

## تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا و استقامتی بر میزان قند خون و محتوای پروتئین TORC1 در بافت چربی زیر جلدی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو

سیده سوگند حسینی<sup>۱</sup>، محمدرضا اسماعیل‌زاده طلوعی<sup>۱\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** پروتئین TORC1 عاملی مهم در تنظیم سوخت و ساز بافت چربی است. دیابت نوع دو می‌تواند منجر به نقص در عملکرد آن و توسعه‌ی چاقی شود. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) و استقامتی بر میزان قند خون و محتوای پروتئین TORC1 در بافت چربی زیر جلدی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو است. روش‌ها: در این مطالعه، ۱۸ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه‌ی نر از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن  $27.0 \pm 3.0$  گرم انتخاب شدند. پس از دیابتی شدن از طریق محلول استرپتوزوتوسین و نیکوتین‌آمید، به روش تصادفی به ۳ گروه: (۱) تمرین HIIT (۲) تمرین استقامتی و (۳) کنترل (هر گروه ۶ سر) تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی ۴ روز در هفته مطابق با برنامه‌های تمرینی HIIT و استقامتی به مدت ۸ هفته به تمرین ورزشی پرداختند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳، آزمون آنوای یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

**یافته‌ها:** هشت هفته تمرین HIIT و استقامتی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح قند خون ( $P < 0.001$ ) و افزایش معنی‌دار در محتوای پروتئین TORC1 ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل شدند.

**نتیجه‌گیری:** تمرین HIIT و استقامتی، سطوح قند خون را کاهش و محتوای پروتئین TORC1 را افزایش داده‌اند، که این تمرین‌های ورزشی می‌تواند راه درمانی مناسب و غیرتهاجمی برای کنترل دیابت و همچنین تنظیم سوخت و ساز بافت چربی در افراد دیابتی نوع ۲ که مستعد چاقی هستند، باشند.

**واژگان کلیدی:** قند خون، تمرین استقامتی، تمرین تناوبی با شدت بالا، بافت چربی زیر جلدی، پروتئین TORC1، دیابت نوع دو

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شمال، آمل، ایران

\***نشانی:** مازندران، آمل، کیلومتر پنج جاده‌ی هراز، دانشگاه آمل، دانشکده علوم ورزشی. شماره: ۰۱۱۴۴۲۰۳۷۵۵، ایمیل: r.toloe@shomal.ac.ir

## مقدمه

شیوع فزاینده‌ی چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن از جمله سندرم متابولیک، دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی-عروقی، به عنوان یک چالش فزاینده برای سلامتی در سطح جهان مطرح شده است [۱]. بیماری دیابت از جمله بیماری‌های متابولیک در حال گسترش است که به‌خاطر مرگ‌ومیر، عوارض بالا و هزینه‌های درمانی، فشار اقتصادی هنگفتی بر خانواده و اجتماع وارد می‌کند [۲]. دیابت نوع ۲ به‌علت فرآیند کاهش متابولیسم بدن، افزایش بافت چربی و کم‌حرکی، شیوع بیشتری دارد. این بیماری شامل گروهی از بیماری‌های متابولیک است که در اثر نقص در عملکرد و ترشح انسولین ایجاد شده و منجر به افزایش مقدار گلوکز در خون می‌گردد [۳]. مقاومت به انسولین یکی از مهم‌ترین عوامل آسیب‌شناختی برای این بیماری‌ها، به ویژه دیابت نوع دو شناخته شده است. توسعه‌ی مقاومت به انسولین فرآیندی چند مرحله‌ای و پیچیده‌ای است که تحت عوامل ژنتیکی و محیطی مانع برداشت گلوکز توسط عضله‌ی اسکلتی و بافت چربی می‌شود [۴].

