مجله دیابت و متابولیسم ایران. بهمن- اسفند ۱۳۹۶؛ دوره ۱۷ (شماره ۳) ۱۲۴-۱۱۷

مقاله پژوهشی

تأثیر یک جلسه تمرین تناوبی پُر شدت (HIIE) بر بیان ژن هیپوتالاموسی نسفاتین ــ۱ در رت‌های نر دیابتی

محمد مرادی*[۱]، علی اصغر رواسی[۱]، وحید طالبی[۲]، موسی خلفی[۳]

چکیده

مقدمه: نسفاتین-۱ به‌عنوان پپتیدی که در اشتها و هوموستاز گلوکز دخالت دارد شناخته شده است. بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر فعالیت ورزشی حاد بر بیان ژن نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتی است.

روش‌ها: در این مطالعه رت‌های نر ویستار دیابتی با STZ (۱۲ هفته سن و با وزن ۲۴۰-۲۲۰ گرم) به‌کار برده شدند. حیوانات به ٤ گروه تمرین تناوبی پُر شدت (HIIE-0) و کنترل (C-0)، (که بلافاصله پس از تمرین کشته شدند) و تمرین تناوبی پُر شدت (HIIE-2) و کنترل (C-2)، (که دو ساعت پس از تمرین کشته شدند)، تقسیم شدند. گروه HIIE با سرعت ۲۵ و ١٤ متر در دقیقه در ۱۲ تناوب یک دقیقه‌ای به فعالیت روی تردمیل پرداختند.

یافته‌ها: پس از برداشتن هیپوتالاموس، استخراج RNA، RT.PCR انجام شد. از آزمون T مستقل برای تحلیل داده‌ها استفاده و سطح معناداری ۰/۰۱ در نظر گرفته شد. فعالیت ورزشی موجب افزایش معنادار بیان ژن در گروه HIIE-0 (P= ۰/۰۰۱) شد اما تغییرات گروه HIIE-2 معنادار نشد (P= ۰/۲۳٤).

نتیجه‌گیری: یک جلسه فعالیت تناوبی پُر شدت موجب افزایش بیان هیپوتالاموسی نسفاتین-۱ در رت‌های نر ویستار دیابتی، بلافاصله پس از تمرین می‌شود.

واژگان کلیدی: نسفاتین-۱، تمرین تناوبی پُر شدت، رت دیابتی

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران
۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

***نشانی**: تهران، میدان انقلاب، خیابان قدس، دانشگاه تهران، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران، تلفن: ۰۲۱۸۸۳۵۱۷۳۰، پست الکترونیک: m.moradi13@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۹/۱۲ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۶/۱۱/۱۸** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۷**

مقدمه

مقتضیات زندگی مدرن امروزی سبب شده است تا افراد خواسته یا ناخواسته زمان قابل توجهی از اوقات خود را بدون فعالیت جسمانی سپری کنند. گزارش‌ها نشان می‌دهند افرادی که ورزش می‌کنند و تغذیه مناسب دارند، کمتر دچار بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع دو می‌شوند [۱]. دیابت نوع دو یک اختلال متابولیکی است که به‌دلیل قند خون بالا در اثر ترشح ناکافی انسولین و مقاومت به انسولین به‌وجود می‌آید [۲]. عامل اصلی شیوع دیابت نوع دوم، مقاومت به انسولین است که پاسخ بافت‌های محیطی به عملکرد انسولین کاهش می‌یابد [۳]. آدیپوکاین‌ها که از بافت چربی ترشح می‌شوند در تنظیم عملکرد انسولین دخالت دارند [٤]. نسفاتین که احساس سیری القا می‌کند اخیراً از آدیپوکاین در مناطق هیپوتالاموس کشف شده است که در تنظیم تعادل انرژی [٥] و تنظیم اشتها نقش دارد [٦].

