مجله دانشکده علوم پزشکی نیشابور

www.journalnums.ac.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی بر بیان ژن FOXO1 بافت چربی زیرپوستی و مقاومت انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲

افضل الماسی[۱]، لاله بهبودی تبریزی*[۲]، مجتبی ایزدی[۳]

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

۲- استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

۳- استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی، ساوه، مرکزی، ایران

مقاله مورد شاهدی

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۰/۱

تاریخ پذیرش: ۹۷/۶/۱۱

***نویسنده مسئول:** لاله بهبودی تبریزی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران

تلفن:

پست الکترونیک:

Afzal.almasi2@gmail.com

چکیده

مقدمه

تحقیقات به نقش احتمالی FOXO1 در پاتوژنز دیابت نوع ۲ بواسطه این ادعا که کنترل گلیسیمیک و متابولیسم چربی را متاثر می‌کند اشاره نموده‌اند. لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی شدید بر بیان FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی، انسولین سرم، مقاومت انسولین و گلوکز خون در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در پژوهش بنیادی- تجربی حاضر، ۱۴ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم به شیوه تصادفی انتخاب شدند. رت‌های دیابتی شده به ۲ گروه تناوبی و کنترل تقسیم شدند. تمرینات ۱۲ هفته به صورت ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی تریدمیل با تکرارهای یک دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای انجام شد. گروه دیابتی تمرین نکرده در هیچ برنامه تمرینی شرکت داده نشدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها بیهوش و کشتار شدند. از آزمون t-test برای تحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها

۱۲ هفته تمرین تناوبی باعث کاهش معنی‌دار بیان نسبی FOXO1 در مقایسه با گروه کنترل شد (P=۰/۰۳۳). هر چند از نظر مقاومت به انسولین در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۹۲۱)، اما مقدار گلوکز و انسولین کاهش معنی‌داری در اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی داشتند (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری

۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید علیرغم عدم تغییر در مقاومت انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲، به کاهش سطوح گلوکز خون، منجر می‌شود. این بهبود را می‌توان به نوعی به مسیرهای سیگنالینگ وابسته به تغییر در بیان FOXO1 مستقل از مقاومت انسولین نسبت داد.

کلیدواژه‌ها

FOXO1، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، موش صحرایی

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

مقدمه

دیابت نوع ۲ یک بیماری چند علتی است و یکی از ریسک فاکتورهای برجسته آن شیوع پدیده چاقی است. هر چند اختلالات متابولیکی و نیمرخ التهابی نیز از اهمیت بالایی برخوردار است (۱). مطالعات به شدت بر شناخت عوامل ژنتیکی موثر در این بیماری و سایر بیماری‌های مزمن تأکید دارند، بطوریکه در دهه اخیر فاکتورهای ژنتیکی متعددی که در شیوع یا افزایش شدت دیابت نوع یک و دو اهمیت ویژه‌ای دارند معرفی شده‌اند. اختلال در بیان فاکتورهای ژنتیکی یا پلی مورفیسم‌های آنها زمینه را جهت شیوع یا افزایش شدت دیابت بواسطه آسیب در ترشح انسولین یا آسیب رهایی برخی محرک‌های انسولین و مکانیسم‌های عهده‌دار عملکرد انسولین در سطح سلول‌های هدف ایجاد می‌کند (۲). در این زمینه، مطالعات به نقش احتمالی FOXO1 در پاتوژنز دیابت نوع ۲ بواسطه این ادعا که کنترل گلیسیمیک و متابولیسم چربی را متاثر می‌کند اشاره نموده‌اند. البته شواهد بالقوه‌ای که این ارتباط را مستقیماً گزارش کنند محدود هستند و این ادعا بیشتر به مطالعات in vitro متکی می‌باشد (۳).