عوامل مختلف سلولی و مولکولی در ایجاد این عوارض درگیر هستند که از مهم‌ترین آنها، فاکتور مبدل تنظیم‌کننده فعالیت-۱ پروتئین CREB (TORC1) است. این پروتئین همچنین به عنوان فاکتور هم‌فعال‌ساز-۱-رونویسی تنظیم‌شونده مربوط به پروتئین متصل‌شونده به عناصر پاسخ‌دهنده به آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای (CREB) شناخته می‌شود و پروتئینی است که در انسان توسط ژن CRTC1 کدگذاری می‌شود [۵]. این پروتئین از بافت‌هایی مانند بافت چربی، مغز جنین، کبد، قلب بزرگسالان، عضلات اسکلتی، کبد و غدد بزاقی و مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی بزرگسالان بیان می‌شود [۶]. پروتئین TORC1 برای حفظ تناسب اندام و سوخت و ساز بدن مهم است. پروتئین TORC1 می‌تواند در درجه اول بر هیپوتالاموس که مرکز کنترل سیری است اثر بگذارد. این پروتئین منبع ژن مرتبط با کاهش چاقی در زمینه چاقی است و نشان داده شده که پروتئین TORC1 ممکن است نقش مهمی

در عملکرد چربی ایفا کند [۷].

در سال‌های اخیر نقش بالقوه تمرینات ورزشی برای پیشگیری و درمان بسیاری از اختلالات متابولیکی از جمله مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت نوع دو مشخص شده است [۸]. برخی از آثار تمرینات ورزشی منظم به‌واسطه‌ی نقش این نوع مداخلات در بهبود حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز و چربی کبد، التهاب سیتامیک مزمن، وضعیت آنتی‌اکسیدانی و همچنین عملکرد میتوکندریایی است [۹، ۱۰]. با وجود این، سازگاری ایجاد شده به‌دنبال تمرینات ورزشی، وابسته به مؤلفه‌های تمرینی از جمله شدت، مدت و نوع تمرینات ورزشی است [۱۱]. شواهد قوی وجود دارد که فعالیت ورزشی منظم به وزن بدن و از دست دادن چربی، حفظ وزن بدن و کاهش چربی و تناسب متابولیکی در چاقی کمک می‌کند. تمرینات استقامتی به‌نظر می‌رسد در این زمینه بیشترین تأثیر را داشته باشد [۱۲]. هدف از انجام تمرینات استقامتی به‌کارگیری حداکثر توان در بیشترین ظرفیت اکسیداسیون چربی‌ها و کاهش اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها است. در ضمن تمرینات استقامتی در کاهش چربی‌های بدن و در نتیجه افزایش متابولیسم بدن تأثیر چشم‌گیری دارد [۱۳]. یکی از روش‌های دیگر تمرینی که توسط عده‌ای از پژوهشگران عرصه‌ی فیزیولوژی ورزشی توصیه می‌گردد، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) است [۱۴]. از ویژگی‌های بارز این تمرینات، حجم کم و در عین حال، اثربخشی بر هر سه سیستم انرژی است. در مجموع سازگاری‌های فیزیولوژیکی درگیر در بهبود اجرا در تمرینات HIIT را می‌توان به تعامل نزدیک و هم‌زمانی سه بعد مهم از بدن انسان، یعنی سازگاری‌های محیطی، عصبی و قلبی-عروقی در نظر گرفت [۱۵، ۱۶].

در ارتباط با تأثیر تمرینات ورزشی بر روی محتوای پروتئین TORC1 مطالعات بسیار کمی گزارش شده است که در این راستا، در تحقیقی Rossetti و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی داوطلبانه کارسنج بر روی موش‌های دچار نقص TORC1 پرداختند. موش‌ها به مدت ۸ هفته فعالیت

<sup>1</sup> Transducer Of Regulated CREB Activity 1 (TORC1)

<sup>2</sup> CREB-Regulated Transcription Coactivator 1

<sup>3</sup> High-Intensity Interval Training

اختیار موش‌های صحرائی قرار داده شد.