نسفاتین_۱ پپتیدی با ۸۲ اسیدآمینه است که از فرایند پس ترجمه‌ای نوکلئوبایندین۲ (NUCB2) مشتق شده است. پروتئین پیش رو NUCB2 به سه قطعه تجزیه می‌شود: نسفاتین-۱، نسفاتین-۲، نسفاتین-۳. نسفاتین-۱وزن مولکولی معادل ۹/۸ کیلو دالتون دارد و نیمه عمر mRNA، نوکلئوبایندین۲ تقریبا ٦ ساعت است. دیگر بخش‌های نسفاتین که از NUCB2 مشتق می‌شوند (نسفاتین-۲ و نسفاتین-۳) فعالیت ضد اشتهایی ندارند. بخش‌های نسفاتین شامل: نسفاتین_۱ /NUCB2 پایانه – N (a.a ۸۲_1)، دو پایانه C، نسفاتین_۲ (a.a۸٦۳–۸٥) و نسفاتین_۳ (a.a۳۹٦–۱٦٦) است. بخش میانی نسفاتین -۱ (M30) مسؤول محدودیت مصرف غذا است درحالی‌که نقش فیزیولوژیکی دقیق نسفاتین-۲ و نسفاتین-۳ هنوز شناخته شده نیست. سطح نسفاتین-۱ در مایعات بیولوژیکی در برخی شرایط پاتولوژیکی، کاهش یا افزایش و یا عدم تغییر را نشان می‌دهد [۷]. Aydin و همکاران گزارش کردند که نسفاتین-۱ در آزمودنی‌های انسانی با دیابت نوع دو، کاهش می‌یابد [۸]. تغییرات در غلظت نسفاتین-۱ در آزمودنی‌های دیابتی می‌تواند نشانگر این باشد که این پپتیدها نقش‌های معناداری در سوخت و ساز گلوکز دارند [۹]. Su و همکاران گزارش کردند که نسفاتین-۱ ویژگی‌های ضد هایپرگلیسمیک دارد که احتمالاً وابسته به انسولین باشند [۱۰]. سطوح نسفاتین-۱ از افراد کم وزن تا افراد دارای اضافه وزن، افزایش می‌یابد اما از افراد چاق تا آنهایی که چاقی مرضی دارند، کاهش می‌یابد. مقاومت انسولینی و میزان تولید انسولین اثر مستقیمی روی مصرف گلوکز سلول‌ها دارد [۱۱]. در یک مطالعه که شامل رت‌های چاقی ناشی از رژیم غذایی، Zhang و همکاران گزارش کردند که تزریق مرکزی (ICV[1]) نسفاتین، گلوکونئوژنز کبدی را تنظیم کرده تا تولید گلوکز کبدی را سرکوب کند [۹]. ارزیابی کل داده‌ها نشان می‌دهد که اثر ضد هایپرگلیسمی نسفاتین-۱ نه فقط از عملکرد اندوکرینی آن، بلکه همچنین سرکوب تولید کبدی گلوکز از طریق تنظیم سنتز گلیکوژن و گلوکونئوژنز ناشی می‌شود [۱۲]. نسفاتین-۱ هموستاز گلوکز کل بدن و انرژی رهایی انسولین در رت‌ها را تنظیم می‌کند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که نسفاتین-۱ به آسانی بدون اشباع در موش‌ها، از سد خونی‌مغزی عبور می‌کند [۱۳]. نتایج به‌دست آمده از تأثیر فعالیت بدنی بر تغییرات نسفاتین-۱، متضاد و البته انگشت شمارند. به‌عنوان نمونه، در تحقیقی Ghanbari-Niaki و همکاران، تغییرات بیان ژن و پلاسمایی نسفاتین ـ۱ را به‌دنبال ۸ هفته تمرینات هوازی روی رت‌های ماده بررسی کردند. آنها نشان داند نسفاتین_۱ کبد، روده کوچک، کلیه و پلاسما در اثر تمرینات هوازی افزایش معنادار داشته است [١٤]. با وجود تحقیقاتی اندک در رابطه با تأثیر فعالیت ورزشی بر تغییرات نسفاتین-۱، به‌نظر می‌رسد مجهولات فراوانی در این مورد وجود دارد، بنابراین تحقیق حاضر در نظر دارد تا اثر یک جلسه فعالیت ورزشی را بر بیان ژن نسفاتین-۱ در رت‌های نر دیابتی را مورد بررسی قرار دهد.

روش‌ها

روش پژوهش حاضر از نوع تجربی می‌باشد. تعداد ۲۸ سر رت نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با محدوده‌ی وزنی ۱٥۰ تا ۱۸۰ گرم از مؤسسه‌ی تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انیستیو پاستور ایران تهیه شد و به آزمایشگاه حیوانات دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران منتقل گردید. دو هفته جهت سازگاری با محیط و رسیدن به دامنه‌ی وزنی مطلوب، در قفس‌های ٤ تایی از جنس پلی کربنات تحت

[1] Intracerebroventriculary

چرخه‌ی روشنایی و تاریکی (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی از ۷ شب تا ۷ صبح) و رطوبت نسبی۵۰ تا ۶۰ ٪ و درجه حرارت۲±۲۲درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. در این مدت رت‌ها آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند.

