Archive of SID

Original Paper

Effect of resistance training on FOXO1 gene expression in subcutaneous fatty tissue in diabetic wistar rats

***Shahram Sohaily (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Assistant Professor of Exercise Physiology, Safadasht Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. **E-mail: shsohaily@yahoo.com** ORCID ID: 0000-0003-4407-1890

Mojtaba Eizadi (Ph.D), Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1989-692X

Daniel Tarmast (Ph.D), Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Parand Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9831-1274

Downloaded from goums.ac.ir at 13:52 +0330 on Saturday January 25th 2020

Abstract

Background and Objective: Hormone and genetic disorders are the most important causes of hyperglycemia in obese and diabetes patients. This study was done to determine the effect of the resistance training program on FOXO1 gene expression in subcutaneous adipose tissue as an effective transcription factor in insulin signaling pathways, fasting glucose and insulin resistance in type 2 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, type 2 diabetes induced by high fat diet and Streptozotocin (STZ, 30 mg/kg/bw) intraperitoneal injection in 14 male wistar rats (220±20 g) .Animals were randomly allocated into exercise (n=7) and control (n=7) groups. Exercise group were participated in resistance training program (6 weeks, 5 days/weekly). Fasting blood glucose and insulin as well FOXO1 gene expression in subcutaneous adipose tissue were measured lasted exercise session in the two geoups.

Results: Resistance training significantly reduces in fasting glucose, insulin resistance and FOXO1 gene expression in subcutaneous adipose tissue in exercise group in compared to control group ($P<0.05$).

Conclusion: Resistance training lead to decrease of insulin resistance and blood glucose by inhibiting FOXO1 gene expression in subcutaneous adipose tissue in diabetic rats.

Keywords: Resistance training, FOXO1 gene, Fasting glucose, Type 2 diabetes

Received 27 Oct 2018 **Revised** 3 Feb 2019 **Accepted** 18 Feb 2019

Cite this article as: Shahram Sohaily, Mojtaba Eizadi, Daniel Tarmast. [Effect of resistance training on FOXO1 gene expression in subcutaneous fatty tissue in diabetic wistar rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Winter; 21(4): 53-59. [Article in Persian]

www.SID.ir

Archive of SID

تحقیقی

اثر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی موش‌های صحرایی دیابتی نژاد ویستار

*** دکتر شهرام سهیلی**، استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد صفادشت، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ORCID ID: 0000-0003-4407-1890
دکتر مجتبی ایزدی، استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی، ساوه، ایران. ORCID ID: 0000-0003-1989-692X
دکتر دانیال تارمست، استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ORCID ID: 0000-0002-9831-1274

چکیده

زمینه و هدف: *اختلال در عملکرد مولفه‌های هورمونی و ژنتیکی از مهم‌ترین عوامل هایپرگلیسیمی در افراد چاق و بیماری دیابت هستند. ژن FOXO1 به عنوان یکی از عوامل رونویسی موثر در مسیرهای سیگنالینگ انسولین، گلوکز ناشتا و مقاومت انسولین محسوب می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی موش های صحرایی دیابتی انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی ١٤ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰ ±۲۲۰ گرم توسط تغذیه رژیم غذایی پرچرب و تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ ، ۳۰ mg/kg) به دیابت نوع دو مبتلا و به شیوه تصادفی به گروه‌های ۷ تایی کنترل و ورزش تقسیم شدند. گروه ورزش در یک دوره تمرینات هوازی ٦ هفته‌ای به تعداد ۵ روز هفته شرکت نمودند. ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، سطح ناشتایی گلوکز و انسولین خون و نیز بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی هر دو گروه اندازه‌گیری و مقایسه گردید.*

یافته ها: *تمرینات هوازی سبب کاهش آماری معنی‌دار گلوکز ناشتا، مقاومت انسولین و بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی در مقایسه با گروه کنترل گردید (P<۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *به‌نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی به‌واسطه مهار بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی به کاهش مقاومت انسولین و گلوکز سرم در موش‌های دیابتی منجر می‌گردد.*

کلید واژه‌ها: *تمرین مقاومتی، بیان ژن FOXO1، گلوکز ناشتا، دیابت نوع دو*

* نویسنده مسؤول : دکتر شهرام سهیلی ، پست الکترونیکی shsohaily@yahoo.com
نشانی: استان تهران، صفادشت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد صفادشت، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن ۴۴۸۲۹۷۳۳-۰۲۱
وصول مقاله: ۱۳۹۷/۸/۵ ، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۱۱/۱٤ ، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۱/۲۹

