



اثر تمرینات تناوبی شدید بر بیان FOXO1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق STZ

محمد کریمی: استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی قم، قم، ایران (*نویسنده مسئول) karimi.m@qut.ac.ir
مجتبی ایزدی: استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین تناوبی،
انسولین،
عملکرد پانکراس،
بیان ژن

زمینه و هدف: سنتز و ترشح انسولین از پانکراس و عملکرد انسولین در بافت‌های هدف از مهم‌ترین عوامل شیوع یا شدت دیابت نوع ۲ به شمار می‌روند. هدف اصلی مطالعه حاضر تعیین اثر تمرینات تناوبی شدید (HIIT) بر بیان FOXO1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع ۲ است.

روش کار: در مطالعه حاضر ۱۴ سر رت نر ویستار توسط رژیم غذایی پر چرب و تزریق درون صفاقی STZ دیابتی نوع ۲ شدند و به شیوه تصادفی به گروه‌های ورزش (n = ۷) و کنترل (n = ۷) تقسیم شدند. گروه ورزش یک دوره تمرینات ۶ هفته‌ای HIIT را به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب دویدن روی تردمیل اجرا نموده و گروه کنترل در این دوره تمرین نداشتند. بیان FOXO1 در بافت پانکراس، گلوکز ناشتا و انسولین سرم پس از اتمام تمرینات ورزشی در دو گروه اندازه‌گیری شد. از آزمون آماری تی مستقل در سطح معنی‌داری کمتر از ۵ درصد جهت مقایسه متغیرها بین گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: تمرینات HIIT به افزایش بیان نسبی FOXO1 در بافت پانکراس منجر شد ($p = 0/017$). در مقایسه با گروه کنترل، سطوح انسولین سرم توسط تمرینات HIIT افزایش یافت ($p = 0/007$). سطوح گلوکز ناشتا نیز در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ($p < 0/0001$).

نتیجه‌گیری: بر پایه یافته‌ها، بهبود انسولین سرم در گروه ورزش را شاید بتوان به افزایش بیان FOXO1 در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات HIIT نسبت داد. با این وجود، شناخت مکانیسم‌های عهده‌دار اثر ورزش بر سنتز و ترشح انسولین نیازمند مطالعات بیشتری است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Karimi M, Eizadi M. The effect of interval training on FOXO1 expression in pancreas tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. Razi J Med Sci. 2019;26(6):95-104.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.

The effect of interval training on FOXO1 expression in pancreas tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ

© **Mohammad Karimi**, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Science, Qom University of Technology, Qom, Iran (*Corresponding author) karimi.m@qut.ac.ir
Mojtaba Eizadi, Department of Exercise Physiology, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran

Abstract

Background: The synthesis and secretion of insulin from the pancreas and insulin function in target tissues are one of the most important causes of the prevalence or severity of type 2 diabetes. In present study, the aim is to determine the effect of high intensity interval training (HIIT) training on FOXO1 expression in pancreas tissue of type 2 diabetes rats (T2D).

Methods: T2D induced by high fat diet and intraperitoneal STZ injection in 14 male Wistar rats and randomly divided into test (n = 7) or control (n = 7) groups. The test subjects were completed 6 weeks HIIT (5 days/weekly) in the form of running on a treadmill and control remained with no exercise in this period. FOXO1 expression in pancreas tissue, fasting glucose and serum insulin were determined after training program of 2 groups. Independent t-test was used at a significant level of less than 5% for comparing variables between groups.

Results: HIIT resulted in significant increase in FOXO1 relative expression in pancreas tissue (p= 0.017). Compared to control group, fasting insulin decreased by HIIT (p= 0.007). Fasting glucose was also decreased in exercise than control group (p<0.0001).

Conclusion: Based on this data, improve serum insulin in test rats could be attributed to increased FOXO1 expression in pancreas tissue by HIIT. However, more studies are needed to clarify the mechanisms underling the effects of exercise on the synthesis and secretion of insulin.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Interval training,
Insulin,
Pancreas function,
Gene expression

Received: 27/04/2019

Accepted: 03/08/2019

Cite this article as:

Karimi M, Eizadi M. The effect of interval training on FOXO1 expression in pancreas tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. Razi J Med Sci. 2019;26(6):95-104.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.