القا دیابت: دیابت با تزریق تک دوز داروی STZ حل شده در بافر ۰/۱ مولار سیترات سدیم با PH ۴/۵ به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (داخل صفاقی IP) القا شد. طبق این روش ۴۸ ساعت پس از تزریق، دیابت در رت‌ها القا می‌شود. برای تأیید دیابت، ۴ روز پس از تزریق STZ با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفته و توسط دستگاه گلوکومتر قرائت شد. قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۱۵].

پروتکل ورزشی

روز اجرای آزمون ورزشی رت‌ها براساس وزن و گلوکز خون همگن و به شرح ذیل در گروه‌های مختلف جای گرفتند: گروه کنترل دیابتی (۵ سر)، گروه کنترل دیابتی که دو ساعت بعد کشته شدند (۵ سر)، گروه تمرین تناوبی پُر شدت که بلافاصله پس از اجرای تمرین کشته شدند (۶ سر)، گروه تمرین تناوبی پُر شدت که دو ساعت بعد از اجرای تمرین کشته شدند (۶ سر). تمرین تناوبی پُر شدت (HIIT) شامل ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت m/min^{-1} ۸، ۱۲ وهله‌ی استراحتی یک دقیقه‌ای (با ۵۰ درصد سرعت) با سرعت m/min^{-1} ۱۴، ۱۲ وهله‌ی کار یک دقیقه‌ای (با ۹۰ درصد سرعت) با سرعت m/min^{-1} ۲۵، که به‌صورت ۱ : ۱ اجرا شدند و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت m/min^{-1} ۸ بود. کل زمان انجام فعالیت ورزشی ۳۴ دقیقه منظور گردید (جدول ۱).

جدول ۱- پروتکل فعالیت ورزش تناوبی پر شدت

گرم کردن	تعداد تکرار	نسبت کار به استراحت	شدت اجرای فعالیت	نوع استراحت	سردکردن	زمان کل
۵ دقیقه	۱۲ تکرار	۱ : ۱ دقیقه	۹۰ درصد حداکثر سرعت	فعال (با ۵۰ درصد سرعت)	۵ دقیقه	۳۴ دقیقه
۸ متر در دقیقه	-	۱۲ دقیقه به ۱۲ دقیقه	۲۵ متر در دقیقه	۱۴ متر در دقیقه	۸ متر در دقیقه	-

آزمودنی‌های تمام گروه‌ها قبل از روز تمرین، در سه روز غیر متوالی جهت آشنایی با محیط تردمیل و نحوه‌ی دویدن، با سرعت‌های متغیر بر روی نوارگردان به اجرای فعالیت پرداختند. ۳ تا ۴ جلسه (روزانه به‌مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت پایین۱۰ تا ۱۵ متر در دقیقه در شیب صفر درجه) برای راه رفتن و دویدن حیوانات در نظر گرفته شد. برای کاهش اثرات احتمالی شوک الکتریکی بر نتایج تحقیق حاضر، سعی شد با شرطی کردن حیوانات نسبت به صدا از استراحت آنها در بخش انتهایی نوار گردان جلوگیری شود. در روز آزمون، نمونه‌ها دو ساعت قبل از اجرای فعالیت ورزشی از دسترسی به غذا و نه آب منع شدند.

جمع آوری نمونه‌ها: ۶ سر رت از گروه تمرین تناوبی شدید(HIIE) پس از تمرین و همچنین ۶ سر رت دیگر نیز دو ساعت پس از اتمام تمرین نمونه برداری شدند. همچنین ۵ سر رت از گروه کنترل بلافاصله پس از قرارگیری بر روی نوارگردان و ۵ سر رت دیگر ۲ ساعت پس از قرارگیری بر روی نوارگردان همانند گروه‌های تمرین نمونه برداری شدند. برای جمع‌آوری نمونه‌ها ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. سپس هیپوتالاموس از بدن آنها جدا و در سرم فیزیولوژیک شست و شو داده شده و بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- منتقل شدند. کیت‌های مورد استفاده در این پژوهش شامل، Tryzol RiboEx، کیت cDNA سنتتاز ژن Thermo، پرایمرهای مربوط به ژن نسفاتین-۱، کیت Real time PCR (SYBER Green) بودند.

