



تأثیر تمرین تنابی شدید بر بیان ژن FGF-21 در عضله تاکننده دراز انگشت پا (FHL) و سطح سرمی TNF- α در موش‌های صحرایی دیابتی

ID: محمدایوب شیرزادی؛ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)

std_ayoubshirzadi@khu.ac.ir

ندا خالدی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین تنابی شدید،
دیابت،

FGF-21

بیان ژن

مايوکاین،

TNF- α

تاریخ دریافت:
۱۳۹۹/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ:
۱۴۰۰/۰۳/۰۲

زمینه و هدف: دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیک شایع و گسترده در دنیا است. نامتعادل بودن الگوی متابولیکی، مقاومت به انسولین و افزایش سطح شاخص‌های التهابی در بیماران دیابتی بیان شده است. افزایش مایوکاین‌ها به دلیل تمرینات ورزشی می‌تواند در تنظیم فرآیندهای متابولیکی و التهابی موثر باشدند. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین تنابی شدید بر بیان ژن فاکتور رشدی فیبروبلاست ۲۱ (Fibroblast growth factor21) در عضله تاکننده دراز انگشت پا (Flexor Hallucis Longus- FHL) و مقدار سرمی TNF- α در موش‌های صحرایی دیابتی بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۸ موش نر صحرایی نوع ویستار به طور تصادفی به ۴ گروه دیابت، تمرین، دیابت+تمرين و کنترل تقسیم شدند. پروتکل، تمرین بر روی نوارگردان با سرعت و شبیب پیش رونده در طی ۶ هفته بود. در پایان هفته‌ی ششم پس از استخراج نمونه، بیان ژن FGF-21 با روش Real time PCR اندازه‌گیری شد. تجزیه تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در سطح معناداری ($p < 0.05$) انجام شد.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که ۶ هفته تمرین تنابی شدید بر بیان ژن FGF-21 عضله FHL موش‌های دیابتی تأثیر معناداری ندارد ($p = 0.95$). درحالی که کاهش التهاب و عوامل التهابی نظیر TNF- α در اثر تمرین تنابی شدید را نشان داده شد ($p = 0.000$).

نتیجه‌گیری: تمرین تنابی شدید موجب کاهش التهاب و مانع تحلیل عضله می‌شود. می‌توان از تمرین تنابی به عنوان یک رویکرد درمانی برای مدیریت دیابت استفاده کرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه خوارزمی

شیوه استناد به این مقاله:

Shirzadi MA, Khaledi N. The effect high-intensity interval training on FGF-21 expression in flexor hallucis longus muscle and serum TNF- α levels in diabetic rats. Razi J Med Sci. 2021;28(3):9-18.

* منتشر این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

The effect high-intensity interval training on FGF-21 expression in flexor hallucis longus muscle and serum TNF- α levels in diabetic rats

✉ Mohammad Ayoub Shirzadi: MA, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran (*Corresponding author) std_ayoubshirzadi@khu.ac.ir

Neda Khaledi: Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Type 2 diabetes is one of the metabolic diseases that is associated with partial or absolute insulin deficiency, high blood glucose and disorders of carbohydrate, fat and protein metabolism. This condition is characterized by a persistent rise in blood sugar and can be caused by a disorder in the secretion or action of insulin, or both. Metabolic pattern imbalance, insulin resistance, and increased levels of inflammatory markers have been reported in diabetic patients. The effects of diabetes threaten the lives of millions of people around the world every year. A healthy lifestyle, proper nutrition and regular exercise are the most important factors in preventing or reducing the effects of diabetes. main imperfection in the pathology of type 2 diabetes include insulin resistance in muscle and liver.

Skeletal muscle is considered to be the largest organ in the body in non-obese individuals, and as an active endocrine organ it releases myokines. Myokines have systemic effects on the liver, adipose tissue, brain and immune system. They can be effective in regulating metabolic and inflammatory processes. Fibroblast growth factor-21 is known as a member of the family of fibroblast growth factors and has recently been introduced as a factor in regulating the metabolic process.

Because diabetes medications have many limitations, including high cost, and side effects, many strategies have been proposed to control insulin and reduce insulin resistance in diabetes. Regular exercise and following a healthy diet is a good strategy to treat and reduce costs in many metabolic disorders, including type 2 diabetes and obesity. High-Intensity Interval Training has recently been considered as a suitable training option, not only among athletes but also among those who are limited in time. Exercise reduces inflammation and reduces cell death caused by diabetes in the body's cells by activating intracellular and extracellular pathways. Increased myokines due to exercise can be effective in regulating metabolic and inflammatory processes. The aim of this study was to investigate the effect of 6 weeks of High-Intensity Interval Training on FGF21 Expression in Flexor Hallucis Longus muscle tand serum TNF- α Levels of diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 48 Wistar male rats weighing 150 ± 10 g were randomly divided into 4 groups of Diabetes ($n = 10$), Control ($n = 10$), Diabetes +Training ($n = 12$) and Training ($n = 12$). All animals were kept in separate cages under the similar conditions. In this study, For induction of experimental diabetes Wistar rats received streptozotocin as a single dose of 50 mg / kg body weight by intraperitoneal injection. The training program consisted of 10 sets of 1 minute running (2 minutes rest between each set) on a treadmill with gradually increasing speed and incline, for 6 weeks and 3 training sessions per week. Running speed