افزایش سطوح گلوکز خون و هایپرگلیسمی در بیماران دیابتی است (۹). در این میان، جدا از GLP-1 و MTIN1B که ژن‌های مستعد دیابت نوع ۲ معرفی شده‌اند و اختلال در بیان و سطوح پروتئین آن‌ها میل به دیابت نوع ۲ را تشدید می‌کند (۱۱، ۱۰) برخی فاکتورهای رونویسی دیگر نظیر PDX-1، NeuroD1 و همچنین MafA و FOXO1 از مهم‌ترین هستند (۱۲). برخی از این فاکتورهای رونویسی نظیر FOXO1 در پاسخ به استرس اکسیداتیو وابسته به هایپرگلیسمی سهم عمده‌ای را در ناتوانی سلول‌های بتا و بروز دیابت نوع ۲ رقم می‌زنند. فاکتورهای رونویسی خانواده FoxO نقش مهمی را در تمایز، تکثیر و متابولیسم سلولی بازی می‌کند. به دلیل نقش حیاتی آن در فرآیندهای سلولی، مکانیسم‌های پیچیده‌ای جهت تنظیم رونویسی FoxO وجود دارند (۱۳). بطوریکه FOXO1 سلول‌های بتای پانکراس را به‌واسطه افزایش فعالیت یا افزایش بیان برخی فاکتورهای ژنتیکی دیگر نظیر MafA و NeuroD1 در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی محافظت می‌کند (۱۴). از طرفی، هایپرگلیسمی نیز به نوبه خود به کاهش بیان هر دو FOXO1 و MafA در سلول‌های بتا منجر می‌شود. به عبارتی، قرارگیری طولانی مدت سلول‌های بتا در معرض سطوح بالای گلوکز به تخریب عملکرد این سلول‌ها منجر می‌شود که در پاسخ به افزایش ظرفیت گلیکولیتیکی سلول‌های بتا در یک دوره طولانی مدت می‌باشد (۱۴).

بر پایه این شواهد، این فرضیه مطرح می‌شود که افزایش سطوح پروتئین یا بیان FOXO1 در بافت پانکراس با بهبود مسیرهای سیگنالینگ منتهی به سنتز و ترشح انسولین از سلول‌های بتا همراه است. از این رو، ایجاد راهکارهای مناسب جهت بهبود مسیرهای منتهی به افزایش سنتز و ترشح انسولین از پانکراس در کانون توجه محققان قرار دارد و مطالعات متعددی با هدف اثربخشی تمرینات ورزشی انجام گرفته است. در این زمینه، اگرچه مطالعه‌ای که اثر مستقیم تمرینات ورزشی بر بیان FOXO1 در بافت پانکراس جمعیت‌های

مطالعات اولیه علل بروز دیابت نوع ۲ را عدم عملکرد مناسب انسولین در سطوح بافت‌های هدف گزارش نموده‌اند و اختلال در عملکرد سلول‌های بتا را در رتبه دوم قرار داده‌اند (۱). به عبارتی، دیابت نوع ۲ ریشه در مقاومت انسولین در بافت‌های هدف به‌ویژه بافت چربی و عضلانی دارند (۱). با این وجود، یافته‌های مطالعات جدیدتر به این فرضیه نزدیک شدند که مقاومت انسولین تنها عامل بروز دیابت نوع ۲ نیست بلکه نقص عملکرد سلول‌های بتا نیز در گسترش و افزایش شدت دیابت نوع ۲ دخیل است (۲). در این زمینه، برخی مطالعات آسیایی اختلال عملکرد سلول‌های بتا را عامل اولیه پاتوژنز دیابت نوع ۲ گزارش نموده‌اند (۳، ۴). همچنین گزارش شده است که عملکرد سلول‌های بتا در دیابت نوع ۲، به میزان ۵۰ تا ۶۰ درصد نسبت به شرایط نرمال کاهش می‌یابد و شروع کاهش عملکرد این سلول‌ها حدوداً به ۱۰ تا ۱۲ سال قبل از ظهور هایپرگلیسمی برمی‌گردد (۵). برخی محققان نقش گیرنده‌های انسولین در تنظیم عملکرد سلول‌های بتا (۶) و توده سلول‌های بتا (۷) را از عوامل کاهش ترشح انسولین در این بیماران گزارش نموده‌اند.

سطوح گلوکز یا میزان گلوکز ورودی به این سلول‌ها توسط ناقل‌های GLUT1 و GLUT2 مؤثرترین محرک فیزیولوژیکی ترشح انسولین معرفی شده است (۸). با این وجود، حضور گلوکز به تنهایی سنتز و ترشح انسولین از پانکراس را رقم نمی‌زند بلکه برخی فاکتورهای رونویسی نیز در همکاری با گلوکز، فرایندهای رونویسی و سنتز پروتئین انسولین را متأثر می‌کنند. این فرضیه به‌ویژه زمانی استوار شد که محققان به نقش برخی عوامل رونویسی و اختلال در سطوح پروتئین یا بیان آن‌ها بر فرایندهای رونویسی ژن انسولین، سنتز و رهایی انسولین از سلول‌های بتا اشاره نمودند. بطوریکه برخی از آن‌ها به‌واسطه مرگ سلولی و کاهش در تعداد و توده سلول‌های بتا، مراحل رونویسی انسولین را دستخوش تغییر می‌کنند؛ که پیامد آن در کنار عدم عملکرد نامناسب انسولین در بافت‌های هدف،