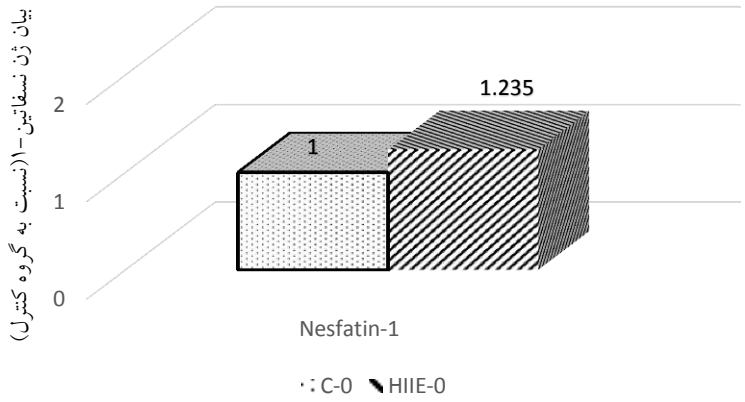
جدول ۲- پرایمرهای طراحی شده در این مطالعه

نام ژن		توالی پرایمرها
Nesfatin	F	5"TTTGAACACCTGAACCACCA3'
	R	5' TGCAAACTTGGCTTCTTCCT 3'
βActin	F	5' CACCCGCGAGTACAACCTTC 3'
	R	5' CCCATACCCACCATCACACC 3'

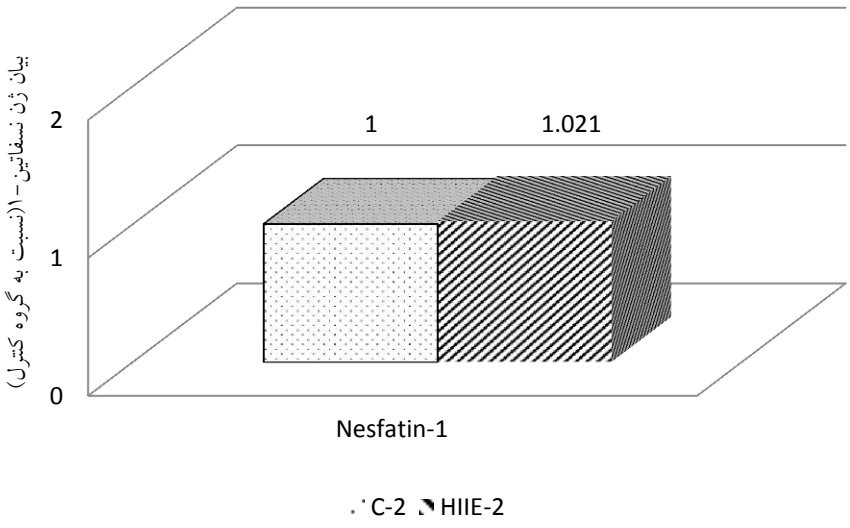
بـرای تجزیـه و تحلیـل آمـاری داده‌هـا از آزمـون آمـاری کلومـوگروف– اسـمیرنوف جهـت تعیـین توزیـع طبیعـی داده‌هـا اسـتفاده گردیـد. از آزمـون T مسـتقل جهـت بررسـی تـأثیر تمـرین در همـه آزمـون‌هـا مقـدار خطـا در سـطح P≤۰/۰۱ محاسبه شـد. تمـام محاسـبات آمـاری بـا اسـتفاده از برنامه‌ی آماری SPSS نسخه‌ی ۲۰ انجام گرفت.

یافته‌ها

تحلیـل داده‌هـای مربـوط بـه بیـان ژن در هیپوتـالاموس نمونه‌هـا نشـان داد کـه بـین گـروه کنتـرل بلافاصـله (C-0) و تمـرین تنـاوبی پُـر شـدت بلافاصـله (HIIE-0)، تفـاوت معنـاداری وجـود دارد (T= ۸/۸۳٤ و P=۰/۰۰۱) (شـکل ۱). اما اجـرای یـک جلسـه تمـرین تنـاوبی پُـر شـدت باعـث افـزایش معنـی‌دار بیـان ژن نسـفاتین-۱ در رت‌هـای نـر دیـابتی، ۲ سـاعت پـس از تمـرین نمـی‌شـود (T= ۱/۲۷۵ و P= ۰/۲۳٤) (شکل ۲).



شکل ۱- میانگین تغییرات نسفاتین -۱بلافاصله پس از تمرین (HIIE). HIIE-0: تمرین تناوبی پرشدت بلافاصله. C-0: کنترل بلافاصله (P=۰/۰۰۱)



