیستمیک مانند انسولین و گلوکز تأیید نشد، که نشان می‌دهد عوامل اضافی ممکن است این روابط را واسطه کنند.

بر اساس نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی و مداخله پروبیوتیک، به ویژه در ترکیب با یکدیگر، می‌توانند با افزایش بیان IGF-1 در پانکراس موش‌هایی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه می‌شوند، بر تنظیم انسولین تأثیر مثبت بگذارند. با این وجود از آنجایی که همبستگی IGF-1 پانکراس با انسولین و گلوکز در مداخلات این مطالعه تأیید نشد، مطالعات دقیق‌تر با بررسی‌های بیشتر در این زمینه موردنیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات مسئول آزمایشگاه دانشگاه جهت یاری در این پروژه تقدیر و تشکر می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر مطابق با قوانین NIH و زیر نظر کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1402.187 انجام شد.

تعارض منافع

نویسندگان در این پژوهش، هیچگونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

مشارکت نویسندگان

ماندانا غلامی: طراحی آزمایش‌ها و نظارت بر تحقیق.

سید رامین رسولی: تجزیه و تحلیل داده‌ها.

فرشاد غزالیان: انجام آزمایشات

حسین عابدنطنزی: نوشتن مقاله، ویرایش مقاله

همه نویسندگان نسخه نهایی را خوانده و تأیید کردند.

حمایت مالی

ندارد.

کد اخلاق

IR.IAU.SRB.REC.1402.187

References

1. Wali JA, Jarzebska N, Raubenheimer D, Simpson SJ, Rodionov RN, O'Sullivan JF. Cardio-metabolic effects of high-fat diets and their underlying mechanisms—a narrative review. *Nutrients* 2020;12:1505. doi: 10.3390/nu12051505
2. Qi Y, Wang X. The role of gut microbiota in high-fat-diet-induced diabetes: lessons from animal models and humans. *Nutrients* 2023;15:922. doi: 10.3390/nu15040922

19. Singhal B, Mukherjee A, Srivastav S. Role of probiotics in pancreatic cancer prevention: the prospects and challenges. *Adv Biosci Biotechnol* 2016;7:468-500. doi: 10.4236/abb.2016.711045
20. Gao H, Li X, Chen X, Hai D, Wei C, Zhang L, et al. The functional roles of *Lactobacillus acidophilus* in different physiological and pathological processes. *J Microbiol Biotechnol* 2022;32:1226. doi: 10.4014/jmb.2205.05041
21. Li S, Liu Z, Zhang Q, Su D, Wang P, Li Y, et al. The antidiabetic potential of probiotics: a review. *Nutrients* 2024;16:2494. doi: 10.3390/nu16152494
22. Hu Y-m, Zhou F, Yuan Y, Xu Y-c. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Medicina Clínica* 2017;148:362-70. doi: 10.1016/j.medcle.2017.03.003
23. Abasi S, Keshtmand Z. The effect of probiotic bifidobacterium lactis and *Lactobacillus casei* on sperm maturation in streptozotocin-diabetic rats. *Iran South Med J* 2020;22:392-401. doi: 10.29252/ismj.22.6.392
24. Mihailović M, Bajić SS, Jovanović JA, Brdarić E, Dinić S, Grdović M, et al. Beneficial effects of probiotic *Lactobacillus paraplantarum* bkg11 on pancreatic and duodenum function in diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2024;25:7697. doi: 10.3390/ijms25147697
25. Werawatganon D, Vivatvakin S, Somanawat K, Tumwasorn S, Klaikeaw N, Siriviriyakul P, et al. Effects of probiotics on pancreatic inflammation and intestinal integrity in mice with acute pancreatitis. *BMC Complement. Med Ther* 2023;23:166. doi: 10.1186/s12906-023-03998-7
26. Yan J, Charles JF. Gut microbiota and IGF-1. *Calcif. Tissue Int* 2018;102:406-14. doi: 10.1007/s00223-018-0395-3
27. Pekand M, Gholami M, Abednatanzi H, Ghazalian F. Investigating the correlation between glutathione peroxidase and Interleukin-15 following aerobic exercise and probiotic supplementation in obese rats fed a high-fat diet. *JEOCT* 2024;4:40-8. doi: 10.22122/jeoct.2024.476113.1121
28. Rasouli SR, Gholami M, Ghazalian F, Abednatanzi H. Crosstalk between antioxidant enzymes and interleukin-10 in rats fed a high-fat diet: the impact of exercise and *Lactobacillus bifidus* supplementation. *JEOCT* 2024;4:58-66. doi: 10.22122/jeoct.2024.476599.1122
29. Pekand M, Gholami M, Abednatanzi H, Ghazalian F. Probiotic intervention and exercise mitigate inflammation and histopathological alterations in the liver of wistar rats on a high-fat diet. *Mol Biol Rep* 2025;52:215. doi: 10.1007/s11033-025-10320-w
30. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev* 2010;23:270-99. doi: 10.1017/S0954422410000168
31. Paik J, Fierce Y, Treuting PM, Brabb T, Maggio-Price L. High-fat diet-induced obesity exacerbates inflammatory bowel disease in genetically susceptible *Mdr1a*^{-/-} male mice. *J Nutr* 2013;143:1240-7. doi: 10.3945/jn.113.174615
32. Chopp-Hurley JN, Wiebenga EG, Keller HH, Maly MR. Diet and nutrition risk affect mobility and general health in osteoarthritis: data from the Canadian longitudinal study on aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75:2147-55. doi: 10.1093/gerona/glz277
33. Zhong W, Wang X, Wang Y, Sun G, Zhang J, Li Z. Obesity and endocrine-related cancer: The important role of IGF-1. *Front Endocrinol* 2023;14:1093257. doi: 10.3389/fendo.2023.1093257
34. Vong CT, Tan D, Liao F, Chen Z, Chen Z, Tseng HHL, et al. Ginsenoside Rk1 Ameliorates ER Stress-Induced Apoptosis through Directly Activating IGF-1R in Mouse Pancreatic β -Cells and Diabetic Pancreas. *Am J Chin Med* 2024;1-17. doi: 10.1142/S0192415X24500484
35. Dawson DW, Hertzner K, Moro A, Donald G, Chang H-H, Go VL, et al. High-fat, high-calorie diet promotes early pancreatic neoplasia in the conditional *KrasG12D* mouse model. *Cancer Prev* 2013;6:1064-73. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0065
36. He Y, Wang Q, Wu H, Dong Y, Peng Z, Guo X, et al. The role of IGF-1 in exercise to improve obesity-related cognitive dysfunction. *Front Neurosci* 2023;17:1229165. doi: 10.3389/fnins.2023.1229165
37. Feng L, Li B, Xi Y, Cai M, Tian Z. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Cell Physiol* 2022;322:C164-C76. doi: 10.1152/ajpcell.00344.2021
38. Curran M, Drayson MT, Andrews RC, Zoppi C, Barlow JP, Solomon TP, et al. The benefits of physical exercise for the health of the pancreatic β -cell: A review of the evidence. *Exp Physiol* 2020;105:579-89. doi: 10.1113/EP088220
39. Leme J, Silveira R, Gomes R, Moura R, Sibuya C, Mello M, et al. Long-term physical training increases liver IGF-I in diabetic rats. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:262-6. doi: 10.1016/j.ghir.2008.12.004
40. Yuan L-J, Zhang M, Chen S, Chen W-F. Anti-inflammatory effect of IGF-1 is mediated by IGF-1R cross talk with GPER in MPTP/MPP⁺-induced astrocyte activation. *Mol Cell Endocrinol* 2021;519:111053. doi: 10.1016/j.mce.2020.111053
41. Chen S-M, Chieng W-W, Huang S-W, Hsu L-J, Jan M-S. The synergistic tumor growth-inhibitory effect of probiotic *Lactobacillus* on transgenic mouse model of pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Sci Rep* 2020;10:20319. doi: 10.1038/s41598-020-77322-5
42. Canfora EE, Meex RC, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:261-73. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z
43. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda F, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr* 2019;10:S49-6. doi: 10.1093/advances/nmy063