گروه‌های ۷ تایی ورزش (۶ هفته تمرین HIIT) و کنترل (بدون تمرین) قرار گرفتند. رت‌ها در اطاقی به ابعاد ۵ در ۱۰ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (22 ± 3) سانتی‌گراد) و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگهداری شدند. تعداد سه رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی‌گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به‌گونه‌ای نگهداری شد که آزادانه به آب و غذای پرچرب دسترسی داشته باشند. در سرتاسر دوره تحقیق، رت‌ها توسط یک نفر جابجا می‌گردید. همه رت‌ها به مدت ۲ هفته با شرایط زندگی در حیوان‌خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند.

القای دیابت نوع ۲: برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پرچرب برای مدت ۶ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با $\text{pH}=4/5$ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد رت‌های صحرایی که از شرکت خوراک پارس دام خریداری گردید ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد. لازم به ذکر است که استفاده از رژیم غذایی پرچرب برای هر دو گروه تا پایان مطالعه ادامه داشت (۲۰). یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۷).

پروتکل تمرینی: این گروه عبارتند از ۷ سر رت نر و یستار ۱۰ هفته‌ای که از طریق رژیم غذایی پرچرب چاق شده و تحت اثر تزریق درون صفاقی STZ دیابتی نوع ۲ شده‌اند و از هفته هیجدهم در یک دوره تمرینات تناوبی به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای ۴۰ ثانیه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بین هر تکرار شرکت کردند. اجرای تمرینات تناوبی صبح‌ها بین ساعت‌های ۸ تا ۹ صبح انجام می‌گرفت. همه رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند (۲۱). برنامه تمرینی در جدول ۱ شرح داده شده است. خون‌گیری و نمونه‌گیری بافتی: ۴۸ ساعت پس از

دیابتی انجام نگرفته است، اما بیان آن در پاسخ به متدهای تمرینی در دیگر بافت‌های بدن اندازه‌گیری شده است. بطوریکه در مطالعه الماسی و همکاران (۲۰۱۸)، ۱۲ هفته تمرین تناوبی به تعداد ۳ جلسه در هفته به کاهش معنی‌دار بیان FOXO1 در بافت چربی زیرپوستی، گلوکز ناشتا و انسولین سرم در رت‌های دیابتی نوع ۲ منجر شد (۱۵). در مطالعه آزاد و همکاران (۲۰۱۶) نیز ۹ هفته تمرین برون‌گرا در قالب دویدن روی تردمیل با شیب منفی به کاهش معنی‌دار بیان FOXO1 در عضله پهن خارجی رت‌های آزمایشگاهی منجر شد (۱۶). برخی مطالعات نیز پاسخ دیگر مؤلفه‌های ژنتیکی در بافت پانکراس را به متدهای تمرینی مختلف گزارش نموده‌اند. برای مثال، در یک مطالعه اخیر، اجرای تمرینات مقاومتی با کاهش بیان TCF7L2 در بافت پانکراس همراه با افزایش سطوح انسولین سرم در رت‌های دیابتی نوع ۲ منجر شد (۱۷). از طرفی، کاهش بیان MTNR1B در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات مقاومتی در رت‌های دیابتی نوع ۲ گزارش شده است (۱۸). لازم به ذکر است که افزایش بیان TCF7L2 و MTNR1B در سلول‌های بتای پانکراس با کاهش سنتز و ترشح انسولین همراه است (۱۷، ۱۸). همچنین فرج تبار و همکاران (۲۰۱۸) افزایش معنی‌دار بیان Mafa در بافت پانکراس رت‌های دیابتی را متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی گزارش نموده‌اند (۱۹). با توجه به نقش مؤثر FOXO1 در سنتز انسولین و عدم مطالعه در خصوص پاسخ آن به متدهای تمرینی مختلف، در مطالعه حاضر اثر یک دوره تمرینات HIIT بر بیان FOXO1 در بافت پانکراس همچنین سطوح انسولین و گلوکز ناشتا در رت‌های دیابتی نوع ۲ اندازه‌گیری می‌شود.