تغییرات در بیان FOXO1 قادر به تأثیر در بسیاری از فعالیت‌های هورمونی و ژنتیکی در بافت چربی است. برای مثال، استیله شدن FOXO1 واکنش‌های وابسته فسفوریلاسیون انسولین را افزایش می‌دهد (۴). همچنین مشخص شده است که فعالیت FOXO1 بطور معکوس توسط انسولین و فاکتورهای رشد از طریق خروج آن از هسته به سیتوپلاسم و فسفریلاسیون وابسته به AKT تنظیم می شود (۵). اگرچه FOXO1 در آدیپوسیت‌ها به صورت فراوان یافت می‌شود عملکرد بیولوژیکی آن در سلول‌های بافت چربی هنوز بطور کامل شناخته نشده است. احتمالا انسولین بیان آنزیم‌های محدود کننده سرعت لیپولیتیک نظیر ATGL (adipose) triglyceride lipase را توسط FOXO1 تنظیم می‌کند (۶). در یک جمع‌بندی، FOXO1 یکی از مهمترین ایزوفرم‌های FOXO در بافت‌های حساس به انسولین نظیر کبد، عضله و بافت چربی است که به طور معکوس توسط تحریک انسولین تنظیم می‌شود. آسیب سیگنال‌های انسولین به FOXO1 با سلسله واکنش‌های مهمی که ناهنجاری‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ را به دنبال دارد همراه است (۷).

با این وجود، علیرغم اینکه برخی مطالعات ژنتیکی به ارتباط متقابل مسیرهای سیگنالینگ انسولین با بیان FOXO1 اشاره نموده‌اند (۶) اما تاکنون مطالعه‌ای که مستقیماً اثر ورزش و تمرینات ورزشی را روی عملکرد آنها در بافت چربی دنبال نماید به چشم نمی‌خورد. هر چند برخی محققین بر این باورند که مهار فعالیت FOXO1 به افزایش ظرفیت اکسایشی عضلات در پاسخ به تمرینات استقامتی منجر می‌شود (۸). یافته‌های سانچز[1] و همکاران نیز نشان داده است که یک جلسه تمرین استقامتی به افزایش معنی‌دار پروتئین و بیان FOXO1 در عضله اسکلتی موش‌ها منجر می‌شود در حالیکه تمرینات استقامتی طولانی مدت به کاهش معنی‌دار بیان FOXO1 منجر شد (۸). در مطالعه آزاد و همکاران، نیز یافته‌ها آشکار نمود که هر دو تمرین آنی و تمرینات طولانی مدت به تغییر معنی‌دار در FOXO1 در عضله پهن خارجی رت‌های آزمایشگاهی منجر می‌شود با این تفاوت که تمرین آنی بیان FOXO1 را به میزان ۳/۶۲ افزایش و تمرینات طولانی مدت ۹ هفته بیان FOXO1 را به میزان ۰/۵۶ نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد (۹). دیگر محققان بر این باورند که برخی سازگاری‌ها که متعاقب

[1] Sanchez

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

تمرینات استقامتی طولانی مدت حاصل می‌شود در پاسخ به تمرینات تناوبی شدید[1] با حجم تمرین کمتر به مراتب سریع‌تر حاصل می‌شود (۱۰). در این زمینه، مشخص شده است که ۲ هفته تمرینات تناوبی روی دوچرخه کارسنج با کاهش معنی‌دار هایپرگلیسیمی در بیماران دیابتی نوع ۲ همراه بوده است (۱۱). همچنین تمرینات HIIT در قالب پیاده‌روی‌های شدید با بهبود عملکرد انسولین و ظرفیت متابولیک عضلات اسکلتی (۱۲) در این بیماران همراه است. علیرغم شواهد مذکور اما تاکنون مطالعه‌ای که اثر تمرینات ورزشی را بر بیان FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی در بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی نماید یافت نشد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر یک دوره تمرینات تناوبی شدید به مدت ۱۲ هفته بر بیان FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی همچنین انسولین سرم، مقاومت انسولین و گلوکز خون در رت‌های دیابتی نوع ۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها

پژوهش تجربی حاضر به شیوه آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۶ و در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران انجام گرفت. جامعه آماری از کلیه رت‌های نر ویستار انستیتو پاستور ایران تشکیل شد که از این میان ۱۴ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی ۲۰ ± ۲۲۰ گرم به شیوه تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. در ادامه رت‌های مورد مطالعه جهت آشنایی و سازگاری با محیط به مدت ۲ هفته در آزمایشگاه حیوانات نگهداری شدند. در ادامه، پس از یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده گردید. بطوریکه ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده[2] STZ در بافر سیترات با pH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد. گروه کنترل سالم فقط بافر سیترات با همان حجم دریافت کردند. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بالای ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۳). رت‌های نر ویستار ۱۰ هفته‌ای در ادامه بصورت تصادفی (شانس برابر برای قرار گرفتن در هر دو گروه) به ۲ گروه تناوبی و کنترل تقسیم شدند.