### ایجاد دیابت نوع دو

برای ایجاد دیابت نوع دو در موش‌ها، در مرحله‌ی اول محلول نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید و در مرحله‌ی بعد، بعد از ۱۵ دقیقه، محلول استرپتوزوتوسین (STZ)<sup>۱</sup> (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با  $PH=4/5$ ) به‌صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق شد [۱۹]. جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آنها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه‌ی خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی موش‌ها اندازه‌گیری شد و قند خون از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تا ۲۶۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع دو در نظر گرفته شد [۲۰]. یک هفته پس از القای دیابت بعد از آشنایی‌سازی موش‌های گروه‌های تمرین با نوارگردان به‌مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، به روش تصادفی به ۳ گروه (۱) گروه تمرین HIIT (۶ سر) (۲) گروه تمرین استقامتی (۶ سر) و (۳) گروه کنترل (۶ سر) تقسیم شدند.

### برنامه‌های تمرینی

تمرین HIIT، موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه گرم کردند. سپس برنامه‌ی تمرینی شامل ۵ وهله ۴ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه سرد کردند. کل مدت‌زمان دویدن موش‌های صحرائی در هر جلسه بر روی نوارگردان ۴۴ دقیقه بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ۸ هفته تغییری نداشت [۲۱]. تمرین استقامتی، دویدن روی نوارگردان با مدت‌زمان ۴۴ دقیقه، شامل ۶ دقیقه گرم کردن (۳۲ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت)، ۳۲ دقیقه تمرین استقامتی

ورزشی داوطلبانه را انجام دادند. این محققان بیان کردند که پروتئین TORC1 نقش حیاتی در تعادل انرژی ایفا می‌کند و موش‌های فاقد TORC1 مستعد و آسیب‌پذیرتر برای توسعه‌ی چاقی هستند [۱۷]. در تحقیقی دیگر Choong و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تأثیر پروتئین TORC1 در نمایه‌ی توده‌ی بدنی و توده‌ی چربی در بیماران ذهنی و افراد سالم بزرگسال پرداختند. یافته‌های این تحقیق نشان داد که پروتئین TORC1 می‌تواند در چاقی ژنتیک انسان در بیماران ذهنی و جمعیت سالم دخیل باشد [۱۸].

اطلاعات بسیار اندکی درباره‌ی این‌که چگونه پروتئین TORC1 منجر به تنظیم بافت سفید چربی می‌شود وجود دارد و هنوز به درک درستی از مسیرهای سلولی و ملکولی مرتبط با این پروتئین به‌دنبال فعالیت ورزشی استقامتی و HIIT وجود ندارد. بنابراین، امید بر این است که نتایج این تحقیق بتواند بینش‌های مهمی در عملکرد و تنظیم بافت چربی از طریق پروتئین TORC1 را ارائه دهد و اطلاعات مفیدی را برای تعدیل و تنظیم هموستاز متابولیک آشکار سازد. همچنین نتایج این تحقیق بتواند منجر به شناسایی اهداف بالقوه جدید برای درمان بیمارانی مانند افراد دیابتی نوع دو و چاق شود. بنابراین، هدف از تحقیق حاضر تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا و استقامتی بر میزان قند خون و محتوای پروتئین TORC1 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرائی چاق مبتلا به دیابت نوع دو است.

### روش‌ها

در این پژوهش، ۲۴ سر موش صحرائی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگوداولی با میانگین وزن  $270 \pm 20$  گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرائی از مرکز نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری و در دانشکده‌ی فارماکولوژی دانشگاه شیراز با دمای  $22 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگره‌داری شدند. غذای استاندارد (به‌صورت پلت) و آب (در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری) مورد نیاز حیوانات به‌صورت آزادانه در

<sup>1</sup> Streptozotocin

BioRad، ساخت آمریکا) در ژل آکریلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS)<sup>۲</sup> تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی بر روی غشاء انتقال داده شده و بعد از بلوکه کردن غشا با محلول سرم آلبومین گاوی ۳ درصد به مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاه با آنتی بادی اولیهی خرگوشی TORC1 با شماره سریال SC-271333 رقیق شده رقیق شده (۱/۵۰۰) در محلول بلاکینگ به مدت یک شب در دمای ۴ درجه پروب شدند. پس از سه بار شستشو با بافر فسفات نمکی توین دار با آنتی بادی ثانویه ضد خرگوشی کونژوگه با HRP (sc-2004) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مجاور گردیدند. کمپلکس های ایمنی ایجاد شده با روش کمی لومینسانس و استفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند. دانسیته ی باندها توسط نرم افزار Image J (نسخه ی ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه گیری شد و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی (بتا اکتین) به صورت چند برابر گروه کنترل ارائه شدند [۲۵].

