Archive of SID

پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۱۰، شمارهٔ ۳، پاییز ۱۳۹۷
ص ص : ۶۶- ۵۵

# تأثیر تمرین هوازی بر بیان ژن عامل هسته‌ای کبدی( HNF-4α )و مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲

الهام یادگاری[۱] – عبدالعلی بنایی فر*[۲] – محمدعلی آذربایجانی[۳] – سجاد ارشدی [۴]
*۱.دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی واحد تهران جنوب، ۲.دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی واحد تهران جنوب ۳.استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی واحد تهران مرکز ۴.استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی واحد تهران جنوب*
(تاریخ دریافت : ۰۹ / ۱۲ / ۱۳۹۶، تاریخ تصویب : ۱۰ / ۰۵ / ۱۳۹۷

**چکیده**

هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی بر بیان ژن عامل هسته‌ای کبدی ( HNF-4α)، گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی نوع دو بود. بدین‌منظور تعداد ۲۰ سر رت نر ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم (در ابتدا) انتخاب و با تزریق درون‌صفاقی نیکوتین آمید-استرپتوزوسین دیابتی نوع دو شدند و به شیوهٔ تصادفی به دو گروه تمرین هوازی و کنترل تقسیم شدند. برنامهٔ تمرین هوازی به مدت ۱۲ هفته و هر هفته ۵ جلسه با زمان ۱۰ تا ۵۰ دقیقه و سرعت ۱۸ تا ۲۶ متر در دقیقه بود. گلوکز ناشتا، انسولین سرم و بیان ژن HNF-4α در بافت کبد هر دو گروه پس از آخرین جلسهٔ تمرین اندازه‌گیری و توسط آزمون تی مستقل با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج نشان داد که تمرینات هوازی به کاهش معنادار گلوکز ناشتا (P=۰/۰۰۱)، مقاومت به انسولین (P=۰/۰۴۴) و افزایش معنادار انسولین (P=۰/۰۱۹) منجر شد. همچنین، بیان HNF-4α پس از تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشت (P=۰/۰۰۷). براساس یافته‌های موجود، احتمالاً تمرین هوازی می‌تواند با افزایش انسولین سرم بیان ژن HNF-4α کبد رت‌های دیابتی نوع دو را کاهش دهد. ازاین‌رو با کاهش بیان این ژن در اثر تمرین هوازی و به‌تبع آن کاهش گلوکز تولیدی کبد، ممکن است که یکی از مکانیسم-های اثر فعالیت ورزشی در افراد دیابت نوع دو باشد.

**واژه‌های کلیدی**

بیان ژن HNF-4α،تمرین هوازی، دیابت نوع دو.

*- نویسنده مسئول : تلفن: ۰۹۱۲۲۲۵۱۷۷۹
Email : alibanaeifar @yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

**مقدمه**

دیابت نوع دو یک معضل کلی سلامت در دنیاست (۲، ۱). فدراسیون بین‌المللی دیابت تعداد افراد مبتلا به دیابت را ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۱۱ اعلام و پیش‌بینی کرده است که تا سال ۲۰۳۰ تعداد افراد دیابتی به ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۲). دیابت با بیماری‌های مختلفی مانند بیماری‌های قلبی، حملهٔ مغزی، بیماری‌های عروق محیطی، کلیوی، عصبی، نابینایی، اختلالات جنسی، اختلالات سیستم ایمنی، عفونت، سرطان، اختلالات تنفسی در خواب، افسردگی و اختلالات شناختی مرتبط است که این شرایط می‌تواند به‌شدت کیفیت زندگی در افراد دیابتی را کاهش دهد (۳). اختلال در عملکرد انسولین یا ترشح ناکافی انسولین به دیابت نوع دو منجر می‌شود (۴). یکی از محل‌های اولیه و مهم تولید گلوکز، کبد است. ناتوانی انسولین در مهار تولید گلوکز درون‌زا در دیابت به افزایش سطح گلوکز خون منجر می‌شود (۵). افزایش تولید گلوکز کبد مسئول اولیهٔ افزایش گلوکز ناشتایی و بخش مهمی از افزایش گلوکز بعد از خوردن وعدهٔ غذایی در افراد دیابتی است (۶). انسولین به‌وسیلهٔ کنترل بیان دو آنزیم گلوکز-۶-فسفاتاز و فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز درگیر در مسیر گلوکونئوژنز، تولید گلوکز را در کبد مهار می‌کند (۷). ژن این آنزیم‌ها به‌وسیله برخی از ژن‌ها شامل پروتئین فاکس ۱ (Foxo1)[1]، ژن عامل هسته‌ای کبدی (HNF-4α)[2]، ژن گیرنده فعال‌شده تکثیری پروکسیزومی (PGC-1α)[3]، سیرتوئین ۱ (sirt-1)[4] و پروتئین مبدل سیگنال و فعال‌کنندهٔ رونویسی ۳ (STAT3)[5]، تنظیم می‌شوند (۱۰-۸).