نگهداری و تغذیه رت‌ها

حیوانات در اطاقی به ابعاد ۱۰×۵ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (۳±۲۲ سانتی گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰-۶۰ و در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۴۳×۲۷×۲۵ سانتی متر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند. در سرتاسر زمان پژوهش، رت‌ها جابجا می‌شدند. همه رت‌ها به مدت ۲ هفته با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند.

(گروه دیابتی با تمرینات تناوبی): این گروه عبارت است از ۷ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای که از طریق تزریق نیکوتین آمید و STZ دیابتی شدند و از هفته سیزدهم در یک دوره تمرینات تناوبی شدید به مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه

[1] High Intensity Interval Training : HIIT

[2] Streptozotocin

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی تریدمیل با تکرارهای یک دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بین هر تکرار شرکت نمودند (۳۴). همه رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح گردیدند.

نحوه اجرای تمرین اینتروال:

در هفته اول، تکرارهای یک دقیقه‌ای با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بین تکرارها انجام شد.

در هفته‌های دوم و سوم، تکرارهای یک دقیقه‌ای با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بین تکرارها انجام شد.

در هفته‌های چهارم و پنجم، تکرارهای یک دقیقه‌ای با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه بین تکرارها انجام گردید.

در هفته‌های ششم و هفتم، تکرارهای یک دقیقه‌ای با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه بین تکرارها انجام شد.

در هفته‌های هشتم و نهم، تکرارهای یک دقیقه‌ای با سرعت ۳۳ متر بر دقیقه و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۱۴ متر بر دقیقه بین تکرارها انجام گرفت.

در هفته‌های دهم تا دوازدهم، تکرارهای یک دقیقه‌ای با سرعت ۳۶ متر بر دقیقه و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۱۴ متر بر دقیقه بین تکرارها انجام شد.

گروه کنترل دیابتی: این گروه عبارتند از ۷ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای که از طریق تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید و STZ دیابتی شدند و در هیچ برنامه تمرینی شرکت داده نشده و همزمان با گروه تمرین کرده تشریح شدند (۱۴).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰-۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت چربی زیرپوستی رت‌ها نمونه‌برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM (RNA Stabilization reagent 50 mL) با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردید و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد.

جمع‌آوری نمونه خون برای اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا

پس از اطمینان از بیهوشی، قفسه سینه حیوان توسط تیغ جراحی شکافته و نمونه‌های خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. نمونه‌های خونی در سانتریفیوژ با g×1000 به مدت ۲۰ دقیقه برای جداسازی سرم قرار گرفتند و جهت اندازه‌گیری گلوکز و انسولین سرم در دمای منفی ۸۰ درجه نگهداری شدند. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی گرم بر دسی لیتر بود. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه گیری ۱/۷۶ بود.

اندازه‌گیری مقاومت انسولین

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

با استفاده از مقادیر انسولین و گلوکز ناشتا و قرار دادن آن در فرمول زیر، شاخص مقاومت انسولین اندازه گیری شد (۱۵).

$$\text{HOMA-R} = \frac{\text{Fasting Insulin } (\mu U/ml) \times \text{Fasting Glucose } (mmol/l)}{22.5}$$

طراحی و آماده‌سازی پرایمر

پرایمر Reverse در کیت وجود دارد. اما پرایمر Forward باید طراحی شود. در واقع پرایمر Forward همان توالی بالغ میکرو RNA است، لیکن باید از لحاظ دمای ذوب (Tm) بررسی گردد. بطوریکه در صورت هماهنگ نبودن دمای ذوب آن با پرایمر Reverse ، تغییراتی در ساختار آن داده شود. پس از طراحی پرایمر توسط متخصص ژنتیک، سفارش ساخت آن به شرکت پیشگام داده شد و طی یک هفته آماده سازی شد. ضمن اینکه از ژن RNA-polymerz2 سلولی به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. جدول شماره ۳-۱ الگوی پرایمرهای را نمایش می‌دهد.