Downloaded from goums.ac.ir at 13:52 +0330 on Saturday January 25th 2020

مقدمه

اگرچه دیابت نوع دو یک بیماری چند علتی است؛ اما یکی از عوامل خطر برجسته آن شیوع پدیده چاقی است. در میان عوامل موثر در بروز دیابت نوع دو، چاقی از بیشترین اهمیت برخوردار است (۱). در این میان نقش اختلالات متابولیکی و نیمرخ التهابی نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. از طرفی، مطالعات به‌شدت بر شناخت عوامل ژنتیکی موثر در این بیماری و سایر بیماری‌های مزمن تاکید دارند. به‌طوری که در دهه اخیر عوامل ژنتیکی متعددی که در شیوع یا افزایش شدت دیابت نوع ۱ و ۲ اهمیت ویژه‌ای دارند؛ معرفی شده‌اند. اختلال در بیان آنها یا پلی‌مورفیسم‌های آنها زمینه را برای شیوع یا افزایش شدت دیابت به‌واسطه آسیب در ترشح انسولین یا آسیب رهایی برخی محرک‌های انسولین و مکانیسم‌های عهده‌دار عملکرد انسولین در سطح سلول‌های هدف ایجاد می‌کند (۲). بین آنها ژن FOXO1 علاوه بر این که از اهمیت بالقوه‌ای در ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس برخوردار است (۳)؛ اثرات مداخله آن در مسیرهای سیگنالینگ انسولین در بافت‌های هدف نظیر بافت چربی و عضلانی نیز به شدت مقاومت انسولین و نیمرخ گلیسمیک را متاثر می‌سازد (۴). در این زمینه، مطالعات پیوستگی ژنی به نقش احتمالی ژن FOXO1 در پاتوژنز دیابت نوع دو به‌واسطه این ادعا که کنترل گلیسیمیک و متابولیسم چربی را متاثر می‌کند؛ اشاره نموده‌اند. اگرچه شواهد بالقوه‌ای که این ارتباط را مستقیماً گزارش کنند؛ محدود هستند و این ادعا بیشتر به یافته‌ها از مطالعات in vitro متکی است (۵). تغییرات در بیان ژن FOXO1 قادر به تاثیر در بسیاری از فعالیت‌های هورمونی و ژنتیکی در بافت چربی است. برای مثال، اسیلیشن FOXO1 واکنش‌های وابسته فسفوریلاسیون انسولین را افزایش می‌دهد (۶). همچنین مشخص شده فعالیت FOXO1 به‌طور معکوس توسط انسولین و عوامل رشد از طریق خروج هسته‌ها و فسفریلاسیون وابسته به AKT تنظیم

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 13:52 +0330 on Saturday January 25th 2020

می‌شود (۷). اگرچه FOXO1 در آدیپوسیت‌ها به‌صورت فراوان یافت می‌شود؛ عملکرد بیولوژیکی آن در سلول‌های بافت چربی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. احتمالاً انسولین بیان آنزیم‌های محدود کننده سرعت لیپولیتیک نظیر ATGL (adipose triglyceride lipase) را توسط FOXO1 تنظیم می‌کند (۸). FOXO1 یکی از مهم‌ترین ایزوفرم‌های FOXO در بافت‌های حساس به انسولین نظیر کبد، عضله و بافت چربی است که به‌طور معکوس توسط تحریک انسولین تنظیم می‌شود. آسیب سیگنال‌های انسولین به FOXO1 با سلسله واکنش‌های مهمی که ناهنجاری‌های مرتبط با دیابت نوع دو را به‌دنبال دارد؛ همراه است (۹). از طرفی بیان آن در بافت چربی افراد دیابتی بالاتر از افراد سالم بوده و دارای ارتباط مثبت و معنی‌داری با مقاومت انسولین و TNF-α به عنوان یکی از سایتوکین‌های التهابی است (۱۰). از این‌رو به‌نظر می‌رسد کاهش بیان آن توسط محرک‌های درونی یا بیرونی با کاهش مقاومت انسولین یا نیمرخ التهابی همراه باشد. علی‌رغم این که مطالعات ژنتیکی به ارتباط متقابل مسیرهای سیگنالینگ انسولین با بیان ژن FOXO1 اشاره نموده‌اند (۷و۹و۱۰)؛ اما تاکنون مطالعه‌ای که مستقیماً اثر ورزش و تمرینات ورزشی را روی عملکرد آنها در بافت چربی دنبال نماید؛ به چشم نمی‌خورد. لازم به ذکر است که مطالعات پیشین همواره از حضور مقاومت انسولین و اختلال عملکرد انسولین در بافت چربی و عضلات اسکلتی حمایت نموده‌اند (۸). از طرفی، برخی مطالعات آشکار نموده‌اند کاهش بیان ژن FOXO1 دارای نقش مهمی در سازگاری عضله اسکلتی به تمرین استقامتی است. به‌طوری که مهار فعالیت FOXO1 به افزایش ظرفیت اکسایشی عضلات در پاسخ به تمرینات استقامتی منجر می‌شود (۱۱). از طرفی یافته‌های مطالعه Slopack و همکاران نشان داد که یک جلسه تمرین استقامتی به افزایش معنی‌دار پروتئین و بیان ژن FOXO1 در عضله اسکلتی موش‌ها منجر گردید (۱۲). در حالی که تمرینات استقامتی طولانی مدت به کاهش معنی‌دار بیان ژن FOXO1 منجر خواهد شد (۱۱).