شکل ۲- میانگین تغییرات نسفاتین -۱، دو ساعت پس از تمرین (HIIE). HIIE-2 تمرین تناوبی پُر شدت ۲ساعت بعد. C-0: کنترل ۲ساعت بعد (P=۰/۲۳۴)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که یک جلسه‌ی فعالیت ورزشی تناوبی پُر شدت موجب افزایش بیان ژن نسفاتین-۱ هیپوتالاموسی بلافاصله پس از اجرای پروتکل ورزشی در رت‌های نر دیابتی می‌شود (شکل ۱). اما تغییرات بیان ژن هیپوتالاموسی نسفاتین-۱ در گروه تمرینی دو ساعت بعد نسبت به گروه کنترل، افزایش معناداری نداشت (شکل۲). حدود ۷ ٪ جمعیت دنیا به بیماری دیابت مبتلا هستند. در ایران این نسبت حدود ۷/۷ ٪ بین افراد ۲۵ تا ٦۵ ساله گزارش شده است [١٦]. دیابت یک بیماری مزمن در مورد عدم توانایی بدن در تولید انسولین کافی و یا استفاده از انسولینی است که تولید می‌کند. به‌عنوان یک نتیجه از این نارسایی انسولین، افزایش در غلظت گلوکز خون (شناخته شده به‌عنوان قند خون)، و همچنین سایر اختلالات متابولیک وجود دارد [٦]. ارزیابی کلی داده‌ها نشان می‌دهد که اثر ضدهایپرگلیسمی نسفاتین ـ۱ نه فقط از عملکرد اندوکرینی آن، بلکه همچنین از سرکوب تولید کبدی گلوکز از طریق تنظیم سنتز گلیکوژن و گلوکونئوژنز ناشی می‌شود. مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که نسفاتین ـ۱ موجب تحریک پیام انسولین کبدی می‌شود که می‌تواند مسؤول افزایش حساسیت انسولینی و بهبود سوخت و ساز گلوکز باشد [۱۰]. در پژوهش حاضر نشان داده شد که یک جلسه تمرین تناوبی پُر شدت، بلافاصله پس از تمرین موجب افزایش معنادار بیان نسفاتین-۱ در گروه تمرینی (HIIE-0) نسبت به گروه کنترل (C-0) شد (P=۰/۰۰۱). اما هیچ‌گونه افزایش معناداری در مورد بیان نسفاتین-۱ بین گروه دو ساعت بعد (HIIE-2) کنترل (C-2) دیده نشد. متأسفانه فقط یک تحقیق ورزشی در رابطه با تأثیر یک جلسه‌ی تمرین ورزشی شدید بر روی نسفاتین-۱ وجود دارد که آن هم به بررسی تغییرات نسفاتین-۱ در سطح پلاسما پرداخته است. در تحقیق مذکور که توسط قنبری نیاکی و همکاران انجام شده است، پاسخ دو نوع تمرین بی‌هوازی در ورزشکاران رشته‌ی کیک بوکسینگ سنجیده شد. این تحقیق نشان داد که یک جلسه تمرین تناوبی بی‌هوازی موجب کاهش نسفاتین-۱ پلاسما در آزمودنی‌ها شد اما این کاهش معنادار نبود که از این نظر مغایر با تحقیق حاضر است. البته در دو مرحله خون‌گیری بعدی افزایش غیرمعنادار نسفاتین-۱ پلاسما مشاهده گردید [۱۷]. محققان در این کار پژوهشی کاهش در میزان نسفاتین-۱ را به ناشتایی شبانه منتسب کردند و از آنجا که این فاکتور به‌طور اصلی از عامل تغذیه تأثیر می‌پذیرد چنین کاهشی محتمل به‌نظر می‌رسد از طرفی چون در کار پژوهشی حاضر، آزمودنی‌ها فقط دو ساعت قبل از اجرای پروتکل از غذا منع شدند، شاید بتوان آن را دلیلی برای عدم افت بیان نسفاتین-۱ دانست. در پژوهش حاضر افزایش ۲۰ درصدی بیان نسفاتین-۱ را در گروه HIIE-0 نسبت