### روش آماری

ابتدا از آزمون کالموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین نرمالیتی توزیع داده های تحقیق استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده ها در متغیرها، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و با توجه به معنادار بودن جهت مشخص کردن تفاوت میانگین بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری ( $P \leq 0.05$ ) در نظر گرفته شد. کلیه ی روش های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ی ۲۳ انجام گرفت.

### یافته ها

میانگین و انحراف استاندارد داده های مربوط به وزن بدن موش های صحرائی در هفته اول و هشت هفته بعد از اعمال متغیرهای مستقل دیابت و تمرین در سه گروه کنترل، تمرین استقامتی و تمرین HIIT در جدول ۱ آورده شده است.

(۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت) و ۶ دقیقه سرد کردن (۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر سرعت) بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در هشت هفته تغییری نداشت [۲۲].

**آزمون اندازه گیری حداکثر سرعت (آزمون افزایشی حداکثر)**  
آزمون اندازه گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع شد و هر ۳ دقیقه سرعت ترمیمیل ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا موش های صحرائی به خستگی (چسبیدن موش ها به انتهای ترمیمیل) رسیدند. سرعتی که در آن موش های صحرائی به خستگی رسیدند، به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد [۲۳].

### بافت برداری

در این مدت، گروه کنترل هیچ گونه برنامه ی تمرینی نداشتند. همچنین موش های صحرائی هیچ گونه درمانی با انسولین را در طول دوره ی پژوهش نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی ها در زمان اجرای برنامه ی تمرینی، بعد از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه ی تمرین، موش ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی هوش شدند. سپس بافت چربی زیر جلدی از مکان لایه ی چربی اپیدیدیمال<sup>۱</sup> بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش های بعدی با دمای ۸۰- در فریزر گذاشته شد [۲۴].

### روش آزمایشگاهی

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه گیری شد. در این روش ابتدا همورنه ی بافت چربی زیر جلدی در لیز بافر RIPA حاوی آنتی پروتئاز کوکتیل (sigma) تهیه شد و پس از سانتیفریژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با سمپل Loading بافر، با الکتروفورز (مدل عمودی، شرکت

<sup>2</sup> Sodium Dodecyl Sulfate

<sup>1</sup> Epididymal Fat Pad

جدول ۱- آمار توصیفی وزن

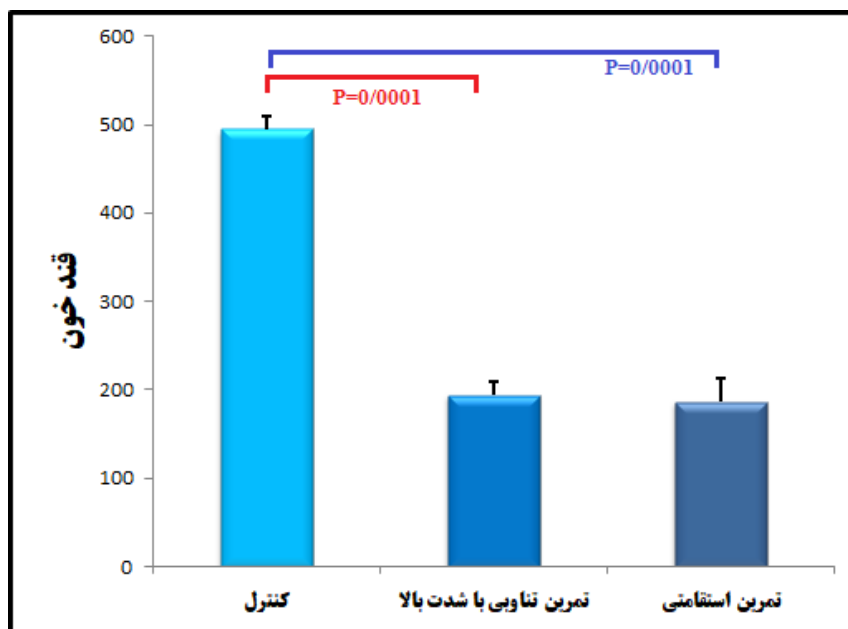
| متغیر               | گروه           | میانگین | انحراف استاندارد |
|---------------------|----------------|---------|------------------|
| وزن (گرم) هفته اول  | کنترل          | ۲۴۴/۱۶  | ۱۵/۰۱            |
|                     | تمرین HIIT     | ۲۵۳/۰۰  | ۲۰/۷۶            |
|                     | تمرین استقامتی | ۲۹۹/۰۰  | ۱۰/۴۳            |
| وزن (گرم) هفته هشتم | کنترل          | ۳۶۲/۰۰  | ۱۹/۹۴            |
|                     | تمرین HIIT     | ۲۱۵/۸۳  | ۱۱/۰۸            |
|                     | تمرین استقامتی | ۲۶۶/۳۳  | ۱۳/۷۵            |