یافته های مطالعه آزاد و همکاران در سال ۲۰۱۶ آشکار نمود که هر دو تمرین آنی و تمرینات طولانی مدت (۹ هفته) برونگرا در قالب دویدن روی تریدمیل با شیب منفی به تغییر معنی‌دار در FOXO1 در عضله پهن خارجی موش‌های صحرایی آزمایشگاهی منجر شد می‌شود؛ با این تفاوت که تمرین آنی بیان ژن FOXO1 را به میزان ۳/۶۲ افزایش و تمرینات طولانی مدت ۹ هفته بیان ژن FOXO1 را به میزان ۰/۵۶ نسبت به گروه کنترل کاهش داد (۱۳).

با توجه به محدود بودن مطالعات در زمینه تاثیر تمرین ورزشی بر بیان ژن FOXO1 در سایر بافت‌های بدن و نیز عدم وجود مطالعه‌ای که مستقیماً اثر تمرینات ورزشی را روی بیان ژن FOXO1 در بافت چربی و تاثیر متقابل آن بر انسولین و مقاومت انسولین را اندازه‌گیری نموده باشد؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی موش‌های صحرایی دیابتی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۱۴ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰±۲۲۰ گرم خریداری شده از انستیتوپاستور ایران، در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات طی سال ۱۳۹۶ انجام شد.

پروتکل اخلاقی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق (شماره ۳۷۸۸-۸-۹۶) شورای منتخب پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی، استان البرز قرار گرفت. حیوانات در اطاقی به ابعاد ۱/۶۰ در ۲/۲۰ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح)، دما (۳±۲۲ سانتی‌گراد) و رطوبت (۵۰-۳۰ درصد) نگهداری شدند. تعداد سه تا پنج عدد موش در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر با دسترسی آزادانه به آب و غذای استاندارد پرچرب نگهداری شدند.

شیوه القای دیابت نوع دو: برای القای دیابت نوع دو، از رژیم غذایی پرچرب برای مدت ۶ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده استرپتوزوتوسین (STZ) در بافر سیترات (pH=۴/۵) به صورت داخل صفاقی (۳۰ mg/kg) استفاده شد. برای تهیه غذای پرچرب، به غذای استاندارد حیوانات که از شرکت خوراک پارس‌دام خریداری شد؛ یک درصد پودر کلسترول و یک درصد روغن ذرت ۱۰۰درصد خالص اضافه شد (۱۴). یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز سرم ناشتا اندازه‌گیری و مقادیر ۴۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌های صحرایی به دیابت نوع دو در نظر گرفته شد (۱۵).

سپس حیوانات به شیوه تصادفی به گروه‌های ۷ تایی کنترل (عدم تمرین) و ورزش (تمرینات مقاومتی ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته) تقسیم شدند.

پروتکل تمرین مقاومتی: برنامه تمرینات مقاومتی در گروه ورزش از هفته هیجدهم شروع و برای مدت ۶ هفته ادامه یافت. الگوی توزیع شدت تمرین و اعمال مقاومت در طول دوره تمرینی با اقتباس از چند مطالعه قبلی که با دوره‌های تمرینی ۴، ۶ و ۸ هفته‌ای روی موش‌های صحرایی اجرا شده بود؛ طراحی گردید (۱۲و۱۶و۱۷). به‌طوری که الگوی توزیع شدت تمرین با افزایش تدریجی اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم موش‌ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن بود که به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 13:52 +0330 on Saturday January 25th 2020

۵ ست با ۴ تکرار در هر دوره اجرا شد (جدول یک). فواصل استراحتی بین ست‌ها ۲ دقیقه و فواصل استراحتی بین تکرارها در هر دوره ۳۰ ثانیه بود.

جدول ۱: الگوی توزیع شدت تمرین مقاومتی بر پایه اعمال وزنه برحسب درصد وزن بدن در طول دوره تمرینی

دوره تمرین	مقاومت (درصد وزن بدن)
اول	۳۰
دوم	۵۰
سوم	۷۰
چهارم	۹۰
پنجم	۱۰۰
ششم	۱۰۰

نمونه‌گیری خون و آنالیز بیان ژن: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرایی هر دو گروه ورزش و کنترل پس از یک ناشتایی شبانه تشریح شدند. برای بیهوش کردن حیوانات از تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰درصد و زایلازین ۲درصد استفاده شد (۱۵). سپس با شکافتن قفسه سینه حیوان، نمونه خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. از نمونه‌های خون برای اندازه‌گیری گلوکز ناشتا به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فناوری گلوکز اکسیداز توسط کیت شرکت پارس آزمون تهران استفاده شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. برای اندازه‌گیری مقاومت انسولین از جایگزینی مقادیر ناشتایی گلوکز و انسولین در فرمول زیر استفاده شد (۱۸).