Pancreatic IGF-1 Response to Exercise and Probiotic in High-Fat Diet Rats: Implications for Glucose and Insulin Regulation

Seyed Ramin Rasouli (Ph.D.)¹, Mandana Gholami (Ph.D.)^{1*}, Farshad Ghazalian (Ph.D.)¹, Hossein Abednatanzi (Ph.D.)¹

1- Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 23 February 2025, Accepted: 9 April 2025

Abstract:

Introduction: The use of exercise training and antioxidant and anti-inflammatory supplements is considered a therapeutic strategy in metabolic damage due to its beneficial effects at the cellular level. Therefore, the present study aimed to investigate the response of pancreatic IGF-1 to exercise and probiotics in rats with a high-fat diet (HFD).

Methods: Forty male Wistar rats were divided into one of five groups (n=8 in each group): healthy control, high-fat diet (HFD), HFD with aerobic exercise (HFD+Exe), HFD with probiotic supplements (HFD+Prob), and HFD with both exercise and probiotic supplementation (HFD+Exe+Prob). Before the main experiment, rats in the HFD groups were fed a high-fat diet for two months. During the six-week protocol, exercise rats underwent treadmill training, while probiotic rats received daily oral doses of *Lactobacillus bifidus*. At the end of the study, all rats were sacrificed to measure pancreatic IGF-1 levels using RT-PCR.

Results: The expression levels of the pancreatic IGF-1 gene in the HFD group were significantly reduced compared to the control group ($P<0.05$). However, the training and probiotic interventions, especially their combination, significantly increased the expression of this gene in pancreatic tissue ($P<0.05$). In contrast, the levels of insulin and glucose increased with HFD, and the combination treatment group effectively reduced them. However, the correlation between pancreatic IGF-1 and serum insulin and glucose was not confirmed in the therapeutic interventions ($P>0.05$).

Conclusion: It seems that exercise and probiotic intervention, especially when combined, can significantly affect insulin-regulating factors such as IGF-1 in the pancreas.

Keywords: Pancreas, IGF-1, Exercise training, *Lactobacillus bifidus*, Obesity.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: M. Gholami, Email: gholami_man@yahoo.com

Citation: Rasouli S.R, Gholami M, Ghazalian F, Abednatanzi H. Pancreatic IGF-1 response to exercise and probiotic in high-fat diet rats: Implications for glucose and insulin regulation. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2025;20(2):34-45.