Keywords

High Intensity Interval Training, diabetes, FGF-21, expression gene, myokines, TNF- α

Received: 01/03/2021

Published: 23/05/2021

gradually increased from 18 to 31 m / min over 6 weeks and the treadmill slope increased from 2 to 10 ° (50 to 110% VO_{2max}). At the end of the sixth week, after FHL muscle tissue sampling, FGF-21 gene expression was measured by Real time PCR and serum TNF- α level was measured by ELISA using Diaclone kits from France. In the inferential statistics section, Shapiro-Wilk test was used to the normality of data. equality of variances with Levene test was also measured. Findings were evaluated at a significance level of 95% ($p <0.05$). SPSS software version 22 was used for statistical analysis of data.

Results: The results showed that 6 weeks of High-Intensity Interval Training did not have a significant effect on FGF-21 gene expression of FHL muscle in diabetic rats ($p = 0.095$). However, the reduction of inflammation and inflammatory factors such as TNF- α was shown due to High-Intensity Interval Training ($p = 0.000$).

Conclusion: Considering all the above and also the results of statistical analysis, it was found that High-Intensity Interval Training has no significant effect on the expression of FGF-21 gene in FHL muscle tissue of diabetic rats. But regular exercise, in addition to weight control, has anti-inflammatory effects and suppresses systemic inflammation and muscle atrophy. Tnf- α is one of the major pro-inflammatory cytokines that causes inflammation. The results of the present study showed that High-Intensity Interval Training reduces the negative effects of diabetes on the cardiovascular system and health by activating various cellular and molecular pathways and mechanisms. Serum Tnf- α levels, which are a factor in pro-inflammation and apoptosis, are reduced by High-Intensity Interval Training. However, much research is needed to substantiate the above results. In addition, High-Intensity Interval Training can be used as a therapeutic approach to diabetes management for patients who are unable to perform continuous exercise for a variety of reasons.

Conflicts of interest: None

Funding: Kharazmi University

Cite this article as:

Shirzadi MA, Khaledi N. The effect high-intensity interval training on FGF-21 expression in flexor hallucis longus muscle and serum TNF- α levels in diabetic rats. Razi J Med Sci. 2021;28(3):9-18.

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

طرفی مقاومت به انسولین و افزایش سطوح شاخص‌های التهابی همچون TNF- α در بیماران دیابتی بیان شده است، سطح بالای TNF- α نقش مهمی را در پاتوژن‌ز عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار در افراد دیابتی ایفا می‌کند (۷، ۸). مقاومت به انسولین با کاهش توانایی انسولین برای عمل روی بافت‌های محیطی مانند عضله اسکلتی و بافت چربی و نارسایی انسولین در بازداری خروجی گلوکزکبدی مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین در عضله و کبد از نقص‌های اساسی در آسیب‌شناسی دیابت نوع ۲ است (۹). از آنجائیکه درمان‌های دارویی دیابت با محدودیت‌های متعددی از جمله هزینه بالا، عوارض جانبی همراه است، راهکارهای زیادی برای کنترل انسولین در شرایط بیماری دیابت و کاهش مقاومت به انسولین پیشنهاد شده است. فعالیت ورزشی منظم و مداخلات غذایی، استراتژی مناسبی برای درمان و کاهش هزینه‌ها در بسیاری از اختلالات متابولیکی، از جمله دیابت نوع دو و چاقی است. در بیشتر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ هدف از انجام فعالیت بدنی افزایش مصرف انرژی است و این مستقیماً با مقدار توده عضله مورد استفاده در حین ورزشی در ارتباط است. به همین دلیل فعالیتی که توده عضلانی بزرگتری را در گیر می‌کند، بهترین نتایج را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به همراه دارد (۱۰). در همه گروه‌های تمرینی (هوازی، مقاومتی، ترکیبی) قند خون، حساسیت به انسولین و سطح تری‌گلیسرید بهبود معنی‌داری مشاهده شده است (۱۱). در بیماران دیابتی با توجه به تجمع چربی، اضافه وزن، امکان ابتلا به سندروم متابولیک، بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروزوفیس، تعیین شدت تمرین مهم است. به علاوه در تحقیقات به نتیجه رسیدند که حجم تمرین‌های هوازی و ترکیبی با سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C Glycated-HbA1C) در ارتباط است (۱۲). از طرفی کمبود زمان و کاهش قند خون که در تمرین‌های تداومی دیده می‌شود از موانع مهم شرکت افراد دیابتی در فعالیت ورزشی است (۱۳). بنابراین، با توجه به شیوع بالای بیماری دیابت و یافته‌های متناقض مطالعات و اهمیت مدیریت بیماری و توجهات اخیر به نقش مایوکاین‌ها در سلامت انسان، پژوهش حاضر شیوه تمرین تنابوی شدید