۲۲/۵ ÷ (گلوکز بر حسب میلی‌مول در لیتر × انسولین بر حسب میکرو واحد در میلی‌لیتر) = مقاومت انسولین

همچنین بافت چربی زیرپوستی استخراج شد و بلافاصله پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ میلی‌لیتری در ازت غوطه‌ور شد و برای آنالیز بیان ژن به انستیتو پاستور تهران منتقل گردید. استخراج RNA توسط کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام شد (۱۹). تعیین FOXO1 mRNA توسط RT-Real time PCR توسط سیستم روتروژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله ای تاکارا (One Step SYBR TAKARA) مطابق با دستورالعمل کیت انجام گردید. به منظور مطالعه ویژگی پرایمرها از دماهای ۵۰ تا ۹۹ درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده شد الگوی توالی پرایمرها که توسط نرم‌افزار Oligo7 طراحی شده‌اند در جدول ۲ آمده است. از RNA Polymrase II به عنوان ژن کنترل استفاده شد. میانگین CT برای ژن کنترل ۱۹ و برای FOXO1 بسته به غلظت نمونه متفاوت بود. داده‌ها به روش کمی نسبی و به صورت Fold change گزارش شدند.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 تجزیه و تحلیل شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها در بین گروه‌ها از آزمون کولموگروف – اسمیرونوف استفاده شد. برای مقایسه میانگین‌ها از روش آماری t مستقل استفاده گردید. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ لحاظ شدند.

یافته‌ها

میانگین وزن بدن گروه‌های مورد مطالعه در شرایط قبل و پس از مداخله در جدول ۳ آمده است. در شرایط قبل از مداخله ورزشی، تفاوت آماری معنی‌داری در وزن بدن بین دو گروه مشاهده نشد. اگرچه وزن مطالعه در هر دو گروه در پایان مطالعه نسبت به قبل افزایش یافت (P<۰/۰۰۱)؛ اما تفاوت معنی‌داری بین آنها در پایان مطالعه مشاهده نشد.

مقایسه میانگین‌ها توسط آزمون تی مستقل، تفاوت آماری

جدول ۲ : توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
FOXO1	For: CACCCTCTGCTGCCAAGATG Rev: GGCGAGGACTGGGTTGAC	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	110 bp	60	XM_008759265.1

جدول ۳ : میانگین و انحراف استاندارد وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و پس از مداخله ورزشی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	قبل از مداخله	پس از مداخله	p-value درون گروهی
کنترل	۲۸۱± ۶/۶۷	۳۷۱± ۷/۳۹	۰/۰۰۱
ورزش	۲۷۹± ۵/۲۱	۳۷۰± ۷/۵۵	۰/۰۰۱
p-value بین گروهی	۰/۶۰۲	۰/۸۳۴	–

جدول ٤ : میانگین و انحراف استاندارد سطوح گلوکز ناشتا و مقاومت انسولین در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل

متغیرها	گروه کنترل	گروه ورزش	p-value
گلوکز ناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۲۹۸± ۱۸	۱۹٤± ۳۳	۰/۰۰۱
مقاومت انسولین (HOMA-IR)	٤/۳۹± ۰/۳۹	۳/۱۳± ۰/۵۹	۰/۰۰۱

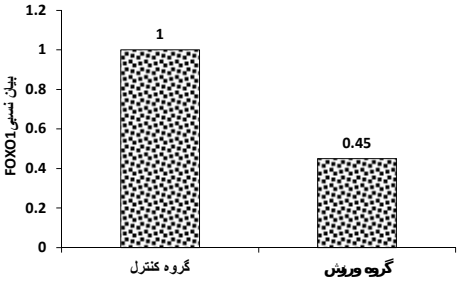
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 13:52 +0330 on Saturday January 25th 2020

معنـی‌داری را در سـطح گلـوکز سـرم بـین دو گـروه نشـان داد (P<۰/۰۰۱). به عبارتی ۶ هفتـه تمـرین مقـاومتی بـه کـاهش آمـاری معنی‌دار گلـوکز سـرم ناشـتا نسـبت بـه گـروه کنتـرل منجـر گردیـد (جدول ۴). همچنین تمرینات مقاومتی سبب کاهش آماری معنی‌دار مقاومت انسـولین در گـروه ورزش نسـبت بـه گـروه کنتـرل گردیـد (P<۰/۰۰۱) (جدول ۴).

بیـان ژن FOXO1 در بافـت چربـی زیرپوسـتی گـروه ورزش بـه میزان معنی‌داری پایین‌تر از گـروه کنتـرل بـود (P<۰/۰۰۱). (نمـودار یک).