جدول۱- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
FOXO1	For: Rev:	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: CACCCTCTGCTGCCAAGATG Rev: GGCGAGGACTGGGTTGAC	164 bp	60	XM_008759265.1

استخراج RNA

RNA توسط کیت Rneasy protect mini kit (QIAGEN) از بافت پانکراس مطابق با دستورالعمل شرکت استخراج شد. بطوریکه ۲۰ میلی گرم از بافت را با استفاده از اسکالپر خرد نموده و وارد میکروتیوپ می‌کنیم و سپس RNA با استفاده از کیت RNeasy Protect مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده آلمانی استخراج شد.

انجام Real time-PCR

پس از استخراج RNA، برای اطمینان از کافی بودن غلظت RNA در تهیه cDNA، OD آن توسط دستگاه نانودراپ چک شد. تعیین FOX mRNA توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتوژن در Real time-PCR شامل: ۴۲° به مدت ۲۰ دقیقه، ۹۵° به مدت ۲ دقیقه و ۴۰ سیکل با ۹۴° به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰° به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای ۵۰-۹۹ درجه سانتیگراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان FOXO1 استفاده گردید. CT های مربوط به واکنش‌ها توسط نرم‌افزار دستگاه Real time-PCR استخراج و ثبت گردید.

جهت کمی‌سازی بیان FOXmRNA، از روش ΔΔCT مقایسه‌ای استفاده گردید.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

همچنین از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. برای مقایسه بین گروهی متغیرها از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معنی‌دار نیز α= ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS v.16 انجام گرفت.

یافته‌ها

یافته‌ها بر اساس نتایج آزمون تی مستقل در جدول ۲ نشان می‌دهد که ۱۲ هفته تمرین تناوبی باعث کاهش معنی‌دار بیان نسبی FOXO1 در مقایسه با گروه کنترل شد (*P*=۰/۰۳۳). هر چند از نظر مقاومت به انسولین در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (*P*=۰/۹۲۱)، اما مقدار گلوکز و انسولین در اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی کاهش معنی‌داری یافت (*P*=۰/۰۰۱).

جدول ۲- متغیرهای تحقیق در تمرین تناوبی و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه تناوبی	*P*-value
بیان نسبی FOXO1	۱	۰/۶۲ ± ۰/۴۲	۰/۰۳۳
مقاومت انسولین (HOMA-IR)	۳/۰۳ ± ۰/۲۷	۳/۰۱ ± ۰/۵۳	۰/۹۲۱
گلوکز (mg/dL)	۲۹۸ ± ۱۴	۲۱۳ ± ۳۰	۰/۰۰۱
انسولین (µIU/ml)	۵/۷ ± ۰/۴۵	۴/۱۱ ± ۰/۲۳	۰/۰۰۱

آزمون تی مستقل α= ۰/۰۵

بحث

در مطالعه حاضر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا در رت‌های نر دیابتی نوع ۲ همراه بود. همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه شو[۱] و همکاران، ۱۲ هفته تمرین هوازی در ترکیب با رژیم غذایی به کاهش معنی‌دار گلوکز همراه با افزایش آدیپونکتین در زنان چاق غیر دیابتی منجر شد (۱۶). در مطالعه گلدهابر[۲] ۱۲ هفته فعالیت ورزشی به تعداد سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب پیاده‌روی به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا منجر شد (۱۷). اما در مطالعه لیتن برگ[۳] ۶ هفته تمرین ورزشی با شدت ۶۰-۸۰ درصد VO2max به تغییر معنی‌داری در گلوکز منجر نشد (۱۸). همچنین در مطالعه ونسی[۴] و همکاران، ۲۰ هفته فعالیت ورزشی در قالب ۳-۵ جلسه با شدت ۷۰ درصد VO2max در هفته به تغییری در هموگلوبین گلیکوزیله به عنوان برآیندی از تغییرات طولانی مدت گلوکز منجر نشد (۱۹). تناقض در یافته‌های مذکور را می‌توان به تفاوت در نوع، شدت و طول برنامه تمرینی و نوع آزمودنی‌ها نسبت داد چرا که در اغلب مطالعات مذکور از الگوهای تمرینی متفاوتی برخوردار بوده‌اند. از طرفی نوع جمعیت مطالعه به لحاظ سابقه بیماری یا سطوح پایه گلوکز خون در شرایط قبل از مطالعه نیز در تناقض پاسخ‌ها دخیل هستند. برخی محققان کاهش در سطوح گلوکز خون یا نیمرخ گلیسمیک را به بهبود مولفه‌های التهابی در پاسخ به تمرینات ورزشی نسبت