تفاوت بین میزان قند خون در بین گروه‌های کنترل و تمرین HIIT ( $P < 0/0001$ )، کنترل و تمرین استقامتی ( $P < 0/0001$ ) است (شکل ۱).

در پایان پژوهش، نتایج نشان دادند که هشت هفته تمرین HIIT و استقامتی بر میزان قند خون موش‌های صحرایی نر اسپراگ‌داولی چاق مبتلا به دیابت نوع دو تأثیر معنی‌داری دارد ( $P < 0/0001$ ) (جدول ۲). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این

جدول ۲- تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه قند خون در گروه‌های مختلف

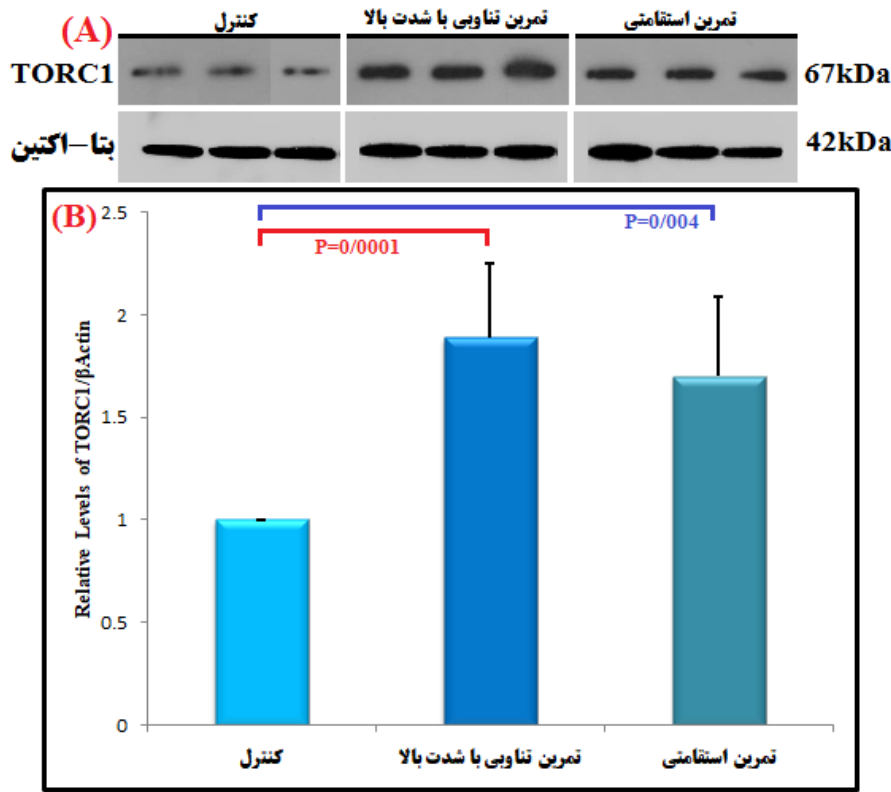
| متغیر                             | گروه           | میانگین | انحراف استاندارد | F      | سطح معناداری |
|-----------------------------------|----------------|---------|------------------|--------|--------------|
| قند خون<br>(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) | کنترل          | ۴۹۴/۱۷  | ۱۴/۶۷            | ۴۶۱/۲۲ | ۰/۰۰۰۱       |
|                                   | تمرین HIIT     | ۱۹۳/۵۰  | ۱۴/۷۶            |        |              |
|                                   | تمرین استقامتی | ۱۸۶/۰۰  | ۲۷/۷۹            |        |              |