فاکتور هسته‌ای کبدی (HNF-4α) متعلق به گیرندهٔ هورمون استروئیدی و از عوامل رونویسی است که اولین بار با فعل و انفعال پروموتورهای ژنی ویژهٔ رشتهٔ تنظیمی سیس کبدی شناخته شد (۱۱). HNF-4α یک فاکتور رونویسی است که در کبد، روده، پانکراس و کلیه بیان می‌شود و نقش مهمی در تنظیم رونویسی کبد و پانکراس دارد (۱۲). نتایج مطالعه‌ای نشان داد یکی از مکانیسم‌هایی که اثر انسولین بر گلوکونئوژنز را مهار می‌کند، به توانایی کاهش بیان HNF-4a و Foxo1 در کبد بستگی دارد. بیان شده است که HNF-4α متابولیسم گلوکز در کبد را با کنترل بیان ژن‌های گلوکز ۶-فسفات و فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز تعدیل می‌کند (۱۳).

اغلب فعالیت ورزشی به‌دلیل تأثیرات مفید بر روی کنترل گلوکز برای درمان دیابت نوع دو توصیه می‌شود (۱۴). تمرینات ورزشی عملکرد انسولین را بهبود می‌بخشند و اثر چشمگیری بر مسیرهای سیگنالینگ انسولین دارند (۱۵). همچنین فعالیت ورزشی هوموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. بعد از فعالیت ورزشی حاد حساسیت به انسولین در بافت‌هایی مانند عضلهٔ اسکلتی، چربی کبد و هیپوتالاموس افزایش می‌یابد (۱۶). با وجود این، با اینکه مطالعات ژنتیکی به ارتباط متقابل مسیرهای سیگنالینگ انسولین با بیان HNF-4a اشاره کرده‌اند، اما تاکنون مطالعه‌ای که مستقیماً اثر ورزش و تمرینات ورزشی را روی عملکرد آنها در بافت کبد بررسی کند، به‌ندرت انجام گرفته است. تنها یک مطالعه به اثر فعالیت ورزشی حاد بر کاهش تولید گلوکز از کبد از طریق مسیر HNF-4a در موش‌های مقاوم به انسولین پرداخته است که نتایج آن حاکی از تنظیم کاهشی HNF-4a بود و در نتیجه فعالیت ورزشی حاد هوموستاز گلوکز را بهبود بخشید (۱۷). با توجه به

1. Forkhead box O1
2. Hepatocyte nuclear factor-4α
3. Peroxisome proliferator- activated receptor- γ coactivator 1 alpha
4. Sirt-1
5. Signal transducer and activator of transcription 3

www.SID.ir

Archive of SID

اینکه دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیکی است و هزینه-های مالی و عوارض بالینی آن به‌سرعت در حال رشد است، برای کنترل آن از مداخلات دارویی و غیردارویی استفاده می‌شود. مداخلات دارویی دارای کارایی کم، تأثیرات جانبی (سمیت کبد، اسیدوز لاکتیکی و اسهال) و گران است. مداخلات غیردارویی مانند فعالیت بدنی منظم است که به بهبود دیابت منجر می‌شود و از این طریق می‌توان به کاهش بیماری دیابت و در نتیجه کاهش عوارض ناشی از آن امیدوار بود. از سوی دیگر، هایپرگلیسمی از مشکلات افراد دیابتی و ناشی از اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین در کبد است و یکی از ژن-های درگیر در این مسیر HNF-4α است که با افزایش بیان ژن‌های درگیر در گلوکونئوژنز به تولید گلوکز منجر می‌شود. با توجه به اینکه فعالیت ورزشی بر روی بهبود دیابت مؤثر است و HNF-4α نیز از ژن‌های مهم سیگنالیگ انسولین در بافت کبد و درگیر در دیابت است، ازاین‌رو با اندازه‌گیری بیان آن در کنار تغییرات انسولین و گلوکز می‌تواند اطلاعات مفیدی از وضعیت دیابت در نتیجهٔ تمرینات ورزشی به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های مهم نشان دهد. در این زمینه مطالعات محدودی در خصوص تأثیر تمرین ورزشی بر بیان HNF-4a انجام گرفته است. همچنین مطالعه‌ای که مستقیماً اثر تمرینات ورزشی را روی بیان HNF-4a در بافت کبد و تأثیر متقابل آن بر انسولین و گلوکز را اندازه‌گیری کند، وجود ندارد. ازاین‌رو مطالعهٔ حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات هوازی بر بیان HNF-4a در بافت کبد، انسولین و گلوکز خون در رت‌های دیابتی نوع دو انجام می‌گیرد.