به گروه C-0 مشاهده شد. در مطالعه‌ی Jafari و همکاران بر روی تأثیر یک جلسه فعالیت هوازی بر سطوح نسفاتین-۱ سرمی مردان سالمند غیر ورزشکار، با ۳۰ دقیقه فعالیت روی چرخ کارسنج، افزایش نسفاتین-۱ پس از تمرین را مشاهده کردند، اگرچه این افزایش معنادار نبود [۱۷]. سازوکار و دلیل پیشنهادی برای این افزایش غیرمعنادار، کم بودن هزینه انرژی ۳۰ دقیقه فعالیت با چرخ کارسنج اعلام شد. این محققان افزایش زمان تمرین را به‌عنوان عاملی مؤثرتر در بیان ژن نسفاتین-۱ دانستند. قنبری نیاکی و همکاران که ۸ هفته تمرین استقامتی روی رت‌های ویستار انجام دادند، گزارش کردند که مقدار بیان نسفاتین - ۱ هیپوتالاموس در رت‌های تمرین کرده پایین‌تر بوده است، اما این تغییرات به حد معنی‌داری نرسید. این پژوهشگران اشاره کردند شاید برداشت غذا، نه آب، از قفس حیوانات، ٤ ساعت قبل از نمونه برداری موجب کاهش بیان نسفاتین – ۱ شده است و تأکید کردند احتمالاً تأثیر شدت فعالیت و دوره‌های برگشت به حالت اولیه پس از تمرین بر بیان و غلظت نسفاتین- ۱ در بافت‌های متفاوت، متغیر می‌باشد [۱۸]. همسو با نتایج تحقیق حاضر، Ghanbari-Niaki و همکاران، تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی روی بیان نسفاتین – ۱ را در رت‌های ماده بررسی کرد. نتایج آنها نشان از افزایش معنادار نسفاتین_۱ کبد، روده‌ی کوچک، کلیه و پلاسما ناشی از تمرینات هوازی بود. مجدداً اشاره گردید که اگرچه سازوکار تأثیر تمرین استقامتی روی نسفاتین شناخته شده نیست اما گرسنگی وتغذیه روی سطوح آن تأثیر دارد [١٤]. Chaolu و همکاران اثر ٤ هفته رژیم غذای پُرچرب و ورزش ارادی را روی موش‌های نر بررسی نمودند، در مجموع اظهار کردند رژیم غذایی پُرچرب موجب کاهش نسفاتین_۱ و آدیپونکتین می‌شود اما این کاهش توسط ورزش سرکوب می شود [۱۹]. همسو با تحقیق پیش رو، Hagshenas و همکاران نیز که تأثیر دو نوع شیوه‌ی تمرین استقامتی در رت‌های چاق را بررسی کردند، نتایج آنها نشان داد که نسفاتین-۱ پلاسمایی رت‌های تمرین کرده نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت [۲۰]. Tavasoli و همکاران نشان دادند تمرین مقاومتی دایره‌ای در نوجوانان دارای اضافه وزن، منجر به افزایش معنادار نسفاتین-۱ و گرلین آسیل دار می‌شود [۲۱]. این محققان اذعان کردند، از آنجا که شدت فعالیت ورزشی بر هزینه کرد انرژی استراحتی و آدیپوکاین‌ها تأثیر دارد و تمرین‌های با شدت کم و متوسط نسبت به تمرین‌های با شدت بالا، هزینه‌ی انرژی تمرینی بالایی دارد، به‌نظر می‌رسد این برنامه‌ی تمرین ۱۲ هفته‌ای با شدت پایین که نیازمند هزینه‌ی انرژی بیشتری بوده، بر سطح نسفاتین ـ۱ تأثیر گذار باشد و تغییرات معناداری را در آن ایجاد نماید [۲۱]. در پژوهش دیگری توسط توفیقی و همکاران، تغییرات نسفاتین-۱ با ۸ هفته تمرین استقامتی در مردان جوان چاق بررسی شد. نتایج نشان داد که سطوح سرمی نسفاتین-۱ پس از ۸ هفته تمرین استقامتی با شدت پایین تا متوسط، کاهش نیافته بود [۲۲].

علاوه بر عوامل تغذیه‌ای، وزن و ورزش، دیابت نوع دو نیز بیان نسفاتین-۱ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. رت‌های دیابتی سطوح پروتئینی نسفاتین-۱ کمتری نسبت به گروه‌های غیردیابتی در جزایر پانکراس نشان دادند. در یک مطالعه، سطوح نسفاتین-۱ کمتر بیماران تازه مبتلا شده به دیابت نوع دو و اختلال در تحمل گلوکز گزارش شده است [۷]. نیمه عمر نسفاتین-۱ حدود ۹-۱۰ دقیقه گزارش شده است. علاوه بر این نشان داده شده است که اثر داخل سلولی آن پایدار است. اگر چه سازوکارهای داخل سلولی و ضد هایپرگلایسمی نسفاتین – ۱ هنوز مشخص نشده است. در آزمایشات in vivo نشان داده شده است که rNesfatin-1 از تأثیرات ضد هایپرگلیسیمی به‌وسیله آنتاگونیست PPAR-γ و مهار کننده AMPK که از سیگنالینگ انسولین جلو گیری می‌کند [۱۰].