نمودار ۱ : الگوی تغییرات بیان نسبی ژن FOXO1 در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، بیان ژن FOXO1 در بافت چربی زیر پوستی در پاسخ بـه مداخلـه تمرینـات مقـاومتی کـاهش یافـت. به‌عبارتی، ۶ هفته تمرین مقاومتی به تعداد ۵ جلسه در هفته به کاهش معنی‌دار بیان ژن FOXO1 در موش‌های صحرایی دیابتی نـوع دو در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شـرکت نداشـتند؛ منجـر گردید. در این زمینه، علی‌رغم این که مطالعـات ژنتیکـی بـه ارتبـاط متقابـل مسـیرهای سـیگنالینگ انسـولین بـا بیـان ژن FOXO1 اشـاره نموده‌اند (۷و۹و۱۰)؛ اما تاکنون مطالعه‌ای کـه مسـتقیماً اثـر ورزش و تمرینات ورزشی را روی عملکـرد FOXO1 در بافـت چربـی دنبـال نماید؛ به چشم نمی‌خورد. از طرفـی یافتـه‌هـای مطالعـه Sanchez در سال ۲۰۱۵ نشـان داد کـه یـک جلسـه تمـرین اسـتقامتی بـه افـزایش معنی‌دار پروتئین و بیان ژن FOXO1 در عضله اسکلتی موش‌ها منجر می‌شود. در حالی که تمرینات اسـتقامتی طـولانی مـدت بـه کـاهش معنی‌دار بیـان ژن FOXO1 منجـر شـد (۱۱). در ایـن زمینـه، اگرچـه شناخت مکانیسم‌های اصلی عهده‌دار اثر یـک جلسـه ورزش حـاد و تمرینـات طـولانی مـدت روی سـطح پـروتئین یـا بیـان ژن نیازمنـد مطالعات آزمایشگاهی بیشتری است؛ اما بر پایه شواهد موجود به‌نظر می‌رسد مشابه با سـایر تغییـرات هورمـونی و متـابولیکی در پاسـخ بـه یـک جلسـه ورزش حـاد، افـزایش بیـان ژن FOXO1 متعاقـب یـک جلسه ورزش حاد نوعی پاسخ آنـی و ناپایـدار در پاسـخ بـه اسـترس ناشی از ورزش باشد؛ اما کاهش بیان آن متعاقـب تمرینـات ورزشـی طولانی مدت نوعی سازگاری به تمرینات ورزشی طـولانی مـدت و نه یک پاسخ آنی و ناپایدار قلمداد می شود. همچنین مشـخص شـده کاهش بیـان ژن FOXO1 دارای نقـش مهمـی در سـازگاری عضـله اسکلتی به تمرین استقامتی است. به‌طوری که مهار فعالیت FOXO1 به افزایش ظرفیت اکسایشی عضلات در پاسخ به تمرینات اسـتقامتی طولانی مدت منجر می‌شود (۱۱).

در مطالعه Slopack و همکاران در سال ۲۰۱۴، یک جلسه تمرین هـوازی بیـان ژن FOXO1 را بلافاصـله و ۲ سـاعت ریکـاوری را در موش‌های صحرایی آزمایشگاهی بـه میـزان معنـی‌داری افـزایش داد. سطح پروتئین FoxO1 هـم تنهـا ۲ سـاعت پـس از آزمـون بـه میـزان معنی‌داری افزایش یافت. این اطلاعات اشاره مـی‌کننـد کـه بیـان ژن FOXO1 در جلسات اولیه یک مداخله تمرینی افزایش می‌یابـد؛ امـا تمرینات استقامتی طولانی مدت به کاهش سطح پروتئین FoxO1 از جلسات دهم به بعد می‌شود. این مفاهیم به کاهش بیان آن در پاسـخ به تمرینات استقامتی طولانی مدت اشاره مـی‌کنـد (۱۲). از ایـن رو، حتی اگر بیان ژن FOXO1 اندازه‌گیـری نشـود؛ ایـن یافتـه‌هـا تاکیـد دارند که تمرینات طولانی مدت به کاهش نقش عملکردی پـروتئین FoxO1 منجر می‌شود (۱۱).

در مطالعه آزاد و همکاران نیز یک جلسه دویـدن روی تریـدمیل بیان ژن FOXO1 را در موش‌های آزمایشگاهی به میـزان ۳/۶۲ برابـر افـزایش داد (۱۳). شـواهد موجـود اغلـب بـه اثـر تمرینـات ورزشـی مختلف بـر بیـان ژن FOXO1 در عضـلات اسـکلتی اشـاره دارنـد و مطالعات در این زمینه روی بافت چربی به چشم نمـی‌خـورد. بـا ایـن وجود، با توجـه بـه مکانیسـم مشـترک تـاثیر FoxO1 روی عملکـرد انسولین در عضله اسکلتی و بافت چربی، کاهش مقاومت انسـولین و گلوکز در پاسخ به تمرینات مقـاومتی در مطالعـه حاضـر را شـاید بـه نوعی بتوان به کاهش بیـان ژن FOXO1 در بافـت چربـی زیرپوسـتی نسـبت داد. چراکـه در مطالعـه حاضـر، هـر دو مقاومـت انسـولین و گلوکز سرم در پاسخ به تمرینـات مقـاومتی نسـبت بـه گـروه کنتـرل کاهش معنی‌داری یافتنـد. در ایـن زمینـه برخـی یافتـه‌هـای همسـو و ناهمسو با مطالعه حاضر قابل مشاهده هستند. به طوری کـه همسـو بـا مطالعه حاضر، در مطالعـه Sheu و همکـاران در سـال ۲۰۰۴، دوازده هفته تمرین هوازی در ترکیب با رژیـم غـذایی بـه کـاهش معنـی‌دار گلوکز سرم همراه با افزایش آدیپونکتین در زنـان چـاق غیـر دیـابتی منجر شد (۲۰). در مطالعه دیگر، ۱۲ هفته فعالیت ورزشـی بـه تعـداد سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب پیاده روی به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا منجر شد (۲۱).