روش کار

جامعه آماری این مطالعه تجربی-کاربردی را کلیه رت‌های نر و یستار حیوان‌خانه انستیتو پاستور ایران تشکیل می‌دهند که از بین آن‌ها ۱۴ سر رت ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی 20 ± 220 گرم به شیوه تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. در ادامه، پس از القای دیابت نوع ۲، رت‌های دیابتی شده با ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابهی به شیوه تصادفی در

جدول ۱- الگوی اجرای تمرینات تناوبی به تفکیک هفته و سرعت دویدن در مرحله تمرین و استراحت فعال در گروه ورزش

هفته	مرحله ورزش سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	مرحله استراحت سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	شیب تردمیل
اول	۲۵	۱۰	۵
دوم	۲۵	۱۰	۱۰
سوم	۲۸	۱۰	۱۰
چهارم	۳۲	۱۰	۱۰
پنجم	۳۵	۱۰	۱۰
ششم	۳۵	۱۰	۱۰

* زمان دویدن در مرحله ورزش ۴۰ ثانیه و در مرحله استراحت فعال ۲ دقیقه است.

جدول ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

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: GTTGCCTGCGTTCGTTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

FOX mRNA توسط RT-Real time PCR به وسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. از RNA PolymraseII به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده‌اند. آنالیز آماری: کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. آنالیز داده با استفاده از آزمون تی مستقل انجام گرفت. برای تعیین تغییرات درون گروهی وزن بدن در دو گروه از آزمون آماری تی همبسته استفاده گردید. تغییرات کمتر از ۵ درصد معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تغییرات وزن بدن در هر دو گروه در شرایط قبل و پس از مداخله ورزشی در جدول ۳ خلاصه شده‌اند. یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که در شرایط قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین دو گروه وجود ندارد ($p = ۰/۴۳۵$) وجود ندارد. تغییرات درون گروهی وزن بدن در هر دو گروه توسط آزمون تی همبسته نشان داد که سطوح وزن بدن در

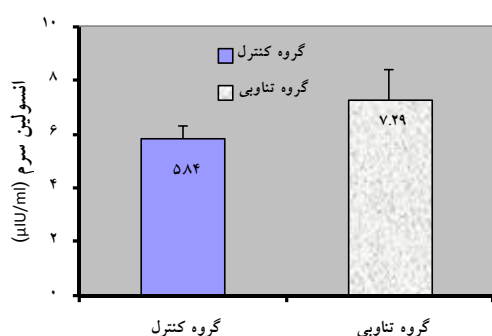
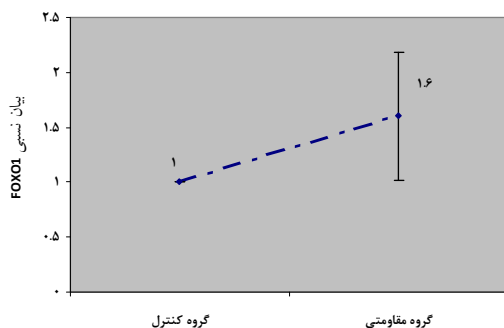
آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه به واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند و نمونه خون به‌طور مستقیم از قبل حیوان گرفته شد. در ادامه بافت پانکراس رت‌ها نمونه‌برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™ (RNA Stabilization reagent 50mL) با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک در انستیتو پاستور تهران، ایران غوطه‌ور گردید. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی 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 میلی‌گرم بر دسی لیتر بود. انسولین سرم به روش الایزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Diagnostic insulin Demeditec) (ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ بود. استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت (۲۲). تعیین

جدول ۳- وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و پس از مداخله های تمرینی در گروه های مورد مطالعه

گروه	قبل از مداخله	پس از مداخله	Sig (درون گروهی)
کنترل	۲۸۰ ± ۷	۲۷۵ ± ۱۱	۰/۶۱۲
تناوبی	۲۸۲ ± ۱۰	۳۵۲ ± ۲	۰/۰۰۰
Sig (بین گروهی)	۰/۴۳۵	۰/۰۱۱	-----

جدول ۴- سطوح گلوکز و انسولین متعاقب مداخله تمرینی در دو گروه ورزش و کنترل دیابتی شده

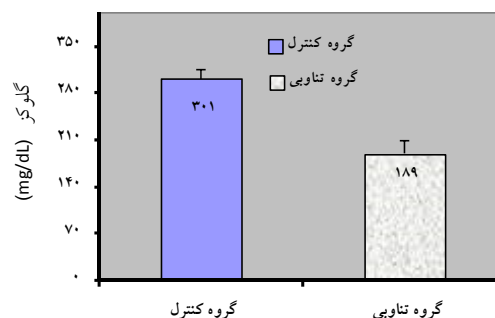
متغیر	گروه کنترل	گروه ورزش	سطح معنی داری
گلوکز (mg/dl)	۳۰۱ ± ۱۴	۱۸۹ ± ۲۰	< ۰/۰۰۰۱
انسولین سرم (μIU/ml)	۵/۸۴ ± ۰/۴۸	۷/۲۹ ± ۱/۰۹	۰/۰۰۷