## روش‌شناسی

تحقیق حاضر کاربردی و به‌صورت تجربی است و با استفاده از رت‌های نر نژاد ویستار (خریداری‌شده در انستیتو پاستور ایران) انجام گرفت. نمونهٔ تحقیق شامل ۲۰ سر رت ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم بود که به شیوهٔ تصادفی انتخاب شدند. رت‌های مورد مطالعه در محیط آزمایشگاه با دمای ۳±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت در دامنهٔ ۶۰- ۳۰ و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. تعداد ۲ رت در قفس‌های مخصوص نگهداری رت به‌گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. ابتدا ۱ هفته رت‌ها با محیط آزمایشگاه آشنا شدند و سپس پس از یک شب ناشتایی، برای القای دیابت نوع دو، ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به‌صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه‌شدهٔ استرپتوزوسین (STZ) (سیگما آلدریچ آمریکا) در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به‌صورت داخل‌صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد (۱۸). یک هفته پس از تزریق برای اطمینان از ایجاد دیابت در رت‌ها، قطره‌ای خون از ورید دمی اخذ و میزان قند خون توسط دستگاه گلوکومتر (آکیوچک آلمان) اندازه‌گیری شد. رت‌های دارای قند خون بالای ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۹). در ادامه، رت‌های دیابتی‌شده به شیوهٔ تصادفی در دو گروه تمرین (دوازده هفته تمرین هوازی) و کنترل ده‌تایی قرار گرفتند. برنامهٔ تمرینات هوازی به مدت دوازده هفته، هر هفته پنج جلسه در قالب دویدن روی تردمیل مطابق با جدول ۱ انجام گرفت (۲۰).

www.SID.ir

Archive of SID

**جدول ۱. برنامهٔ تمرین هوازی**

| زمان فعالیت (هفته) | زمان دویدن (دقیقه) | سرعت دویدن (متر در دقیقه) |
|---|---|---|
| اول | ۱۰ | ۱۸ |
| دوم و سوم | ۲۰ | ۲۰ |
| چهارم و پنجم | ۳۰ | ۲۲ |
| ششم و هفتم | ۴۰ | ۲۲ |
| هشتم و نهم | ۵۰ | ۲۴ |
| دهم تا دوازدهم | ۵۰ | ۲۶ |

متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسهٔ تمرینی از تزریق داخل‌صفاقی مخلوط کتامین ۱۰٪ ( با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین ۲٪ ( با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای بی‌هوش کردن رت‌ها استفاده شد. سپس با شکافتن قفسهٔ سینهٔ حیوان، نمونهٔ خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. همچنین بافت کبد رت‌ها، نمونه‌برداری و پس از شست‌وشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™ با نسبت ۲۰٪ جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک قرار داده شد.

از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون)، مقادیر گلوکز ناشتا اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌آزمون و برون‌آزمون به‌ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

انسولین سرم به روش الایزا و مطابق با دستورالعمل کیت تجاری (Demeditec Diagnostic Insulin ساخت آلمان) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌آزمون و برون‌آزمون به‌ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ بود. مقاومت انسولین به روش (HOMA-IR) با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا و براساس فرمول زیر محاسبه شد:

۲۲/۵: (mmol/lit)گلوکز ناشتایی × (µIU/milt)انسولین ناشتایی= شاخص مقاومت به انسولین

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini Kit (شرکت QIAGEN) انجام گرفت. تعیین TCF mRNA توسط RT-Real time PCR به‌وسیلهٔ سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک‌مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت انجام گرفت. از RNA polymerase II به‌عنوان ژن کنترل استفاده شد. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده است. CTهای مربوط به واکنش‌ها توسط نرم‌افزار دستگاه Real time PCR، استخراج و ثبت شد. به‌منظور کمی‌سازی بیان HNFMRNA، از روش ΔΔCT مقایسه‌ای به شکل ذیل استفاده شد:

**Comparative method or Delta $C_T$ method**
**Delta $C_T$ (sample) = $C_T$ target gene – $C_T$ reference gene**

www.SID.ir

Archive of SID

**Delta $C_T$ (calibrator) = $C_T$ target gene – $C_T$ reference gene**
**Delta deltaCT = deltaCT (sample) – DeltaCT (calibrator)**