در خصوص ارتباط FOXO1 با عملکرد انسولین در بافت هدف، اشاره شـده اسـت کـه ایـن فـاکتور رونویسـی بـه‌واسـطه تنظیم بیـان GLUT4 از مهم‌ترین عوامل موثر در عملکرد انسولین و عوامل رشد است و دارای نقش موثر در تنظیم عملکرد انسولین در انتقال گلوکز است. از آنجاکه پروموتور ژنGLUT4 یکی از مولکول‌هـای هـدف FOXO1 است؛ مهار فعالیت FOXO1 به عنـوان یکـی از روش‌هـای

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 13:52 +0330 on Saturday January 25th 2020

موثر کنترل دیابت نوع دو گزارش شده است (۲۲). از طرفی، در آدیپوسیت‌های موش‌های مقاوم به انسولین، میزان فعالیت FOXO1 افزایش می‌یابد که با کاهش بیان ژن‌های هدف PPARγ همراه است. از طرفی مهار عملکرد FOXO1 و کاهش بیان آن در آدیپوسیت‌ها به افزایش فعالیت PPARγ توسط انسولین که پیامد آن افزایش حساسیت انسولین در آدیپوسیت‌ها است؛ منجر می‌شود. به‌عبارتی مهار FOXO1 به نوعی به تقویت مسیرهای سیگنالینگ بین انسولین و PPARγ منجر می‌شود که کاهش مقاومت انسولین را به دنبال دارد (۲۳).

بر پایه شواهد موجود، مطالعات آزمایشگاهی بهبود سطح گلوکز سرم را به افزایش عملکرد انسولین یا به عبارتی کاهش مقاومت انسولین نسبت داده‌اند (۲و۲۰و۲۱). در مطالعه حاضر، علاوه بر کاهش گلوکز ناشتا، تمرینات مقاومتی با کاهش معنی‌دار مقاومت انسولین در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. در مطالعه Abd El-Kader و همکاران در سال ۲۰۱۳، دوازده هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به کاهش مقاومت انسولین همراه با بهبود HbA1C در بیماران دیابتی نوع دو منجر شد (۲۲). در مطالعه Lopes و همکاران در سال ۲۰۱۶ نیز ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی + هوازی) به کاهش معنی‌دار مقاومت انسولین در دختران دارای اضافه وزن منجر شد (۲۳). در مطالعه Samjoo و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز ۳ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط به بهبود نیمرخ التهاب و مقاومت انسولین مستقل از کاهش وزن در مردان چاق منجر شد (۲۴).