**نمودار ۲-** الگوی تغییرات انسولین سرم در گروه های مورد مطالعه**نمودار ۳-** الگوی تغییرات بیان نسبی FOXO1 در گروه های مورد مطالعه

پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در هر دو گروه تناوبی و کنترل به میزان معنی داری افزایش یافته است. از طرفی، مقایسه وزن در پایان مطالعه آشکار نمود که وزن رت ها در گروه تناوبی به میزان معنی داری پایین تر از گروه کنترل است (جدول ۳).

یافته های حاصل از آزمون آماری همچنین نشان داد که سطوح گلوکز ناشتا در گروه ورزش در پاسخ به ۶ هفته تمرین HIIT نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند به میزان معنی داری کاهش یافته است ($p < 0/001$ ، جدول ۴، نمودار ۱). از طرفی، ۶ هفته تمرین HIIT همچنین با افزایش معنی دار سطوح سرمی انسولین در مقایسه با گروه کنترل همراه بود ($p = 0/007$ ، جدول ۴، نمودار ۲).

از طرفی، نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر افزایش معنی دار بیان FOXO1 در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات HIIT است ($p = 0/017$). به عبارتی، تمرین HIIT به افزایش معنی دار بیان نسبی FOXO1 در بافت پانکراس گروه HIIT نسبت به گروه کنترل منجر شد (نمودار ۳).

**نمودار ۱-** الگوی تغییرات گلوکز ناشتا در گروه های مورد مطالعه

بحث و نتیجه گیری

افزایش سطوح انسولین سرم همراه با کاهش سطوح گلوکز ناشتا از یافته های مطالعه حاضر است. از طرفی، بیان FOXO1 در بافت پانکراس رت های دیابتی در پاسخ به تمرینات HIIT نسبت به گروه کنترل نیز به میزان معنی داری افزایش یافت. به عبارتی، ۶ هفته تمرین HIIT به تعداد ۵ جلسه در هفته با افزایش سطوح انسولین سرم و بهبود قابل توجه گلوکز ناشتا همراه با افزایش بیان نسبی FOXO1 نسبت به گروه کنترل منجر شد. پاسخ سطوح انسولین و گلوکز به

۱۰۰

می‌کند. انتقال هسته‌ای FOXO1 همراه با خروج هسته‌ای PDX-1، تکثیر سلول‌های بتا را مهار می‌کند (۳۳). بر خلاف اثر مهارکنندگی روی تکثیر سلول‌های بتا، به نظر می‌رسد که FOXO1 دارای اثر محافظتی روی سلول‌های بتا در مقابل آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو می‌باشد. تصور می‌شود FOXO1 سلول‌های بتا را در مقابل آسیب‌های استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی محافظت می‌کند (۳۴،۳۵). تغییر در بیان آن در بافت‌های کبدی و سلول‌های پانکراس نقش مهمی را در سطوح گلوکز بازی می‌کند (۳۶). با این وجود، اطلاعات کمی در خصوص نقش آن در سلول‌های پیش ساز پانکراس به عنوان تعیین‌کننده‌های عملکرد بتا در دسترس است. با این وجود، مشخص شده است که FOXO1 مکانیسم جبرانی سلول‌های بتا جهت سنتز و ترشح انسولین را به واسطه سه مکانیسم مجزا شامل افزایش توده سلول‌های بتا، افزایش حساسیت سلول‌های بتا به گلوکز و افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی سلول‌های بتا متأثر می‌کند. این فرآیند توجیهی است برای افزایش ترشح انسولین و همچنین افزایش حساسیت سلول‌ها به حضور گلوکز در حضور چاقی و دیابت نوع ۲ یا رژیم غذایی پرکالری (۳۷). از طرفی، سطوح هر دو FOXO1 و MafA در سلول‌های بتای موش‌های دیابتی کاهش می‌یابد (۱۴).