مقدمه

فاکتور رشدی فیبروبلاست ۲۱ (FGF-21) به عنوان یک عضو از خانواده فاکتورهای رشدی فیبروبلاست شناخته شده و اخیراً به عنوان عاملی در تنظیم فرآیند متابولیکی معرفی شده است (۱). فاکتورهای رشدی فیبروبلاست در بافت‌های مختلف بدن مانند عضلات اسکلتی، کبد و پانکراس بیان می‌شود و برای هموستاز طبیعی بدن لازم است و اختلال در تنظیم مسیر این فاکتورها باعث بیماری‌های متابولیکی مانند چاقی، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد (۲). از مصرف گلوکز، متابولیسم چربی و تعادل انرژی نقش دارد (۳). القاء سیستمی FGF از چاقی جلوگیری می‌کند، هایپرگلیسمی و مقاومت انسولینی را کاهش می‌دهد و پروفایل لیپیدی را در جوندگان و مدل‌های حیوانی بهبود می‌بخشد (۴). نقش FGF-21 در تنظیمات متابولیکی ابتدا در ارقباط با توانایی اختصاصی آدپیوتایسین برای جذب گلوکز به وسیله GLUT1 کشف شد. این عمل مستقل از اعمال انسولین است. همچنین مشخص شده که بیان FGF-21 در عضله اسکلتی با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ PI3 Kinase/AKT تأثیر مستقیم پر مصرف گلوکز پایه و جذب گلوکز تحریک شده با انسولین دارد (۵). به علاوه فرض شده است عضله تا کننده دراز انگشت پا (FHL) که یک عضله تند انقباض است با ترشح FGF-21 به عنوان مایوکاین، باعث حفظ هموستاز متابولیک شود و این افزایش بیان FGF-21 در عضله جبران‌کننده‌ی اختلالات متابولیکی و میتوکندری عضله می‌باشد، و انجام تمرین باعث فعال شدن عضله، افزایش توده عضلانی و در نتیجه منجر به القای FGF-21 در بافت عضلانی می‌شود (۶).

دیابت نوع ۲، اختلال متابولیکی است که با افزایش سطوح گلوکز خون، مقاومت به انسولین و یا کمبود نسبی انسولین همراه است. با افزایش سطوح گلوکز خون، اکسیداسیون خود به خودی قندها رخ می‌دهد و این امر موجب تولید گوته‌های واکنش گر اکسیژن و محصولات نهایی گلیکوزیل‌اسیون پیشرفت‌ه می‌شود که بدن را در شرایط استرس اکسیداتیو قرار می‌دهند. از

شد. قند خون بالای ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۵، ۱۶). در ادامه برای اطمینان به صورت هفت‌های یک بار هم مقدار قند خون کنترل می‌شد. پروتکل تمرین تناوبی شدید بدین صورت بود (جدول ۱).

به دلیل عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند دستگاه نجزیه و تحلیلگر گازهای تنفسی با توجه به پژوهش انجام شده (هویدال و همکارانش، ۲۰۰۷) پروتکل غیر مستقیم ولی با دقت زیاد مورد استفاده قرار گرفت (۱۷). این روش تمرینی روی نوارگردان مخصوص حیوانات آزمایشگاهی با تحریک الکتریکی و با برنامه ریزی دقیق انجام شد. گروه کنترل در هیچ برنامه‌ای فعالیت ورزشی شرکت نکردند و تنها فعالیت‌های بدنی عادی خودرا انجام دادند.

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها مورد نمونه‌گیری قرار گرفتند. موش‌ها با ترکیبی از داروی کتامین ۱۰ درصد (۱۰ میلی گرم / کیلوگرم) و زایلوزین ۲ درصد (۱/۵ میلی گرم / کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بیهودش شدند. پس از اطمینان از بیهودشی حیوانات، قفسه‌ی سینه حیوان شکافته شده و خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. سپس عضله تاکننده دراز انگشت پا (FHL) آنها تحت شرایط استریل از طریق شکاف بر روی ناحیه پشتی جانبی اندام پشتی تحتانی با دقت برداشته شد و در ترازوی با دقت ۱۰۰۰/۰ گرم وزن کشی شدند و برای سنجش‌های بعدی در فریزر -۸۰ درجه سانتی گراد دانشکده‌ی تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی نگهداری شدند.