برخی محققان بهبود گلوکز سرم یا مقاومت انسولین را به بهبود رسپتورهای میانجی‌های هورمونی در سطح سلولی یا تغییر در بیان ژن یا پروتئین آنها در پاسخ به تمرین ورزشی نسبت داده‌اند (۱۱و۲۰). در این زمینه مطالعه ای کاهش گلوکز سرم در پاسخ به تمرینات تناوبی را به افزایش ترشح انسولین ناشی از کاهش بیان TCF7L2 در بافت پانکراس موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو نسبت داده است (۱۵). از طرفی FOXO1 از مهم‌ترین فاکتورهای رونویسی موثر در سنتز و رهایی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس معرفی شده است (۴و۵). در این زمینه مشخص شده است که آسیب سیگنال‌های انسولین به FOXO1 با سلسله واکنش‌های مهمی که ناهنجاری‌های مرتبط با دیابت نوع دو را به دنبال دارد؛ همراه است (۹). همچنین مشخص شده است که انسولین بیان آنزیم‌های محدود کننده سرعت لیپولیتیک نظیر ATGL را توسط FOXO1 تنظیم می‌کند (۸). برخی شواهد کلینیکی دیگر و مطالعات پیوستگی ژنی از اثر بالقوه فاکتور رونویسی FOXO1 بر ترشح انسولین از سلول‌های بتا یا مقاومت انسولین و مسیرهای سیگنالینگ انسولین در بافت چربی و عضله اسکلتی حمایت نموده‌اند (۲۵و۲۶). افزایش بیان آن در بافت چربی با افزایش مقاومت انسولین و نیمرخ التهابی همراه است و عملکرد انسولین و گلوکز را به شدت متاثر می‌کند (۲۷). این فاکتور رونویسی دارای نقش بالقوه‌ای در نیمرخ التهابی در زنان مبتلا به دیابت بارداری است و در افرایش مقاومت به انسولین به‌واسطه اثر متقابل آن با TNF-α نقش دارد (۱۰). نقش تنظیمی آن روی حساسیت انسولین و هموستاز گلوکز توسط برخی مطالعات دیگر نیز حمایت شده است (۲۸). همچنین مشخص شده بیان ژن FOXO1 به‌واسطه اثر فزاینده TNF-α روی بیان برخی ژن‌های موثر در بافت چربی افزایش می‌یابد و به افزایش ترشح برخی سایتوکین‌هایی نظیر IL-6 و MCP-1 منجر می‌شود (۲۹). از این رو، کاهش گلوکز سرم در پاسخ به تمرین ورزشی را می‌توان به بهبود مقاومت انسولین ناشی از کاهش بیان ژن FOXO1 نسبت داد. اثر FOXO1 روی مقاومت انسولین شاید ریشه در دگرگونی میانجی‌های التهابی ناشی از FOXO1 نیز داشته باشد. در این زمینه عنوان شده FOXO1 به‌واسطه اتصال به پروموتور IL-1B به افزایش مقاومت انسولین در حضور چاقی منجر می‌شود (۳۰).

با توجه به مطالعه حاضر، به‌نظر می‌رسد مقاومت انسولین و افزایش سطح گلوکز سرم با افزایش بیان ژن FOXO1 در بافت‌های هدف نظیر بافت چربی و عضلانی مرتبط است. با این وجود، مطالعات سلولی- مولکولی بیشتر به منظور شناخت مکانیسم‌های عهده‌دار فاکتورهای رونویسی موثر در عملکرد انسولین در سطوح بافت هدف مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرینات مقاومتی نسبتاً طولانی مدت در حیوانات آزمایشگاهی، سبب کاهش بیان ژن FOXO1 و همچنین کاهش سطح گلوکز سرم همراه با کاهش مقاومت انسولین می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی (شماره ۵۸۳۹۵۰۷۰۲۴۰۰۰۶) مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد صفادشت بود و با حمایت مالی آن دانشگاه به انجام رسید. هیچگونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشت. بدین‌وسیله از همه افرادی که در انجام این تحقیق با ما همکاری نمودند؛ صمیمانه تشکر می نماییم. همچنین از آقای دکتر کاظم باعثی و انستیتو پاستور ایران که در اندازه‌گیری و آنالیز بیان ژن ما را یاری نمودند؛ سپاسگزاری می‌گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 13:52 +0330 on Saturday January 25th 2020

References

1. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. Science. 2005 Jan; 307(5708): 373-75. doi: 10.1126/science.1104342

2. Ruchat SM, Rankinen T, Weisnagel SJ, Rice T, Rao DC, Bergman RN, 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 Apr; 53(4): 679-89. doi: 10.1007/s00125-009-1630-2

3. Kamagate A, Kim DH, Zhang T, Slusher S, Gramignoli R, Strom SC, et al. FoxO1 links hepatic insulin action to endoplasmic reticulum stress. Endocrinology. 2010 Aug; 151(8): 3521-35. doi: 10.1210/en.2009-1306

4. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Fujisaka S, Iskandar K, Sekioka R, et al. Loss of Pdk1-Foxo1 signaling in myeloid cells predisposes to adipose tissue inflammation and insulin resistance. Diabetes. 2012 Aug; 61(8): 1935-48. doi: 10.2337/db11-0770

5. Schick EE, McLoughlin TJ, Lee A, Pizza FX, Dong F, Komuniecki P. The effect of FoxO1 on glycemic control and skeletal muscle glucose uptake and lipid metabolism. Dissertation. Ph.D for Exercise Science. College of Graduate Studies. The University of Toledo. 2014.

6. Jing E, Gesta S, Kahn CR. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation. Cell Metab. 2007 Aug; 6(2): 105-14. doi: 10.1016/j.cmet.2007.07.003

7. Calnan DR, Brunet A. The FoxO code. Oncogene. 2008 Apr; 27(16): 2276-88. doi: 10.1038/onc.2008.21

8. Chakrabarti P, Kandror KV. FoxO1 controls insulin-dependent adipose triglyceride lipase (ATGL) expression and lipolysis in adipocytes. J Biol Chem. 2009 May; 284(20): 13296-300. doi: 10.1074/jbc.C800241200

9. Fan W, Imamura T, Sonoda N, Sears DD, Patsouris D, Kim JJ, Olefsky JM. FOXO1 transrepresses peroxisome proliferator-activated receptor gamma transactivation, coordinating an insulin-induced feed-forward response in adipocytes. J Biol Chem. 2009 May; 284(18): 12188-97. doi: 10.1074/jbc.M808915200

10. Xu Y, Jin B, Sun L, Yang H, Cao X, Zhang G. The expression of FoxO1 in placenta and omental adipose tissue of gestational diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014 May; 122(5): 287-94. doi: 10.1055/s-0034-1371830

11. Sanchez AM. FoxO transcription factors and endurance training: a role for FoxO1 and FoxO3 in exercise-induced angiogenesis. J Physiol. 2015 Jan; 593(Pt 2): 363-64.