**Normalized target gene expression level in sample = $2^{-DDCT}$**

**جدول ۲. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش**

| Genes | Primer sequence | Product size | Tm | Gene Bank |
|---|---|---|---|---|
| HNF4 | **For**: GCAGAGATGAGCCGTGTGTC<br>**Rev**: TTGATCTTGCCTGGGTCACTC | 159bp | 60 | NM_001191052.1 |
| RNA Polymrase II | **For**: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC<br>**Rev**: GTTGGCCTGCGGTCGTTC | 159bp | 60 | XM_008759265.1 |

**روش‌های آماری**

پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و همگنی داده‌ها با آزمون لون، برای بررسی اثر تمرین بر متغیرهای وابسته از آزمون t مستقل استفاده شد. کلیهٔ عملیات آماری توسط نرم‌افزار spss نسخهٔ ۲۰ انجام گرفت و سطح معناداری آزمون‌ها $P \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها**

وزن بدن در قبل و پس از دورهٔ تمرین در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. مقادیر مربوط به وزن رت‌ها در دو گروه هوازی و کنترل در جدول ۳ ارائه شده است. در شرایط قبل از اعمال برنامهٔ تمرینی، تفاوت معناداری در وزن رت-ها بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت (P=۰/۰۷). از طرفی وزن رت‌ها در گروه ورزش هوازی به میزان معنا-داری نسبت به قبل از برنامهٔ تمرینی افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۰۱). وزن در گروه کنترل نسبت به قبل از برنامهٔ تمرینی افزایش معناداری نشان داد (P=۰/۰۰۱). همچنین تفاوت معناداری بین وزن رت‌ها در پس از برنامهٔ تمرینی مشاهده شد (P=۰/۰۰۱).

**جدول ۳. تغییرات وزن بدن (گرم) در قبل و بعد از تمرین در گروه تمرین هوازی و کنترل**

| گروه | قبل از تمرین هوازی | پس از تمرین هوازی | مقدار P |
|---|---|---|---|
| **تجربی** | ۲۲۵/۵۷±۲/۹۹ | ۲۴۶/۵۷±۳/۱ | ۰/۰۰۱ |
| **کنترل** | ۲۱۹/۲۸±۳/۲۵ | ۲۵۳/۱۴±۵/۶۱ | ۰/۰۰۱ |

یافته‌های حاصل از آزمون آماری t مستقل نشان داد که سطح گلوکز ناشتا در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافت (P=/۰۰۱) (جدول ۴ و نمودار ۱). از طرفی یافته‌ها افزایش معنادار سطح سرمی

www.SID.ir

Archive of SID

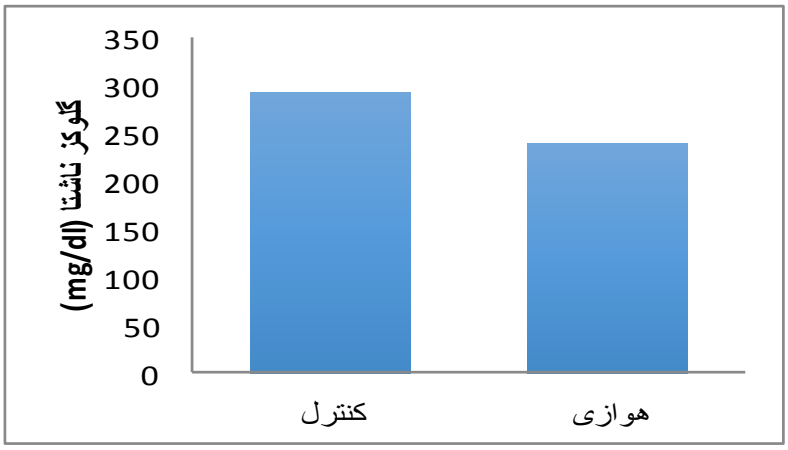
انسولین گروه تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل را نشان دادند (P=۰/۰۱۹) (جدول ۴ و نمودار ۲). همچنین مقاومت به انسولین گروه تمرین هوازی کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل نشان داد (P=۰/۰۴۴) (جدول ۴ و نمودار ۳).