سطح سرمی TNF- α با روش الیزا و با استفاده از

را به عنوان روش مداخله‌ای برای کنترل دیابت انتخاب کرده و میزان اثر آن بر FGF-21 در بافت FHL را مورد بررسی قرار می‌دهد.

روش کار

این تحقیق از نوع تجربی و با طرح پیش آزمون و پس آزمون برای آزمون عملکردی می‌باشد. آزمودنی‌های این مطالعه ۴۸ موش از نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۵۰ ± ۱۰ با سن ۴ هفته تشکیل دادند که از موسسه تحقیقات پاستور ایران تهیه شدند. کلیه حیوانات در شرایط یکسان، در محیطی آرام با دمای ۲۴ ± ۱ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۵۸ ± ۳ درصد و تحت چرخه روشنایی / تاریکی (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. در پژوهش حاضر برای کار با موش‌های صحرایی از ضوابط اخلاقی نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی کشور استرالیا استفاده شد، در ضمن این مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی به شماره IR.SSRI.REC.1397,255 چهار گروه گروه دیابت ($n=12$)، گروه تمرین ($n=12$)، دیابت+تمرین ($n=12$) و گروه کنترل ($n=12$) تقسیم شدند. غذای مصرفی موش‌های صحرایی پلت (pellet) بود که از موسسه تحقیقات پاستور ایران تهیه شد. در ادامه پژوهش جهت ایجاد دیابت از استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز و به میزان ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش تزریق داخل صفاقی استفاده شد (۱۴). ۴۸ ساعت بعد از تزریق، جهت اطمینان از ایجاد دیابت در موش‌ها، قطره‌های خون از ورید دمی اخذ و میزان قند خون توسط دستگاه گلوكومتر تعیین

جدول ۱- پروتکل تمرینی

۱ هفته	۲ هفته	۳ هفته	۴ هفته	۵ هفته	۶ هفته
%۱۰۰-۱۱۰ VO ₂ max شیب ۱۰ درجه	%۶۰-۷۵ VO ₂ max شیب ۶ درجه	%۷۵-۶۵ VO ₂ max شیب ۲ درجه درجه	%۹۰-۸۵ VO ₂ max شیب ۸ درجه	%۱۰۰-۹۰ VO ₂ max شیب ۱۰ درجه	%۱۱۰-۱۰۰ VO ₂ max شیب ۱۰ درجه

نسبت استراحت به فعالیت ۱:۲، شامل ۱۰ تکرار و ۵ دقیقه گرم کردن (۴۰-۵۰٪ VO₂max) در هر جلسه و در مجموع سه جلسه در هفته پروتکل تمرین تناوبی شدید اجرا شد.

جدول ۲- مشخصات پرایمرهای مورداستفاده

نام پرایمر	توالی پرایمر	Product size
FGF21-F	ACAGATGACGACCAGGACACCG	۲۲
FGF21-R	CACTTTCTGGACTGCGGTGTGC	۲۲
GAPDH-F	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC	۱۹
GAPDH-R	GAAGATGGTATGGGATTTC	۲۰

تعقیبی توکی استفاده گردید. همچنین سطح معناداری در همهٔ موارد $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تحلیل داده‌ها مربوط به بیان زن FGF-21 عضلهٔ FHL نشان داد که بین گروه‌های تحقیق، تفاوت معناداری وجود ندارد ($p = 0.05$). با توجه به داده‌ها گروه تمرين در مقایسه با کنترل کاهش بیان زن و گروه دیابت+تمرين نسبت به دیابت کاهش بیان زن داشته اما این تفاوت معنی‌دار نبود.

با توجه به نمودار ۱ بین دو گروه دیابت و دیابت+تمرين تناوبی شدید تفاوت معناداري در ميزان TNF- α سرمی مشاهده می‌شود ($p = 0.000$). اين بدان معنی است که ميزان پروتئين TNF- α سرمی در گروه‌های دیابتی افزایش چشمگیری داشته درحالی که در گروه تناوبی شدید افزایش کمتری داشته است. بررسی آزمون واماندگی نشان می‌دهد که در اثر ۶ هفته تمرين گروه دیابت-تمرين توانسته ميانگين زمان رسيدن به واماندگی خود را حفظ کند و گروه تمرين نيز پيشرفت داشته است. با توجه به نتایج آزمون تیزوجی، بین دو گروه تناوبی شدید و دیابت تناوبی شدید تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ($p = 0.14$).