12. Slopack D, Roudier E, Liu ST, Nwadozi E, Birot O, Haas TL. Forkhead BoxO transcription factors restrain exercise-induced angiogenesis. J Physiol. 2014 Sep; 592(18): 4069-82. doi: 10.1113/jphysiol.2014.275867

13. 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 Jun; 584(2): 180-84. doi: 10.1016/j.gene.2016.02.033

14. Sun YP, Lu NC, Parmley WW, Hollenbeck CB. Effects of cholesterol diets on vascular function and atherogenesis in rabbits. Proc Soc Exp Biol Med. 2000 Jul; 224(3): 166-71. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22416.x

15. Eizadi M, Soory r, Ravasi A, Baesy K, Choobineh S. [Relationship between TCF7L2 Relative Expression in Pancreas Tissue with Changes in Insulin by High Intensity Interval Training (HIIT) in Type 2 Diabetes Rats]. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci. 2015; 24(12): 981-93. [Article in Persian]

16. Banitalebi E, Gharakhanlou R, Ghatreh-Samani K, Mohammad-Amoli M, Teimori H. [The effect of resistance training on plasma and skeletal muscles sphingosine-1-phosphate levels of male Wistar rat]. J Shahrekord Univ Med Sci. 2012; 14(1): 1-10. [Article in Persian]

17. Panahi S, Agha-Alinejad H, Gharakhanloo R, Fayazmilani R, Hedayati M, Safarzadeh A, et al. The Effect of 4 Weeks Resistance Training on Murf1 Gene Expression and Muscle Atrophy in Diabetic Wistar Rats. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2016; 38(2): 6-13.

18. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care. 2001 Mar; 24(3): 460-64. doi: 10.2337/diacare.24.3.460

19. Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, et al. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. Obesity (Silver Spring). 2007 Mar; 15(3): 640-45. doi: 10.1038/oby.2007.556

20. Sheu WH, 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 (Silver Spring). 2008 May; 16(5): 1033-38. doi: 10.1038/oby.2008.37

21. 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 Jan; 26(1): 24-29. doi: 10.2337/diacare.26.1.24

22. 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 Dec; 13(4): 857-63. doi: 10.4314/ahs.v13i4.1

23. Lopes WA, Leite N, da Silva LR, Brunelli DT, Gáspari AF, Radominski RB, et al. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. J Sports Sci. 2016 Oct; 34(20): 1902-12. doi: 10.1080/02640414.2016.1142107

24. Samjoo IA, Safdar A, Hamadeh MJ, Raha S, Tarnopolsky MA. The effect of endurance exercise on both skeletal muscle and systemic oxidative stress in previously sedentary obese men. Nutr Diabetes. 2013 Sep; 3(9): e88. doi: 10.1038/nutd.2013.30

25. Kitamura YI, Kitamura T, Kruse JP, Raum JC, Stein R, Gu W, Accili D. FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction. Cell Metab. 2005 Sep; 2(3): 153-63. doi: 10.1016/j.cmet.2005.08.004

26. Kitamura T, Nakae J, Kitamura Y, Kido Y, Biggs WH 3rd, Wright CV, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic beta cell growth. J Clin Invest. 2002 Dec; 110(12): 1839-47. doi: 10.1172/JCI16857

27. Nakae J, Cao Y, Hakuno F, Takemori H, Kawano Y, Sekioka R, et al. Novel repressor regulates insulin sensitivity through interaction with Foxo1. EMBO J. 2012 May; 31(10): 2275-95. doi: 10.1038/emboj.2012.97

28. Pang WJ, Yu TY, Bai L, Yang YJ, Yang GS. Tissue expression of porcine FoxO1 and its negative regulation during primary preadipocyte differentiation. Mol Biol Rep. 2009 Jan; 36(1): 165-76. doi: 10.1007/s11033-007-9163-6

29. Ito Y, Daitoku H, Fukamizu A. Foxo1 increases pro-inflammatory gene expression by inducing C/EBPbeta in TNF-alpha-treated adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2009 Jan; 378(2): 290-95. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.11.043

30. Su D, Coudriet GM, Hyun Kim D, Lu Y, Perdomo G, Qu S, et al. FoxO1 links insulin resistance to proinflammatory cytokine IL-1beta production in macrophages. Diabetes. 2009 Nov; 58(11): 2624-33. doi: 10.2337/db09-0232

www.SID.ir