**جدول ۴. سطوح گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین پس از تمرین در گروه هوازی و کنترل**

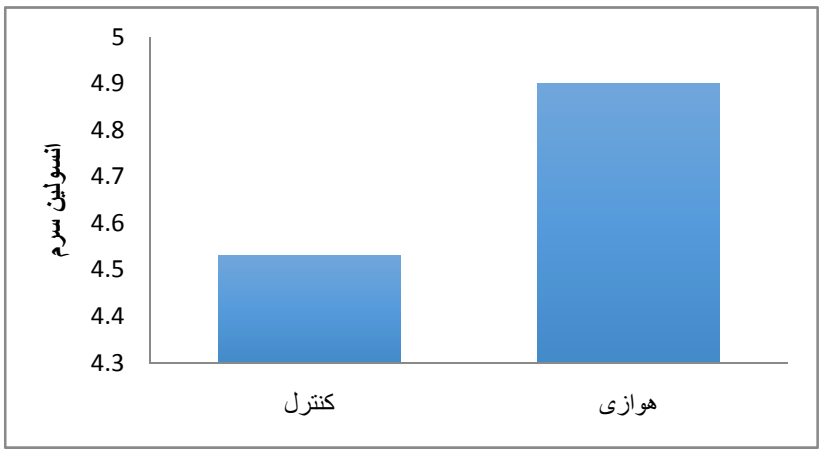
| متغیر | گروه کنترل | گروه هوازی | مقدار P |
|---|---|---|---|
| **گلوکز (mg/dl)** | ۲۹۴/۵۷±۱۰/۸۴ | ۲۳۹/۴۲±۷/۸۹ | ۰/۰۰۱ |
| **انسولین سرم (µIU/mL)** | ۴/۳۵±۰/۳ | ۴/۹±۰/۱۱ | ۰/۰۰۱ |
| **مقاومت به انسولین** | ۵۷/۰۹±۵/۲۷ | ۵۲/۱۸±۲/۳۶ | ۰/۰۴۴ |

سطح معناداری P≤۰/۰۵

مقادیر به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد بیان شده است.



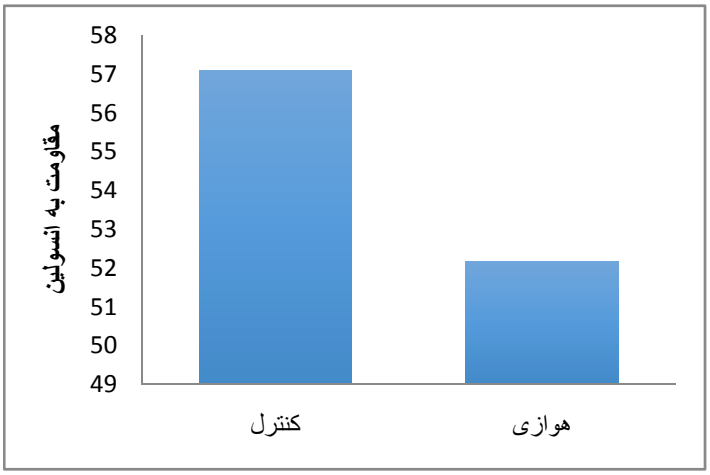

**نمودار ۱. سطوح گلوکز ناشتا در گروه‌های هوازی و کنترل پس از دورهٔ تمرین**



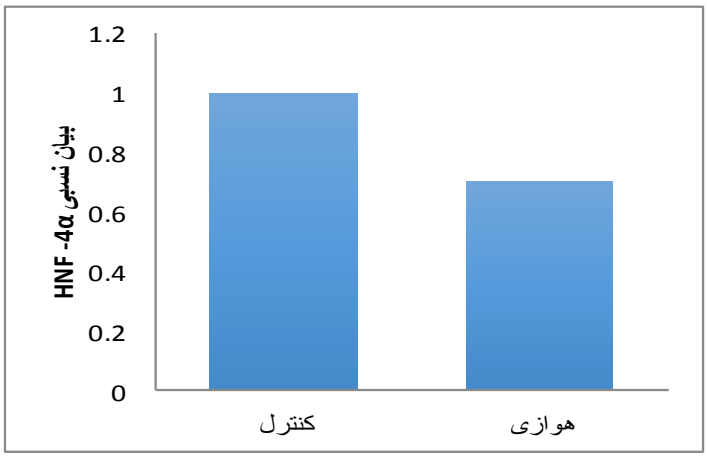

**نمودار ۲. سطوح انسولین سرم در گروه‌های هوازی و کنترل پس از دورهٔ تمرین**

www.SID.ir

Archive of SID




**نمودار ۳. سطوح مقاومت به انسولین در گروه‌های هوازی و کنترل پس از دورهٔ تمرین**




نمودار ۴. بیان نسبی HNF-4α در گروه‌های هوازی و کنترل پس از دورهٔ تمرین

بیان نسبی ژن HNF-4a در بافت کبد در گروه هوازی نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش یافت (P=۰/۰۰۷، نمودار ۴).