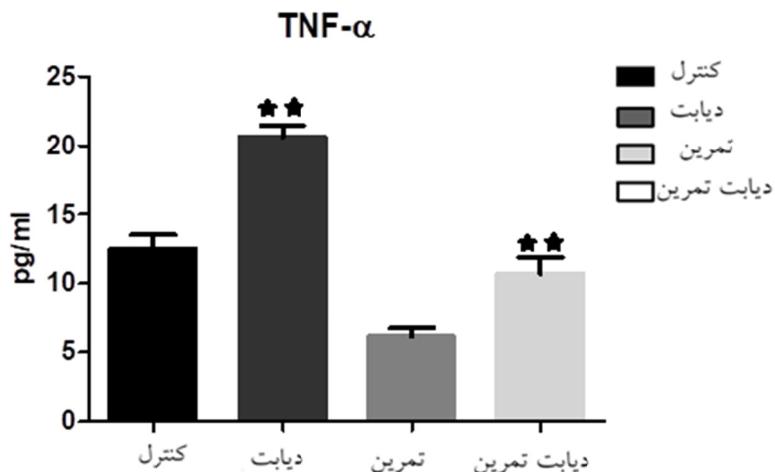
بحث

پژوهش حاضر نشان داد که يك دوره تمرين تناوبی شدید تأثیر معنی‌داری بر ميزان بیان زن FGF-21 در عضله FHL موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ندارد ($p = 0.95$). با توجه به داده‌های بدست آمده، گروه دیابت نسبت به کنترل افزایش بیان زن FGF-21 داشته ولی اين افزایش معنی‌دار نبوده، اين افزایش می‌تواند تأثیر دیابت بر افزایش بیان زن FGF-21 در عضله فرد دیابتی را نشان دهد. از طرفی در گروه دیابت-تمرين

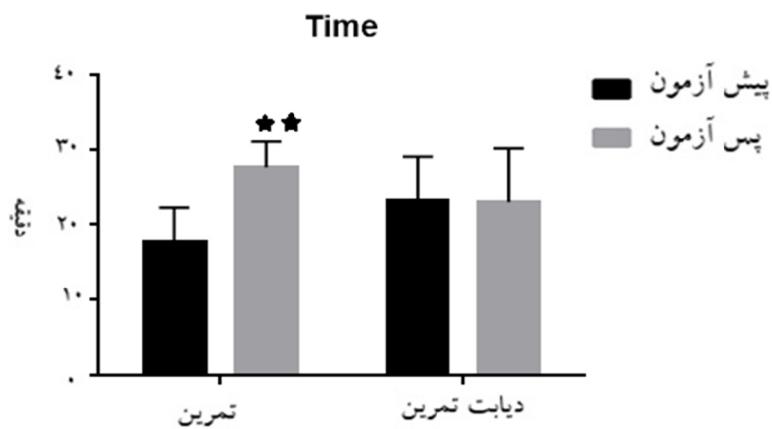
کیت‌های شرکت Diaclone فرانسه اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری بیان زن FGF-21 در پژوهش حاضر از Real time Polymeraz chain (RT-PCR) روش استخراج RNA تام سلولی از سلول‌های Reaction (RNX-PLUS) توسط کیت CinnaGen و طبق پروتکل شرکت سازنده استخراج گردید. برای سنجش کمی RNA از دستگاه نانو دراپ ۷۵۰ که يك اسپکتروفوتومتر با طيف نوري ۲۲۰ تا ۷۵۰ نانومتر است، استفاده شد. سنتز cDNA هم با استفاده از کیت Easy cDNA synthesis شرکت پارس طوس استفاده شد. توالی زن FGF-21 به عنوان زن هدف و Glyceraldehyde 3-Phosphate (GAPDH) به عنوان زن رفرنس از سایت http://www.ncbi.nlm.nih.gov اخذ گردید. پس از انتخاب پرایمر توالی آن‌ها توسط نرمافزار Genrunner طراحی گردید و توسط شرکت سیناکلون سنتز شد. جهت ارزیابی کمی بیان زن FGF-21 واکنش Real time PCR بر روی cDNA های سنتز شده با استفاده Master Mix(SYBR Green) انجام گرفته و از دستگاه Bionner استفاده شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ آمده است.

ميزان بیان زن‌های مورد نیاز به صورت کمیت سنجی نسبی با روش $\Delta\Delta CT$ محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری: کلیه‌ی بررسی و تجزیه تحلیل آماری داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد؛ و برای تنظیم نمودارها از Graph pad prism ۶ استفاده شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، آزمون شاپیرو ویلک (Shapiro-Wilk) استفاده شد. همچنین همسان بودن واریانس‌ها با آزمون Levene سنجیده شد. پس از مشخص شدن طبیعی بودن توزیع داده‌ها، برای مقایسه متغیرهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون



نمودار ۱- تغییرات TNF- α سرمی در گروه دیابت و دیابت-تمرین تناوبی شدید



نمودار ۲- میانگین زمان طی شده اولیه و نهایی (دقیقه) درآزمون واماندگی دو گروه تناوبی شدید و دیابت-تناوبی شدید.