شکل ۱- مقایسه‌ی (میانگین و انحراف استاندارد) میزان قند خون در گروه‌های مورد مطالعه

آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت بین پروتئین TORC1 در بین گروه‌های کنترل و تمرین HIIT ( $P < 0.0001$ )، کنترل و تمرین استقامتی ( $P < 0.004$ ) است.

همچنین، نتایج نشان دادند که هشت هفته تمرین HIIT و استقامتی بر محتوای پروتئین TORC1 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی نر اسپراگوداولی چاق مبتلا به دیابت نوع دو تأثیر دارد ( $P < 0.0001$ ) (شکل ۲، A و B).



شکل ۲- مقایسه‌ی محتوای پروتئین TORC1 در گروه‌های مورد مطالعه

(A): تصاویر ایمونوبلا‌تینگ پروتئین TORC1 و بتا-اکتین ( $\beta$ -actin) به‌عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت چربی زیرجلدی (B): نمودار ستونی (میانگین و انحراف معیار) نشان دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین TORC1 در مقابل کنترل داخلی

## بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر، پس از تجزیه و تحلیل میزان قند خون مشخص شد، که کاهش معناداری در میزان قند خون موش‌های صحرایی بین گروه‌های تمرین (HIIT و استقامتی) نسبت به گروه کنترل وجود دارد. همچنین، محتوای پروتئین TORC1، به‌دنبال هشت هفته تمرین HIIT و استقامتی افزایش معنی‌داری را در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو نشان داد. فعالیت ورزشی منظم همانند تمرین استقامتی تأثیر خوبی بر چاقی و دیابت نوع دو دارد. در مقایسه با تمرین‌های تناوبی با

شدت متوسط، تمرین‌های HIIT تأثیر بهتری در کاهش چربی شکم در چاقی دارد [۲۶]. در تحقیق Hosseini و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی هشت هفته تمرین HIIT بر میزان قند خون موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو پرداختند. نتایج کاهش معنی‌داری را در میزان قندخون نشان داد [۲۷]. همچنین در تحقیق دیگر Bagheri و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر میزان قند خون موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند. میزان قند خون در انتهای هفته ششم کاهش معنی‌داری را نشان داد [۲۸]. نتایج این تحقیق‌ها با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا است؛ زیرا در هر دو تحقیق

جذب گلوکز را بهبود بخشد. با این حال، سازوکار دقیق هنوز باید درک شود [۳۳].