## بحث و نتیجه‌گیری

در دیابت نوع دو تولید بیش‌ازحد گلوکز کبدی از مکانیسم‌های اصلی افزایش گلوکز خون ناشتایی است که این حالت ناشی از افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز و کاهش سنتز گلیکوژن است. مقاومت به انسولین با ناتوانی انسولین در مهار آنزیم‌های فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶-فسفاتاز نقش مهمی در این فرایند دارد (۲۱). احتمالاً عوامل زیادی در تأثیر انسولین بر بیان آنزیم‌های فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶-فسفاتاز نقش دارند که یکی از آنها HNF-4α است (۱۳، ۸). بنابراین مهار گلوکونئوژنز و تولید گلوکز کبد روش درمانی جذابی در بیماران دیابتی است، به‌طوری‌که داروی متفورمین احتمالاً از طریق مهار تولید گلوکز کبدی در بیماران دیابتی عمل می‌کند (۲۲). فعالیت ورزشی به‌عنوان یکی از روش‌های مؤثر شناخته‌شده در کنترل سطح گلوکز خون در افراد دیابتی از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله کاهش در تولید گلوکز کبدی به‌عنوان یکی از عوامل هوموستاز گلوکز مؤثر است (۲۵-۲۳) و شناخت این مکانیسم‌ها حائز اهمیت است. نتایج پژوهش

www.SID.ir

Archive of SID

حاضر نشان داد که تمرین هوازی به کاهش معنادار HNF-4α، گلوکز و مقاومت به انسولین و همچنین افزایش معنادار انسولین سرم رت‌های دیابتی نوع دو در مقایسه با گروه کنترل منجر شد.

مطالعات مختلفی ارتباط مسیر سیگنالینگ انسولین با بیان HNF-4α نشان داده‌اند، اما در حیطه علوم ورزشی مطالعه اندکی در این زمینه انجام گرفته است. در مطالعه‌ای به اثر فعالیت ورزشی حاد بر کاهش تولید گلوکز از کبد از طریق مسیر FOXO1 و HNF-4α در موش‌های مقاوم به انسولین پرداخته شد که نتایج آن حاکی از اثر کاهشی بیان ژن‌های FOXO1 و HNF-4α بود و در نتیجه فعالیت ورزشی حاد هوموستاز گلوکز را بهبود بخشید (۱۷). همچنین نتایج مطالعه‌ای نشان داد که ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های HNF-4α با گلوکز و انسولین به‌وسیلهٔ فعالیت بدنی تعدیل می‌شود. بنابراین نتایج این مطالعه نشان داد که اثر پلی‌مورفیسم‌های HNF-4α بر روی خطر دیابت نوع دو به‌وسیلهٔ فعالیت بدنی تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۲۴). نتایج مطالعات مذکور با نتایج پژوهش حاضر که کاهش بیان HNF-4α را گزارش کرد، همسوست. همچنین در مطالعات مختلفی اثر فعالیت ورزشی بر انسولین، گلوکز و مقاومت به انسولین نمونه‌های حیوانی دیابتی بررسی شده که نتایج برخی از آنها با پژوهش حاضر همسو و برخی دیگر ناهمسوست. برای مثال برخلاف نتایج این مطالعه، در تحقیقی هشت هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط و بالا بر سطوح انسولین موش‌های صحرایی دیابتی تأثیری نداشت (۲۶). نتایج مطالعات دیگری نیز حاکی از عدم تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح انسولین در موش‌های دیابتی است (۲۸-۲۶). در مقابل در مطالعه‌ای هفت هفته دویدن روی نوار گردان با شدت متوسط به افزایش سطوح انسولین موش‌های صحرایی دیابتی منجر شد (۲۹) و بیشتر مطالعات به این موضوع اشاره دارند که فعالیت ورزشی به کاهش معنادار مقاومت به انسولین منجر می‌شود (۳۱، ۳۰) که با نتایج مطالعهٔ حاضر همسوست. در مطالعهٔ حاضر کاهش مقاومت به انسولین را می‌توان به کاهش گلوکز و افزایش انسولین در نتیجه تمرین هوازی نسبت داد. از دلایل تناقض بین یافته‌ها، نوع آزمودنی‌ها و شیوهٔ دیابتی نمودن را می‌توان نام برد. از سوی دیگر نتایج این مطالعه حاکی از کاهش سطوح گلوکز است که در این زمینه کاهش معنادار گلوکز خون متعاقب انواع تمرینات طولانی‌مدت گزارش شده است (۳۲). به‌نظر می‌رسد که تمرین هوازی تولید گلوکز کبدی را به‌وسیلهٔ چندین مکانیسم کنترل می‌کند. یکی از این مکانیسم‌ها پروتئین C ۱ متصل به عنصر مسئول استرول[1] است که عامل مهارکنندهٔ فیزیولوژیکی تولید گلوکز کبد است (۳۳) که این پروتئین بیان فسفوآنول پیرووات کربوکسی کیناز را از طریق مهار بیان HNF-4α انجام می‌دهد (۳۴). همچنین مطالعات دیگری نشان داده‌اند که فعالیت HNF-4α به انتقال سیگنال انسولین از طریق مسیر انسولین Foxo1 بستگی دارد (۸). در غیاب انسولین، HNF-4α به‌همراه Foxo1 احتمالاً ژن گلوکز ۶- فسفاتاز و فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز را از طریق PGC-1α فعال می‌کنند که این وضعیت با فعال شدن گلوکونئوژنز همراه است، اما در حضور انسولین Foxo1 فسفوریله شده و از هسته خارج می‌شود که در نتیجهٔ آن از HNF-4α نیز جدا می‌شود که با جدا شدن آن، HNF-4α فعال می‌شود و ژن گلوکوکیناز را فعال و ژن‌های درگیر در گلوکونئوژنز را مهار می‌کند (۳۵، ۸). در این پژوهش نیز ارتباط افزایش سطوح انسولین، کاهش بیان HNF-4α و کاهش مقاومت به انسولین مشاهده شد که خود احتمالاً از دلایل کاهش بیان فسفوآنول پیرووات کربوکسی کیناز و گلوکز