را به مدت هشت هفته تمرین استقامتی دادند و با بیوپسی عضله Vastus Lateralis قبل و بعد از تمرین نشان داده شد که تغییرات معنی‌دار در FGF-21 در عضلات دیده نمی‌شود درحالی‌که سطح سرمی FGF-21 افزایش یافته بود (۲۱). به‌طورکلی می‌توان گفت سهم هر بافت برای افزایش سطح پلاسمای ناشناخته است. الوشر (Slusher AL) و همکارانش (۲۰۱۵) نیز در تحقیق خود نشان دادند که فعالیت حاد FGF-21 سرمی کمتری را در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی ایجاد می‌کند (۲۲) و همسو با پژوهش حاضر نشان می‌دهد در افرادی که یک بیماری التهابی مانند چاقی یا دیابت دارند افزایش بیان ژن با مداخله تمرین ورزشی کمتر رخ می‌دهد. مقاومت به انسولین و سایر

تناوبی شدید نسبت به گروه دیابت سطح بیان ژن کمتر بوده ولی این کاهش معنی‌دار نبوده، این مقایسه می‌تواند تأثیر تمرین تناوبی شدید را بر کاهش سطح بیان ژن FGF-21 نشان دهد. FGF-21 یک عامل تنظیم‌کننده متابولیکی مهم با اثرات مفید متعدد بر هموستاز متابولیسم چربی می‌باشد (۱۸، ۱۹). هی جی کیم دانستان (Dunstan DW) و همکاران در پژوهشی غیر همسو نشان دادند که ۸ هفته تمرین مقاومتی soleus باعث افزایش بیان ژن FGF-21 در عضله soleus های دیابتی چاقی می‌شود (۲۰). احتمالاً تفاوت موش‌های دیابتی چاقی می‌شود (۲۰). این نتیجه با پژوهش حاضر به علت تفاوت نوع دیابتی این نتیجه با پژوهش حاضر به علت تفاوت نوع دیابتی کردن، نوع تمرین و یا عضله مورد بررسی باشد. در پژوهش پاتین (Besse-Patin) و همکاران مردان چاق

پلاسمایی Tnf- α در انسان‌ها متناقض است، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد فعالیت بدنی سنگین به شکل تمرينات هوایی و مقاومتی با تعدیل شاخص‌های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ همراه است و موجب کاهش مقدار Tnf- α می‌شود(۲۸). داده‌های پژوهش حاضر نشان داد که مقدار ضریب همبستگی برای سطح بیان ژن FGF-21 با سطح سرمی Tnf- α ۰/۲۱-۰ است، ولی این ارتباط معنی‌دار نبود. در برخی مطالعات نشان داده شده است که TNF- α بیان β -Klotho که کوفاکتور ضروری برای عملکرد FGF-21 است را کم می‌کند و عملکردهای بیولوژیکی FGF-21 را در آدیپوسیت‌ها کاهش می‌دهد. کاهش بیان β -Klotho ناشی از TNF- α در موش صحرایی با اختلال عملکرد FGF-21 در جذب گلوکز همراه است(۲۹). با توجه به پژوهش حاضر و مطالعات قبلی می‌توان گفت افزایش FGF-21 سرم در افراد چاق و دیابتی ممکن است یک پاسخ جبرانی به مقاومت سلول‌ها به FGF21 باشد (۲۹). و سیستم از طریق افزایش بیان ژن FGF-21 در بافت‌های مختلف، کاهش کوفاکتور β -Klotho ناشی از التهاب را جبران کند.

در بخش دیگری از پژوهش حاضر یافته‌های نشان می‌دهد که تمرين تناوبی شدید تأثیر معنی‌داری در زمان رسیدن به درماندگی موش‌های صحرایی گروه تناوبی شدید دارد. ولی تمرين تناوبی شدید تأثیر معنی‌داری در زمان رسیدن به درماندگی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ندارد. بر اساس آزمون عملکردی گرفته شده در ابتدا و انتهای تمرين مشاهده می‌شود که تمرين تناوبی شدید منجر به افزایش آمادگی بدنی در موش‌های مبتلا به دیابت نشده است ولی نشان می‌دهد که آمادگی بدنی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ثابت باقی مانده است. علاوه بر این نتایج تحقیق نشان داد که نسبت وزن عضله FHL به وزن بدن در گروه دیابت تمرين بیشتر از گروه دیابت است که احتمالاً ناشی از هایپرتروفی عضله و کاهش آپوپتوز سلول‌های عضلانی در این گروه می‌باشد. در بیماران مبتلا به دیابت به علت مشکلات پیرامون قند خون و افزایش تحلیل عضلانی و از بین رفتن سلول‌ها انجام تمرينات ورزشی و نگه داشتن حداکثر توان و عملکرد مشکل است. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد در بیماران