AMPK یک تنظیم کننده‌ی کلیدی در متابولیسم چربی و گلوکز است. AMPK به‌عنوان کلید اصلی سوخت‌وساز منتسب شده است زیرا فعالیت آن با وضعیت انرژی سلول تنظیم می‌شود. نشان داده شد که نسفاتین ـ۱ موجب افزایش فسفریلاسیون AMPK به همراه سرکوب زیاد فعالیت، mRNA و سطوح پروتئین PEPCK کبدی در رت‌های با رژیم چرب و معمولی می‌شود. از آنجا که AMPK هوموستاز گلوکز را عمدتاً از راه سرکوب بیان ژن گلوکونئوژنی و تولید گلوکز کنترل می‌کند [۲۳]، اثر سرکوبی نسفاتین ـ۱ مرکزی روی HGP می‌تواند عمدتاً به توانایی آن در جلوگیر از بیان mRNA و پروتئین، PEPCK از طریق فعال شدن AMPK، منتسب شود. به‌علاوه، نشان داده شده که فعال شدن AMPK، جذب گلوکز توسط عضله‌ی اسکلتی را افزایش می‌دهد [۲۵، ۲٤].

بنابراین افزایش فسفریلاسیون AMPK توسط نسفاتین ـ۱ مرکزی می‌تواند مسؤول بهبود مصرف گلوکز در عضله باشد [۲۶].

متأسفانه همان‌گونه که ذکر شد سازوکارهای درگیر در تغییرات نسفاتین-۱ هنگام فعالیت ورزشی هنوز شناسایی نشده‌اند. در دهه‌ی اخیر، نسفاتین-۱ به‌عنوان عاملی که هم در اشتها و کاهش وزن و هم در هوموستاز گلوکز دخالت دارد و از این رو هم برای ورزشکاران سطح بالایی که در آرزوی پیروزی در نبرد با چربی‌های اضافی بدنشان هستند و هم برای بیماران دیابتی که درگیری زیادی با انسولین و البته موارد تغذیه‌ای دارند می‌تواند کاربردهای مناسبی داشته باشد. از آنجا که فاکتور مذکور به تازگی مورد شناسایی و توجه قرار گرفته، هنوز برای تعیین تأثیرات قطعی آن نیاز به تحقیقات پزشکی و ورزشی بیشتری احساس می‌شود. تحقیق حاضر که اثرگذاری تمرین تناوبی شدید بر تغییرات ژنی نسفاتین-۱ بررسی نموده است نشان داد که فعالیت ورزشی با اولویت تمرینات هوازی موجب افزایش بیان نسفاتین-۱ در آزمودنی‌های دیابتی می‌شود. در مجموع این تحقیق نیز همانند بسیاری از فعالیت‌های پژوهشی دیگر بر تجویز تمرینات ورزشی برای بیماران دیابتی تاکید می‌کند.

ماخذ

1. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003; 52(9):2191-7.
2. Li Y, Guo H. Subcutaneous implanted system for the treatment of type 2 diabetes. Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. *Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2011; 33(4):473-7.
3. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2010; 11(9):633-47.
4. Ku Y, Han K, Ahn H, Kwon H, Koo B, Kim H, et al. Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol-binding protein-4 concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research* 2010; 38(3):782-91.
5. Scotece M, Conde J, Abella V, López V, Lago F, Pino J, et al. NUCB2/nesfatin-1: A new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *Journal of Orthopaedic Research* 2014; 32(5):653-60.
6. Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:12.
7. Prinz P ,Stengel A. Expression and regulation of peripheral NUCB2/nesfatin-1. *Current Opinion in Pharmacology* 2016;31:25-30.
8. Aydin S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010; 31(12):2236-40.
9. Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 2012; 120(02):91-5.
10. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu J-N. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochemical and biophysical research communications* 2010; 391(1):1039-42.
11. Aydin S. Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. *Current pharmaceutical design* 2013; 19(39):6986-92.
12. Aydin S. Multi-functional peptide hormone NUCB2/nesfatin-1. Endocrine. 2013;44(2):312-25.
13. Gonzalez R, Perry R, Gao X, Gaidhu M, Tsushima R, Ceddia R, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology* 2011; 152(10):3628-37.
14. Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad S, Ansari-Pirsaraei Z. Effects of Aerobic Training on Tissue Nesfatin-1/Nucleobindin-2 mRNA, Plasma Nesfatin-1 and High-density Lipoprotein Concentration in Female Rats. *Iranian Journal of Health and Physical Activity* 2013; 4(2):1-7.

۱۵. ایرج صالحی؛ محمدی مصطفی؛ فرج نیا صفر علی؛ قدیری صوفی فرهاد؛ بدل زاده رضا؛ وطن خواه امیر منصور. تأثیر ورزش شنا بر استرس اکسیداتیو و شاخص آنتروژنیک در خون رت‌های نر دیابتیک. *مجله‌ی علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان* ۱۳۸٦؛ ۱٤(۳)؛۲۹-۳۵

۱٦. حاجی حسنی عبدالحمید؛ بحرپیما فرید؛ بختیاری امیرهوشنگ. بررسی اثر تمرینات اکسنتریک و کانسنتریک

Endocrinology and Metabolism at Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services 2014; 15(6)519-526.