1. sterol responsive element binding protein 1c

www.SID.ir

Archive of SID

۶-فسفات و در نهایت کاهش گلوکونئوژنز و تولید گلوکز کبدی است. همچنین نشان داده شده است که HNF-4α در بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم گلوکز و ترشح انسولین در سلول‌های بتای پانکراس نقش دارد (۳۶) که این افزایش انسولین در مطالعهٔ حاضر نیز ممکن است با بیان HNF-4α در سلول‌های بتا مرتبط باشد.

## نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر بیانگر کاهش بیان HNF-4α، بهبود گلوکز و افزایش سطوح انسولین سرم رت‌های دیابتی نوع دو در پاسخ به تمرینات هوازی است. بر پایهٔ شواهد موجود در خصوص افزایش تولید گلوکز کبدی و فرایند گلوکونئوژنز به‌عنوان یک عامل مهم پاتولوژیکی در بیماران دیابتی و همچنین نقش HNF-4α بر گلوکونئوژنز کبدی، فعالیت هوازی احتمالاً با افزایش سطوح انسولین و فسفوریلاسیون مسیر Foxo1/HNF-4α، به کاهش بیان فسفوآنول پیرووات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶-فسفاتاز و در نهایت کاهش گلوکونئوژنز و تولید گلوکز منجر می‌شود. با توجه به نتایج این مطالعه که نشان داد تمرین هوازی به کاهش معنادار بیان ژن HNF-4α و گلوکز تولیدی از کبد منجر می‌شود، می‌توان گفت که احتمالاً تغییرات بیان ژن مذکور و به‌تبع آن کاهش گلوکز تولیدی از کبد از مکانیسم‌های اثرگذار فعالیت ورزشی در بهبود افراد دیابتی نوع دو باشد. با وجود این، با توجه به تأثیر ژن‌های مختلفی بر تولید گلوکز از کبد به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است.

## منابع و مآخذ


1. Tunstall-Pedoe H. Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report. Geneva: World Health Organization, 2005. pp 200. CHF 30.00. ISBN 92 4 1563001. Also published on http://www. who. int/chp/chronic_disease_report/en. Oxford University Press; 2006.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes research and clinical practice. 2011;94(3):311-21.
3. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. Current diabetes reviews. 2009;5(2):112-9.
4. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell. 2001;104(4):517-29.
5. Cherrington AD. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. Diabetes. 1999;48(5):1198.
6. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. Nature. 2001;413(6852):131.
7. O'Brien RM, Granner DK. Regulation of gene expression by insulin. Physiological reviews. 1996;76(4):1109-61.
8. Hirota K, Sakamaki J-i, Ishida J, Shimamoto Y, Nishihara S, Kodama N, et al. A combination of HNF-4 and Foxo1 is required for reciprocal transcriptional regulation of


www.SID.ir

Archive of SID

glucokinase and glucose-6-phosphatase genes in response to fasting and feeding. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(47):32432-41.