عوامل متابولیک مرتبط با دیابت نوع ۲، نقش مهم‌تری در افزایش سطح سرمی FGF-21 ایفا می‌کنند(۲۳). همچنین افزایش سطوح FGF-21 ممکن است یک پاسخ محافظتی برای کاهش متابولیک ناشی از چاقی و دیابت باشد. در مقابل چاقی هم ممکن است مقاومت FGF-21 را ایجاد کند که منجر به تنظیم افزایشی (جبرانی) شود(۲۴). پژوهش حاضر نشان می‌دهد که افزایش سطح سرمی FGF-21 در دیابت به علت افزایش ترشح از عضله اسکلتی بعيد است. اما FGF-21 می‌تواند تأثیر مستقیمی بر عضله اسکلتی داشته باشد و اثر خود را بر عضله با افزایش دریافت گلوکز از طریق GLUT 4 انجام می‌دهد(۲۵). اخیراً نیز در مطالعاتی اشاره شده است که بیان ۲۱ FGF-21 به صورت روزانه تنظیم می‌شود و دارای یک ریتم شبانه‌روزی است به این صورت که در صبح مقدار آن زیاد و در اوایل ظهر مقدار آن به حالت پایه برمی‌گردد(۲۶). با توجه به وابسته بودن بیان mRNA FGF21 به زمان، اختلافات در مطالعات مورد اشاره می‌تواند مربوط به زمان نمونه‌گیری نیز باشد. با توجه به نتایج بدست آمده در این پژوهش احتمالاً انجام تمرينات تناوبی شدید می‌تواند بر بیان این ژن اثر گذشت. ولی در بیماران متابولیکی احتمال افزایش بیان ژن توسط مداخله تمرينات ورزشی به علت مقاومت به FGF-21 کمتر است.

بخش دیگری از یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که ۶ هفته تمرين تناوبی شدید تأثیر معناداری در کاهش میزان Tnf- α سرمی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت دارد. تمرين منظم علاوه بر کنترل وزن می‌تواند موجب کاهش شاخص‌های التهابی شود. Tnf- α یکی از سایتوکین‌های پیش التهابی اصلی است که موجب التهاب می‌شود. همچنین دارای اعمال اتوکرینی و پاراکرینی متعددی بوده که یکی از این اعمال تنظیم انرژی مصرفی از طریق تنظیم حساسیت به انسولین می‌باشد. در واقع اختلال در مقدادر Tnf- α ممکن است منجر به ناهنجاری‌های متابولیکی همانند مقاومت به انسولین شود(۲۷). افراد چاق عموماً دارای غلظت‌های پلاسمایی بالاتری از شاخص‌های التهابی در مقایسه با افراد معمولی هستند. ممکن است برخی از این تأثیرات از طریق کاهش Tnf- α عضلانی یا در بافت چربی انجام شود. با این حال نتایج تأثیر تمرينات ورزشی بر سطح

لازم است تا نتایج فوق را به اثبات برسانند.

تقدیر و تشکر

از جناب آقای دکتر ح. عسگری و ابراهیم فصیحی به دلیل همکاری و همچنین کسانی که در این پژوهش در تدوین، اجرا و تکمیل ما را یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

در پژوهش حاضر برای کار با موش‌های صحرایی از ضوابط اخلاقی نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی کشور استرالیا استفاده شد. در تمامی مراحل کار، فرد پژوهشگر همواره این موارد را مورد نظر داشت. ضمناً این طرح در کمیته اخلاق پژوهشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی به شماره IR.SSRI.REC. ۱۳۹۷، ۲۵۵ ثبت گردیده است.

References

1. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(3):235-53.
2. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem.* 2012;287(15):11968-80.
3. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett.* 2008;582(27):3805-10.
4. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1627-35.
5. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;33:73-83.
6. Ji K, Zheng J, Lv J, Xu J, Ji X, Luo YB, et al. Skeletal muscle increases FGF21 expression in mitochondrial disorders to compensate for energy metabolic insufficiency by activating the mTOR-YY1-PGC1alpha pathway. *Free Radic Biol Med.* 2015;161:70-84.
7. Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm.* 2010;2010:592760.

مبلا به دیابت نوع ۲ و بیماری عروق کرونر با انجام تمرینات ترکیبی، VT و TTE به میزان قابل توجهی افزایش یافت که نشان دهنده بهبود عملکرد ورزشی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و عروق کرونر می‌باشد (۳۰). در مطالعه‌ی دیگری نیز در اثر انجام تمرینات تناوبی شدید حداکثر اکسیژن مصرفی، حجم ضربه‌ای، آستانه لاكتات به ترتیب ۵/۵، ۱۰ و ۷/۲ درصد افزایش داشتند (۳۱). به نظر می‌رسد بکارگیری مداوم اغلب عضلات بدن برای طی کردن مسافت با شدت بالا در تمرین تناوبی شدید، موجب استفاده غالباً از دستگاه تامین انرژی هوایی شده و ممکن است ظرفیت اکسایشی عضلات و دانسیته موبیگری و میتوکندریایی را افزایش دهد. در نهایت تحويل اکسیژن به عضلات فعال افزایش یابد. علاوه بر آن افزایش سریع ظرفیت اکسایشی عضلات، سازگاری‌های عصبی-عضلانی و افزایش VO_{2max} می‌تواند زمان رسیدن به واماندگی را افزایش دهد. در نهایت با توجه به نتایج بدست آمده از این پژوهش و موارد همسو، پژوهشگر احتمال می‌دهد تمرین تناوبی شدید به عنوان یک محرك فیزیولوژیکی منجر به بهبود عوامل مرتبط با سلامت قلب و عروق، ظرفیت هوایی و بهبود توان و عملکرد عضلانی می‌شود و از کاهش آمادگی جسمانی موش‌های دیابتی هم پیشگیری کرده است و احتمالاً منجر به این می‌شود که افراد توانایی خود را برای انجام کار در شدت‌های مختلف حفظ کنند.