بر پایه شواهد حاصل از مطالعات آزمایشگاهی در خصوص نقش FOXO1 در عملکرد سلول‌های بتا و سنتز یا ترشح انسولین و یافته‌های مطالعه حاضر این‌گونه نتیجه‌گیری می‌شود که افزایش بیان FOXO1 در پاسخ به تمرینات ورزشی با افزایش سنتز و ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس همراه است. در این زمینه، برخی مطالعات دیگر از اثرات سودمند فعالیت ورزشی بر بیان سایر ژن‌های مؤثر در سنتز و ترشح انسولین حمایت نموده‌اند. برای مثال، در مطالعه توسط رشیدی و همکاران (۲۰۱۶) که با هدف اثر تمرینات هوازی بر بیان ژن MTNR1B در بافت پانکراس رت‌های دیابتی انجام شد، ۱۲ هفته تمرین هوازی به کاهش بیان MTNR1B در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع ۲ همراه با کاهش گلوکز ناشتا و افزایش انسولین سرم منجر شد (۱۱). در مطالعه ایزدی و همکاران (۲۰۱۶) نیز که با هدف تعیین اثر ۱۲ هفته

متمدهای تمرینی مختلف توسط برخی مطالعات دیگر نیز گزارش شده است. بطوریکه همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعه کادوگلو و همکاران (۲۰۰۷)، ۶ ماه تمرین هوازی در غیاب کاهش وزن بدن به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا همراه بهبود مقاومت انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر شد (۲۳). در مطالعه بای و همکاران (۲۰۱۳) نیز ۸ هفته تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار گلوکز خون در افراد چاق و دارای اضافه وزن منجر شد، محققان بهبود گلوکز را به کاهش وزن نسبت داده‌اند (۲۴). جورج و همکاران نیز کاهش معنی‌دار گلوکز و ریسک فاکتورهای قلبی عروق در بیماران دیابتی نوع ۲ را متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت‌های مختلف گزارش نموده‌اند (۲۵). بر خلاف شواهد مذکور، لیگتندبرگ و همکاران، عدم تغییر گلوکز خون و حساسیت انسولین را متعاقب ۶ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه در بیماران دیابتی نوع ۲ گزارش نموده‌اند (۲۶). اگرچه تشخیص اثر دقیق پروتکل ورزشی روی این متغیرها در مدل‌های حیوانی تا اندازه‌ای دشوار به نظر می‌رسد. در یک مطالعه، بهبود در ظرفیت ترشح انسولین از جزایر پانکراس ایزوله شده، متعاقب ۸ هفته تمرین شنا گزارش شد (۲۷) که با کاهش سطوح گلوکز خون در رت‌های دیابتی نوع یک همراه بود (۲۸). فلوکی و همکاران نیز گزارش نموده‌اند که ۴ جلسه تمرین مقاومتی به افزایش ترشح انسولین از جزایر پانکراس منجر می‌شود (۲۹).

با استناد به نقش مؤثر FOXO1 در فرایند سنتز انسولین و بر پایه شواهد از مطالعه حاضر، افزایش سطوح انسولین سرم را شاید بتوان به افزایش بیان FOXO1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی مورد مطالعه در پاسخ به تمرینات HIIT نسبت داد. لازم به ذکر است که کاهش بیان FOXO1 در سلول‌های پانکراس در دو مدل از موش‌ها که یکی به واسطه اختلال عملکرد سلول‌های بتا (۳۰) و دیگری به واسطه ایجاد مقاومت انسولین (۳۱) دیابتی نوع ۲ شده‌اند گزارش شده است. لازم به ذکر است که در پانکراس بالغ، FOXO1 منحصراً در سلول‌های بتا بیان می‌شود (۳۲). FOXO1 تکثیر و تمایز سلول‌های بتای پانکراس را از طریق دو مکانیسم تنظیم رونویسی ژن PDX-1 و انتقال هسته‌ای تنظیم

مداخله‌ای نظیر تمرینات ورزشی است. از این رو، عدم اندازه‌گیری مؤلفه‌های مذکور از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشد.

می‌توان نتیجه گرفت تمرینات HIIT نسبتاً طولانی مدت به افزایش سطوح انسولین سرم همراه با کاهش گلوکز در رت‌های دیابتی نوع ۲ چاق منجر می‌شود. بر پایه شواهد حاصل از مطالعات ژنتیکی، افزایش انسولین سرم در رت‌های مورد مطالعه می‌تواند به نوعی به افزایش بیان FoxO1 در بافت پانکراس نسبت داد. چراکه مطالعات کلینیکی از نقش مؤثر FoxO1 در فرآیند رونویسی و سنتز انسولین در سلول‌های بتای پانکراس حمایت نموده‌اند. علیرغم شواهد مذکور، شناخت و مکانیسم‌های عهده‌دار فرآیند سنتز و ترشح انسولین نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از همکاری کارکنان انستیتو پاستور و آزمایشگاه بیمارستان آتیه به جهت انجام آزمایش‌های ژنتیکی و الیزا تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. Differences in insulin sensitivity, pancreatic beta cell function and circulating adiponectin across glucose tolerance status in Thai obese and non-obese women. *Endocrine*; 2008. 33(1):84-9.
2. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Hirning CR, Connelly PW, Sermer M, et al. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia*; 2005. 48(5):993-1001.
3. Kim DJ, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of Korean type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*; 2001. 50(5):590-3.
4. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabet Care*; 1997. 20(10):1562-8.
5. Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year followup of the Belfast Diet Study. *Diabet Med*;

تمرین مقاومتی بر بیان TCF7L2 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت یافته آشکار نمود که مداخله تمرینی به کاهش بیان TCF7L2 همراه با افزایش سطوح انسولین و گلوکز ناشتا منجر می‌شود (۱۷).