۲۲. توفیقی اصغر؛ مهربانی جواد؛ خدیوی سید محسن. اثر هشت هفته تمرین استقامتی هوازی بر تغییرات نسفاتین-۱ و گرلین آسیل دار در مردان چاق جوان. *مجله‌ی دانشکده پزشکی و دانشگاه علوم پزشکی مشهد* ۱۳۹۳؛ ۵۶۲-۵۷۰

23. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. Endocrinology. 2009;150(11):4911-9.
24. Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nature reviews Molecular cell biology* 2007; 8(10):774-85.
25. Li Q-C, Wang H-Y, Chen X, Guan H-Z, Jiang Z-Y. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regulatory peptides* 2010; 159(1):72-7.
26. Yang M, Zhang Z, Wang C, Li K, Li S, Boden G, et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2012; 61(8):1959-68.

بر نوسنات پاسچر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲. *فصلنامه کومش* ۱۳۹٤؛ ۱۷(۲)،٤۹۳-۵۰۰

17. Jafari M, and Mogharnasi M. The Protective Effect of Different Methods of Exercise Training on Plasma Levels of Nesfatin-1, Cardiorespiratory Endurance and Body Composition in Overweight and Obese Females. 2015؛ 61-67.

۱۸. قنبری نیاکی عباس؛ حسین پور فاطمه؛ فتحی رزیتا؛ صفایی کناری علیرضا. اثر هشت هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن نسفاتین و غلظت آن در هیپوتالاموس موش‌های صحرایی نر. *مجله‌ی علمی پژوهشی طب جنوب* ۱۳۹۱؛ ۱۵(۳)،۱۷۱-۱۸۲

19. Chaolu H, Asakawa A, Ushikai M, Li Y-X, Cheng K-C, Li J-B, et al. Effect of exercise and high-fat diet on plasma adiponectin and nesfatin levels in mice. *Experimental and therapeutic medicine* 2011; (2):369-73.
20. Hagshenas R, Asliasgar R, Kordi M, Mahdi H, Shabkhiz F, Shariyatzade Jenidi M. The Effect of a 12 -Week Endurance Training on IL-6, IL-10 and Nesfatin -1 Plasma Level of Obese Male Rats. *Journal of Sport Biosciences* 2013; 4(5)109-122.
21. Tavassoli H, Tofighi A, Hossein panah F, Hedaytai M. Appetite and Exercise; Influence of 12 Weeks of Circuit Resistance Training on the Nesfatin-1 to Acylated Ghrelin Ratio of Plasma in Overweight Adolescents. *Journal of*

THE EFFECT OF A HIGH INTENSITY INTERVAL EXERCISE (HIIE) ON HYPOTHALAMIC NESFATIN-1 GENE EXPRESSION OF DIABETIC MALE RATS

Mohammad Moradi [1*], Ali asghar Ravasi [1], Vahid Talebi [2], Mousa Khalafi [3]

1. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran*
2. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran*
3. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Gilan, Rasht, Iran*

ABSTRACT

Background: Nesfetin-1 is known as the peptide which interfere in appetite and glucose hemostasis. The aim of the present study is to investigate the effects of two kinds of acute exercise to nesfatin-1 gene expression of diabetic rats.

Methods: In this study, has utilized the diabetic vistar staggy rats with STZ (12 week-age, 220-240 gr-weight). Animals were divided into four group: high intensity interval exercise (HIIE-0), control (C-0), (witch immediately has murdered after the exercise) and high intensity interval exercise (HIIE-2), and control (C-2), (which has murdered 2 hours after the exercise). HIIE group activated on the treadmill with 25 and 14 meter/minute in the 12 interval-one-minute period.

Results: After removing hypothalamus and extraction of RNA, has down RT.PCR. The Independent T test analyzed and level of significance has been considering at 0/01 The exercise activity caused the significant increase of gene expression in the HIIE-0 group (P=0/001). But there was not significant increase in the HIIE-2 group (P=0/234).

Conclusion: The results of this study displayed that one session of high intensity interval activity caused an increase immediately after the exercise in the hypothalamic nesfatin-1 gene expression of vistar staggy rats.

Keywords: Nesfatin-1, High intensity interval exercise, Diabetics rat

[*] Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Quds St, Enghelab Sq, Tehran, Iran. phone: +982188351730, E-mail: m.moradi13@ut.ac.ir