تمرین تناوبی شدید اثر معنا داری بر بیان ژن FGF-21 در بافت عضلانی FHL موش‌های دیابتی ندارد و احتمالاً به دلیل مکانسیم جبرانی بدن برای تاثیرگذاری FGF-21 در موش‌های دیابتی است.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد تمرین تناوبی شدید به نوعی از طریق فعال کردن مسیر و سازوکارهای سلولی و مولکولی مختلف مانند کاهش عوامل التهابی از جمله TNF- α و کاهش آپوپتوز موجب کاهش چشمگیر اثرات منفی بیماری دیابت بر تحلیل عضلات و سلامتی می‌شود. تمرین تناوبی شدید ضمن حفظ میزان آمادگی جسمانی به متابولیسم بهتر گلوكز در بدن فرد دیابتی کمک می‌کند. با این حال پژوهش‌های بسیاری

8. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):146-50.
9. Jensen T, Deckert T. Diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Generalized vascular damage in insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res Suppl*. 1992;26:68-70.
10. Poirier P, Tremblay A, Broderick T, Catellier C, Tancrede G, Nadeau A. Impact of moderate aerobic exercise training on insulin sensitivity in type 1 diabetic men treated with oral hypoglycemic agents: is insulin sensitivity enhanced only in nonobese subjects? *Med Sci Monit*. 2002;8(2):59-65.
11. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis CD, Vrabas IS. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(2):41-50.
12. larose J sR, khandwala F, prudhomme D, Boule NG, kenny GP. Associations between physical fitness and HbA₁(c) in type 2 diabetes mellitus. 2011.
13. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44(2):211-21.
14. Rajasekar R MK, Rajasekaran N, Duraisamy G and Kanakasabapathi D. Effect of Alpinia calcarata on glucose uptake in diabetic rats-an in vitro and in vivo model. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;33(13):1-13.
15. Ozkan Y YO, Oztürk AI, Erşan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E, vitamin C and alpha-lipoic acid) with insulin on lipid and cholesterol levels and fatty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and non-diabetic rats. *Cell Biol Int*. 2005;29(754):60.
16. Effect of 4 weeks aerobic workouts on psychologic disorders in diabetic wistar rats with streptomycin. *Sport Sci Bio*. 2017;9(2):243-57.
17. Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):753-60.
18. Loyd C, Magrisso IJ, Haas M, Balusu S, Krishna R, Itoh N, et al. Fibroblast growth factor 21 is required for beneficial effects of exercise during chronic high-fat feeding. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(3):687-98.
19. Samms RJ, Murphy M, Fowler MJ, Cooper S, Emmerson P, Coskun T, et al. Dual effects of fibroblast growth factor 21 on hepatic energy metabolism. *J Endocrinol*. 2015;227(1):37-47.
20. Kim HJ, Song W. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2017;21(3):50-54.
21. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(5):707-13.
22. Slusher AL, Whitehurst M, Zoeller RF, Mock JT, Maharaj M, Huang CJ. Attenuated fibroblast growth factor 21 response to acute aerobic exercise in obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):839-45.
23. Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Hojlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(10):2042-51.
24. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9.
25. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(3):286-97.
26. Yu H, Xia F, Lam KS, Wang Y, Bao Y, Zhang J, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem*. 2011;57(5):691-700.
27. Ferrier KE, Nestel P, Taylor A, Drew BG, Kingwell BA. Diet but not aerobic exercise training reduces skeletal muscle TNF-alpha in overweight humans. *Diabetologia*. 2004;47(4):630-7.
28. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(8):608-17.
29. Diaz-Delfin J, Hondares E, Iglesias R, Giralt M, Caelles C, Villarroya F. TNF-alpha represses beta-Klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells: involvement of JNK1 in the FGF21 pathway. *Endocrinology*. 2012;153(9):4238-45.
30. Byrkjeland R, Njerve IU, Anderssen S, Arnesen H, Seljeflot I, Solheim S. Effects of exercise training on HbA1c and VO₂peak in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: A randomised clinical trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(5):325-33.
31. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO_{2max} more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):665-71.