از طرفی، علیرغم وجود مطالعه در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان FOXO1 در بافت پانکراس، برخی مطالعات پاسخ‌پذیری بیان این ژن را در سایر بافت‌های بدن نظیر عضلات اسکلتی یا بافت چربی به تمرینات ورزشی را گزارش نموده‌اند. برای مثال، در مطالعه آزاد و همکاران که با هدف تعیین پاسخ آنی و سازگاری بیان FOXO1 در عضله پهن خارجی به یک دوره تمرینات ورزشی در رت‌ها انجام گرفت یافته‌ها آشکار نمود که هر دو تمرین آنی و تمرینات طولانی مدت (۹ هفته) برون‌گرا در قالب دویدن روی تردمیل با شیب منفی به تغییر معنی‌دار در بیان 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 (۱۶). اسلوپاک و همکاران نیز اثر ورزش استقامتی را روی بیان ژن و پروتئین FoxO1 در عضله پهن خارجی موش‌های ۹ هفته‌ای اندازه‌گیری کردند. بطوریکه آن‌ها اثر تمرینات آنی را روی بیان FoxO1 در موش‌های ۹ هفته‌ای اندازه‌گیری نمودند. هر جلسه تمرین ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه طول کشید. یافته‌ها نشان داد که یک جلسه تمرین بیان FoxO1 را بلافاصله و ۲ ساعت ریکواری به میزان معنی‌داری افزایش می‌دهد. سطوح پروتئین FoxO1 هم تنها ۲ ساعت پس از آزمون به میزان معنی‌داری افزایش یافت (۳۸). در پایان به این نکته اشاره می‌شود که اگرچه تغییر در بیان یا سطوح پروتئین FoxO1 در سلول‌های بتا از نقش نسبتاً تعیین‌کننده‌ای در سنتز انسولین در سلول‌های پانکراس و رهایی آن به گردش خون دارد اما رونویسی و سنتز انسولین در پانکراس به مؤلفه‌های هورمونی و ژنتیکی دیگر که البته در طول مطالعه به آن‌ها اشاره شد نیز وابسته است و نتیجه‌گیری جامع در این زمینه مستلزم اندازه‌گیری پاسخ مؤلفه‌های مذکور در کنار FoxO1 به محرک‌های