[۱] Sheu
[۲] Goldhaber
[۳] Ligtenberg
[۴] Vancea

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

داده‌اند. برای مثال، استکلینگ[1] و همکاران بهبود گلوکز و HbA1C متعاقب ۱۲ هفته تمرینات اینتروال شدید را به کاهش اینترلوکین‌های پیش التهابی و افزایش IL-10 نسبت داده‌اند (۲۰). با این وجود در مطالعه کوبنیک[2] بعد از یک برنامه کاهش وزن در افراد چاق هیچ ارتباطی بین تغییرات رزیستین سرم و تغییرات در مقاومت انسولین مشاهده نشد (۲۱).

در پژوهش حاضر علیرغم کاهش گلوکز خون، مقاومت انسولین در پاسخ به مداخله تمرینی تناوبی دستخوش تغییر معنی‌داری نشد. از این رو، کاهش گلوکز خون را نمی‌توان مستقیماً به تغییر در مقاومت انسولین نسبت داد. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، برخی مطالعات نیز عدم تغییر مقاومت انسولین را در پاسخ به متدهای تمرینی مختلف گزارش نموده‌اند. در مطالعه لی گیت[3] و همکاران، ۲ هفته تمرین تناوبی به تعداد ۶ جلسه در هفته به تغییری در حساسیت انسولین در مردان چاق منجر نشد (۲۲). در مطالعه لکدر[4] و همکاران نیز ۶ ماه تمرین دوچرخه سواری شدید با عدم تغییر در مقاومت انسولین و آدیپونکتین همراه بود (۲۳).

با این وجود، در مطالعه الکدر[5] و همکاران، ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به کاهش مقاومت انسولین همراه با بهبود HbA1C در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر شد (۲۴). بر پایه این تناقض، این احتمال وجود دارد که بهبود گلوکز خون متعاقب تمرینات ورزشی ریشه در سایر محرک‌ها به غیر از مولفه‌های هورمونی یا متابولیکی داشته باشد.

در مطالعه حاضر، مداخله ورزشی تناوبی به کاهش بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی رت‌های دیابتی نوع ۲ مورد مطالعه منجر شد. از این رو، کاهش گلوکز در پاسخ به تمرینات تناوبی را شاید بتوان به کاهش بیان FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی نسبت داد (۲۵). کاهش FOXO1 در تنظیم بیان ژن گلوکونئوژنتیک PEPCK و واحد کاتالیکی گلوکز ۶ فسفات باعث کاهش گلوکز ناشتایی می‌شود (۲۵). از سوی دیگر کاهش FOXO1 را می‌توان به کاهش در انسولین نیز نسبت داد. در مطالعه حاضر مقدار انسولین کاهش معنی‌داری داشت. به نظر می‌رسد تمرین تناوبی ممکن است از طریق افزایش بیان سوبسترای گیرنده انسولینی و افزایش فعالیت مسیر PI3P و MAPK باعث کاهش انسولین شده است (۲۶). در تحقیقات لی و همکاران گزارش شده بود که تمرین تناوبی باعث افزایش سوبسترای گیرنده انسولینی در بافت چربی و عضله می شود (۲۷).

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این پژوهش ۱۲ هفته تمرین تناوبی به کاهش سطوح گلوکز خون، علیرغم عدم تغییر در مقاومت انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲، منجر می‌شود. این بهبود را می‌توان به نوعی به مسیرهای سیگنالینگ وابسته به تغییر در بیان FOXO1 و مستقل از مقاومت انسولین نسبت داد. در پژوهش حاضر مقادیر دیگر متغیرها همچون سایتوکاین ها و نیز مسیر سیگنالی PI3K اندازه‌گیری نشده است که از محدودیت‌های مطالعه به شمار می‌رود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه آزاد اسلامشهر می‌باشد. از پرسنل آزمایشگاه مشارکت کننده کمال تشکر را داریم.