مطالعات بسیار کمی بر پروتئین TORC1 یا CRTC1 انجام شده است و محققان تحقیق حاضر فقط توانستند یک مطالعه پیدا کنند که محتوای پروتئین TORC1 را به دنبال تمرین ورزشی اندازه‌گیری کرده باشد. تنها تحقیق، تحقیق Rossetti و همکاران (۲۰۱۷) است که به بررسی تأثیر ۸ هفته فعالیت ورزشی داوطلبانه کارسنج بر روی موش‌های پرداختند. پروتئین TORC1 در بدنشان دچار نقص شده (ناکاو) بود. این محققان بیان کردند که پروتئین TORC1 نقش حیاتی در تعادل انرژی ایفا می‌کند و موش‌های فاقد TORC1 مستعد و آسیب‌پذیرتر برای توسعه‌ی چاقی هستند [۱۷]. نتایج تحقیق Rossetti و همکاران با نتایج تحقیق حاضر هم‌سو است؛ زیرا در تحقیق حاضر ما شاهد افزایش پروتئین TORC1 به دنبال انجام تمرین استقامتی و HIIT بودیم. افزایش این پروتئین می‌تواند منجر به تنظیم سوخت و ساز بافت چربی و بهبود عوارض دیابت می‌شود. پروتئین TORC1 می‌تواند اثرات مفید خود را با غیرفعال کردن پروتئین بسیار مهمی به نام CREB بگذارد. در واقع پروتئین CREB در سوخت و ساز گلوکز و اکسیداسیون بافت چربی نقش کلیدی دارد؛ پروتئین CREB، در سلول‌های بافت چربی فسفوریله می‌شود و فعالیت آن در افراد چاق افزایش می‌یابد. بنابراین کاهش چاقی می‌تواند منجر به کاهش محتوای پروتئین CREB شود و همچنین به نظر می‌رسد، پروتئین‌های خانواده CRTC می‌تواند سوخت و ساز سلول‌های چربی در بافت چربی را تنظیم کند. به‌طور خاص، افزایش پروتئین‌های خانواده CRTC یا TORC1 در بافت چربی (سفید، قهوه‌ای و بژ) برای کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به انسولین مهم است [۳۴]. در این راستا در تحقیق Kim و همکاران (۲۰۱۶) به بررسی رونویسی کوفاکتور TORC1 جهت محافظت از تجمع چربی در کبد پرداختند. این محققان گزارش کردند که رونویسی کوفاکتور TORC1 به‌طور گسترده منجر به حفاظت از تجمع چربی و استئاتوز کبدی می‌شود [۳۵]. همچنین در تحقیق دیگر Choong و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تأثیر پلی‌مورفیسم

گزارش شده و تحقیق حاضر میزان قند خون به دنبال انجام تمرین HIIT و استقامتی کاهش یافته است. از عوامل مهم در هر دو تحقیق خود تمرین ورزشی همراه با اصول تمرین یعنی شدت، مدت زمان و دیگر شرایط مانند تکرارها و مدت زمان ریکاوری است. نشان داده که تمرین‌های HIIT مزیت‌های بسیاری، از جمله منجر به پیشرفت‌های بهتری در کنترل متابولیسم، با توجه به سایر اشکال تمرین ورزشی دارد. همچنین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو سبب تنظیم وزن، قند خون و کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود [۲۹، ۳۰].

تجویز تمرین‌های HIIT می‌تواند تا حد مشخصی از بروز افت قند خون ناشی از ورزش و همچنین ناشی از ورزش طولانی مدت با شدت متوسط جلوگیری کند. بنابراین، رابطه‌ی بین تمرین HIIT و بیماران دیابتی برای اثبات نیاز به تحقیقات بیشتری دارد [۲۶]. با این وجود انجمن دیابت آمریکا توصیه می‌کند افراد مبتلا به دیابت نوع دو تمرین‌های هوازی را در هفته حداقل به مدت ۱۵۰ دقیقه با شدت بالا انجام دهند [۳۱].

بر خلاف نتایج تحقیق حاضر که تمرین استقامتی و HIIT منجر به کاهش قند خون در آزمودنی‌های دیابتی شد، در تحقیق Salehi و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تأثیر تمرینات HIIT و استقامتی بر میزان قند خون موش‌های دیابتی نوع دو پرداختند. میزان قند خون در گروه‌های دیابتی تمرین نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری را نشان داد [۳۲]. این افزایش در میزان قند خون می‌تواند به علت اختلال زیاد در عملکرد پانکراس، اختلال در جذب و مصرف گلوکز توسط اندام‌ها به خصوص عضله‌های اسکلتی و دیگر عوامل مانند شدت، مدت زمان تمرین ورزشی باشد. یکی از عوامل مهم اختلال در سازوکار پروتئین ناقل گلوکز (GLUT4)<sup>۱</sup> می‌تواند، باشد. علاوه بر این، اخیراً پیشنهاد کرده‌اند که فعالیت ورزشی منظم می‌تواند با کاهش این تغییرات اپی‌ژنتیکی ناشی از GLUT4، پروتئین PGC1 $\alpha$ <sup>۲</sup> و تنظیم کننده‌های پایین دست،

<sup>1</sup> Glucose transporter type 4

<sup>2</sup> Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator-1alpha

سوخت و ساز و کنترل بافت چربی در آزمودنی‌های دیابتی نوع دو که مستعد چاقی هستند شود. با این وجود باید به مشخصه‌های تمرین مانند مدت زمان، شدت، حجم و تکرار برنامه‌های تمرینی استقامتی و HIIT توجه کرد.