9. Nie Y, Erion DM, Yuan Z, Dietrich M, Shulman GI, Horvath TL, et al. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. Nature cell biology. 2009;11(4):492.
10. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic adaptations through the PGC-1α and SIRT1 pathways. FEBS letters. 2008;582(1):46-53.
11. Sladek FM, Zhong W, Lai E, Darnell J. Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. Genes & development. 1990;4(12b):2353-65.
12. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, Bell GW, Rinaldi NJ, Murray HL, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. Science. 2004;303(5662):1378-81.
13. Hirota K, Daitoku H, Matsuzaki H, Araya N, Yamagata K, Asada S, et al. Hepatocyte nuclear factor-4 is a novel downstream target of insulin via FKHR as a signal-regulated transcriptional inhibitor. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(15):13056-60.
14. Group DPPR. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New England journal of medicine. 2002;346(6):393-403.
15. De Souza C, Araujo E, Prada P, Saad M, Boschero A, Velloso L. Short-term inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α expression reverses diet-induced diabetes mellitus and hepatic steatosis in mice. Diabetologia. 2005;48(9):1860-71.
16. Luciano E, Carneiro EM, Carvalho C, Carvalheira J, Peres SB, Reis M, et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. European Journal of Endocrinology. 2002;147(1):149-57.
17. De Souza CT, Frederico MJ, Da Luz G, Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR, et al. Acute exercise reduces hepatic glucose production through inhibition of the Foxo1/HNF-4α pathway in insulin resistant mice. The Journal of physiology. 2010;588(12):2239-53.
18. Shirwaikar A, Rajendran K, Kumar CD, Bodla R. Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of Annona squamosa in streptozotocin–nicotinamide type 2 diabetic rats. Journal of ethnopharmacology. 2004;91(1):171-5.
19. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D, et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. Diabetes. 1998;47(2):224-9.
20. Eizadi M, Ravasi AA, Soori R, Baesi K, Choubineh S. Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabetes rats induced by streptozotocin-nicotinamide. Fiyz. 2017;21(1.۸-۱:(
21. Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2003;285(4):E685-E92.
22. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin .Drugs. 1999;58(1):31-9.

www.SID.ir

Archive of SID

23.Salehi OR, Hosseini SA. The effects of endurance trainings on serum BDNF and insulin levels in Streptozotocin-induced diabetic rats. Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 52-61.
24.Stephanie-May R, John WS, Tuomo R, Claude B, Marie-Claude V, Louis P. Interaction between HNF4A polymorphisms and physical activity in relation to type 2 diabetes-related traits: results from the Quebec Family Study. diabetes research and clinical practice. 2009;84(3):211-8.
25.Hoene M, Lehmann R, Hennige AM, Pohl AK, Häring HU, Schleicher ED, et al. Acute regulation of metabolic genes and insulin receptor substrates in the liver of mice by one single bout of treadmill exercise. The Journal of physiology. 2009;587(1):241-52.
26.Crespilho DM, de Almeida Leme JAC, de Mello MAR, Luciano E .Effects of physical training on the immune system in diabetic rats. International journal of diabetes in developing countries. 2010;30(1):33.
27.Gomes RJ, de Oliveira CAM, Ribeiro C, Mota CSdA, Moura LP, Tognoli LMMC, et al. Effects of exercise training on hippocampus concentrations of insulin and IGF-1 in diabetic rats. Hippocampus. 2009;19(10):981-7.
28.Hosseini S, Nikbakht H, Azarbayjani M. The Effect of Resistance Training on Glycemic Indexes of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Physical Education and Sport Science Quarterly. 2011;2(2):42-8.
29.Rawal S, Huang H, Novikova L, Hamedi T, Smirnova I, Stehno-Bittel L. Effects of exercise on pancreatic islets in zucker diabetic fatty rats. J Diabetes Metab S. 2013;10.
30.Ramazani N, Gaiini A, CHoobineh S, Kordi M, Baesi K. The Effect of resistance training on serum levels of RBP-4 and insulin resistance index in type 2 diabetic male rats. Journal of North Khorasan University of Medical sciences. 2017;9(2):157-47.
31.Hosseini S, Zar A, Kheirdeh M ,Arayesh O. Effect of endurance training on vaspine and glycemic indexes in diabetic rats. Qom Univ Med Sci J. 2017;10(11):17-24.
32.Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Jeppesen PB. High intensity interval training improves glycaemic control and pancreatic β cell function of type 2 diabetes patients. PLoS One. 2015;10(8):e0133286.
33.Chakravarty K, Wu S-Y, Chiang C-M, Samols D, Hanson RW. SREBP-1c and Sp1 interact to regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in the liver. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(15):15385-95.
34.Yamamoto T, Shimano H, Nakagawa Y, Ide T, Yahagi N, Matsuzaka T, et al. SREBP-1 interacts with hepatocyte nuclear factor-4α and interferes with PGC-1 recruitment to suppress hepatic gluconeogenic genes. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(13):12027-35.
35.Rhee J, Inoue Y, Yoon JC, Puigserver P, Fan M, Gonzalez FJ, et al. Regulation of hepatic fasting response by PPARγ coactivator-1α (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4α in gluconeogenesis. Proceedings of the national academy of sciences. 2003;100(7):4012-7.

www.SID.ir

Archive of SID

36. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4α regulates the expression of pancreatic β-cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. Journal of Biological Chemistry. 2000;275(46):35953-9.

www.SID.ir