[1] Steckling
[2] Koebnick
[3] Leggate
[4] Lakhdar
[5] El-Kader

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

References

1. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. Science 2005;307(5708):373-5.
2. Ruchat S-M, Rankinen T, Weisnagel S, Rice T, Rao D, Bergman R, *et al*. Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by the PPARG Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study. Diabetologia 2010;53(4):679-89.
3. Schick EE. The effect of FoxO1 on glycemic control and skeletal muscle glucose uptake and lipid metabolism [Dissertation]. The University of Toledo, 2014.
4. Jing E, Gesta S, Kahn CR. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation. Cell Metab 2007;6(2):105-14.
5. Calnan D, Brunet A. The foxO code. Oncogene 2008;27(16):2276-88.
6. Chakrabarti P, Kandror KV. FoxO1 controls insulin-dependent adipose triglyceride lipase (ATGL) expression and lipolysis in adipocytes. J Biol Chem 2009;284(20):13296-300.
7. Fan W, Imamura T, Sonoda N, Sears DD, Patsouris D, Kim JJ, *et al*. FOXO1 transrepresses peroxisome proliferator-activated receptor γ transactivation, coordinating an insulin-induced feed-forward response in adipocytes. J BIOL CHEM 2009;284(18):12188-97.
8. Sanchez AM. FoxO transcription factors and endurance training: a role for FoxO1 and FoxO3 in exercise-induced angiogenesis. J Physiol 2015;593(2):363-4.
9. Azad M, Khaledi N, Hedayati M. Effect of acute and chronic eccentric exercise on FOXO1 mRNA expression as fiber type transition factor in rat skeletal muscles. Gene 2016;584(2):180-4.
10. Gibala MJ. High-intensity interval training: New insights. Sports Science Exchange 2007;20(2):1-5.
11. Shaban N, Kenno KA, Milne KJ. The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes. J Sports Med Phys Fitness 2014;54(2):203-9.
12. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, James NG, Scheel MM, Olesen J, *et al*. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2014;57(10):2081-93.
13. Wei M, Ong L, Smith MT, Ross FB, Schmid K, Hoey AJ, *et al*. The streptozotocin-diabetic rat as a model of the chronic complications of human diabetes. Heart Lung Circ 2003;12(1):44-50.
14. Ghaffari m, salemi z, goodarzi m, ghaasemi m, rafee e: comparison of serum visfatin levels in restricted diet rats, type2 diabetic rats and insulin resistance rats with normal rats. J Fasa Univ Med Sci 2015;5(3):435-43.
15. Takhshid MA, Ghasemi M: Methods for assessing insulin sensitivity and resistance. Journal of Laboratory & Diagnosis 2014;6(23):8-13.
16. Sheu WHH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, Tseng LN, *et al*. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. Obesity 2008;16(5):1033-8.
17. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. Diabetes care 2003;26(1):24-9.
18. Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. Clin Sci 1997;93(2):127-35.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 13:25 IRST on Wednesday January 16th 2019

19. Vancea DMM, Vancea JN, Pires MIF, Reis MA, Moura RB, Dib SA. Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. Arq Bras Cardiol 2009;92(1):23-30.
20. Steckling FM, Farinha JB, Santos DL, Bresciani G, Mortari JA, Stefanello ST, *et al*. High Intensity Interval Training Reduces the Levels of Serum Inflammatory Cytokine on Women with Metabolic Syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2016;124(10):597-601.
21. Koebnick C, Wagner K, Garcia A, Gruendel S, Lahmann P, Weickert M, *et al*. Increase in serum resistin during weight loss in overweight subjects is related to lipid metabolism. Int J Obes 2006;30(7):1097-103.
22. Leggate M, Carter WG, Evans MJ, Vennard RA, Sribala-Sundaram S, Nimmo MA. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. J Appl Physiol 2012;112(8):1353-60.
23. Lakhdar N, Saad HB, Denguezli M, Zaouali M, Zbidi A, Tabka Z, *et al*. Effects of intense cycling training on plasma leptin and adiponectin and its relation to insulin resistance. Neuro Endocrinol Lett 2013;34(3):229-35.
24. Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. Afr Health Sci 2013;13(4):857-63.
25. Okamoto H, Hribal ML, Lin HV, Bennett WR, Ward A, Accili D. Role of the forkhead protein FoxO1 in β cell compensation to insulin resistance. J Clin Invest 2006; 116(3):775-82.
26. Frøsig C, Rose AJ, Treebak JT, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. Diabetes 2007;56(8):2093-102.
27. Tjønna AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, *et al*. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. Circulation 2008;118(4):346-54.