- 1998 Apr. 15(4):290-6.
6. Da Silva Xavier G, Qian Q, Cullen PJ, Rutter GA. Distinct roles for insulin and insulin-like growth factor-1 receptors in pancreatic beta-cell glucose sensing revealed by RNA silencing. *Biochem J*; 2004. 377(Pt 1): 149-158.
 7. Ogino J, Sakurai K, Yoshiwara K, Suzuki Y, Ishizuka N, Seki N, et al. Insulin resistance and increased pancreatic beta-cell proliferation in mice expressing a mutant insulin receptor (P1195L). *J Endocrinol*; 2006. 190(3): 739-747.
 8. MacDonald MJ, Fahien LA, Brown LJ, Hasan NM, Buss JD, Kendrick MA. Perspective: emerging evidence for signaling roles of mitochondrial anaplerotic products in insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 2005 Jan. 288(1): 1-15.
 9. 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 PPAR γ Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study. *Diabetologia*; 2010 Apr. 53(4):679-89.
 10. Ramazani Rad M, Hajirasouli M, Eizadi M. The Effect of 12 weeks of aerobic training on glp-1 receptor expression in pancreatic tissue and glycemic control in type 2 diabetic rats. *Qom Uni Med Sci J*; 2017. 11(6):36-45.
 11. Rashidi M, Soori R, Choobineh S, Ravasi AA, Baesi K. The Effect of an Aerobic Exercise on MTNR1B Gene Expression, Insulin and Glucose Levels in Pancreas of Induced Diabetic Rat with Streptozotocin-Nicotinamide. *J Know Health*; 2016. 11(3): 40-48.
 12. Poitout V, Olson LK, Robertson RP. Chronic exposure of betaTC-6 cells to supraphysiologic concentrations of glucose decreases binding of the RIPE3b1 insulin gene transcription activator. *J Clin Invest*; 1996 Feb 15. 97(4):1041-6.
 13. Accili D, Arden KC. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell*; 2004 May 14. 117(4):421-6.
 14. 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.
 15. Almasi A, Behboudi tabrizi L, Izadi M. Investigation effect of 12-week High-Intensity Interval Training FOXO1 Gene Expression of Subcutaneous Adipose Tissue and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. *J Neyshabur Uni Med Sci*; 2018. 6(2):12-20.
 16. 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 15. 584(2):180-4.
 17. Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The Effect of Three Months of Resistance Training on TCF7L2 Expression in Pancreas Tissues of Type 2 Diabetic Rats. *Avicenna J Med Biochem*; 2016 June. 4(1):e34014.
 18. Soori R, Rashidi M, Choobineh S, Ravasi AA, Baesi K, Rashidy-Pour A. Effects of 12 weeks resistant training on MTNR1B gene expression in the pancreas and glucose and insulin levels in type 2 diabetic rats. *Koomesh*; 2017. 19(1):46-55.
 19. Farajtabar Behrestaq S, Shakeri N, Ghazalian F, Nikbakht H. The Effect of 12 Weeks Aerobic Training on the Mafa Gene Expression of Pancreas in the Male Wistar Rats Type 2 Diabetes. *IJDO*; 2018. 10(2):73-79.
 20. Sun YP, Lu NC, Parmley WW, Hollenbeck CB. Effect of cholesterol diets on vascular function and Atherogenesis in rabbits. *Proc Soc Exp Bio Med*; 2000. 224(3): 166-71.
 21. Kalhor H, Peeri M, Matin Homae H, Izadi M. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HITT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats. *Iran JDiabet Obes*; 2018. 10(1): 42-9.
 22. 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):640-5.
 23. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*; 2007 Dec. 14(6):837-43.
 24. Bai Y, Zhang J, Jiang S, Sun J, Zheng C, Wang K, et al. Effects of the body fat mass and blood sugar and plasma resistin to slim exercise prescription for overweight and obesity students. *Wei Sheng Yan Jiu*; 2013 Jul. 42(4):538-42, 549.
 25. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*; 2011 Sep. 60(9):1244-52.
 26. 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 (Lond)*; 1997 Aug. 93(2):127-35.
 27. Oliveira CAM, Paiva MF, Mota CAS, Ribeiro C, Leme JACA, Luciano E, et al. Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats. *Islets*; 2010 Jul-Aug. 2(4):240-6.
 28. Huang HH, Farmer K, Windscheffel J, Yost K, Power M, Wright DE, et al. Exercise increases insulin content and basal secretion in pancreatic islets in type 1 diabetic mice. *Exp Diabetes Res*; 2011.

2011:481427.

29. Fluckey JD, Kraemer WJ, Farrell PA. Pancreatic islet insulin secretion is increased after resistance exercise in rats. *J Appl Physiol*; 1995 Oct. 79(4):1100-5.

30. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*; 1998. 391(6670): 900–904.

31. Okamoto H, Nakae J, Kitamura T, Park BC, Dragatsis I, Accili D. Transgenic rescue of insulin receptor-deficient mice. *J Clin Invest*; 2004 Jul. 114(2):214-23.

32. Buteau J, Accili D. Regulation of pancreatic b-cell function by the forkhead protein FoxO1. *Diabet Obes Metabol*; 2007. 9 (Suppl. 2):140–146.

33. Kitamura T, Nakae J, Kitamura Y, Kido Y, Biggs WH, 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.

34. Buteau J, Shlien A, Foisy S, Accili D. Metabolic diapause in pancreatic beta-cells expressing a gain-of-function mutant of the forkhead protein Foxo1. *J Biol Chem*; 2007 Jan 5. 282(1):287-93.

35. Toussaint O, Royer V, Salmon M, Remacle J. Stress-induced premature senescence and tissue ageing. *Biochem Pharmacol*; 2002 Sep. 64(5-6):1007-9.

36. Chen Z, Meng C, Liu J, Zhang J, Kou Y, Zhang L, Wang Z. Effects of gastric bypass on FoxO1 expression in the liver and pancreas of diabetic rats. *Endocr Res*; 2016. 41(1):57-63.

37. Zhang T, Kim DH, Xiao X, Lee S, Gong Z, Muzumdar R, et al. FoxO1 Plays an Important Role in Regulating β -Cell Compensation for Insulin Resistance in Male Mice. *Endocrinology*; 2016 Mar. 157(3):1055-70.

38. Slopock D, Roudier E, Liu ST, Nwadozi E, Birot O, Haas TL. Forkhead BoxO transcription factors restrain exercise-induced angiogenesis. *J Physiol*; 2014 Sep 15. 592(18):4069-82.