### سیاسگزاری

این مقاله حاصل تلاش نویسندگان پژوهش حاضر در دانشگاه شمال است. سیاسگزار تمام افرادی هستیم که در این امر ما را یاری کردند.

پروتئین TORC1 در نمایه‌ی توده‌ی بدن و توده‌ی چربی در جمعیت بزرگسالان پرداختند. یافته‌های این تحقیق نشان داد که پروتئین TORC1 می‌تواند در چاقی ژنتیک انسان دخیل باشد [۱۸].

در نهایت، هشت هفته تمرین استقامتی و تمرین HIIT سطوح قند خون را کاهش داد که نشان دهنده‌ی این مطلب است که این دو نوع تمرینی می‌تواند راه درمانی مناسب و غیرتهاجمی برای کنترل دیابت (کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به انسولین) باشد. همچنین انجام تمرین‌های استقامتی و HIIT توانست محتوای درون سلولی پروتئین TORC1 را افزایش دهد که این افزایش می‌تواند منجر به تنظیم

### مآخذ

1. Akbari A, Mohebbi H, Tabari E. The effects of high fat diet-induced obesity and interval and continuous exercise training on visceral fat SIRT1 and insulin resistance in male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2020; 19(2): 93-102.
2. Mobaraki A, Hejazi M, Ramadanpour MR. Effect of eight weeks aerobic periodic training with increasing intensity on insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin resistance in middle-aged women with type 2 diabetes. *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 2018; 25(4):317-25.
3. Luo L, Lu AM, Wang Y, Hong A, Chen Y, Hu J, et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Experimental Gerontology* 2013; 48(4):427-36.
4. Gomes P, Outeiro TF, Cavadas C. Emerging role of sirtuin 2 in the regulation of mammalian metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences* 2015; 36(11):756-68.
5. Xue ZC, Wang C, Wang QW, Zhang JF. CREB-regulated transcription coactivator 1: important roles in neurodegenerative disorders. *Sheng Li Xue Bao* 2015; 67(2):155-62.
6. Morhenn K, Quentin T, Wichmann H, Steinmetz M, Prondzynski M, Söhren KD, et al. Mechanistic role of the CREB-regulated transcription coactivator 1 in cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2019; 127:31-43.
7. Madiraju AK, Matsumura S, Montminy M. CRTC1 Maintains Metabolic Homeostasis and Protects Against Partial Lipodystrophy & Insulin Resistance by Regulating Diet-Responsive White Adipose Tissue Remodeling. *The FASEB Journal* 2020; 34(S1):1-10.
8. Américo AL, Muller CR, Vecchiato B, Martucci LF, Fonseca-Alaniz MH, Evangelista FS. Aerobic exercise training prevents obesity and insulin resistance independent of the renin angiotensin system modulation in the subcutaneous white adipose tissue. *PLoS One* 2019; 14(4):e0215896.
9. Pahk K, Cho HY, Kwon HR, Choi S, Kwon HW, Eo JS, et al. Exercise training could reduce inflammatory activity of visceral adipose tissue in overweight women. *Atherosclerosis* 2019; 287:e139.
10. Hoffmann C, Schneeweiß P, Kappler L, Randrianarisoa E, Schnauder G, Machann J, et al. Comparison of exercise training effects on mitochondrial substrate oxidation of skeletal muscle and adipose tissue of humans. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; 14(01):EP49.
11. Nunes PR, Martins FM, Souza AP, Carneiro MA, Orsatti CL, Michelin MA, et al. Effect of high-intensity interval training on body composition and inflammatory markers in obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2019; 26(3):256-64.
12. Steckling FM, Farinha JB, Figueiredo FD, Santos DL, Bresciani G, Kretzmann NA, et al. High-intensity interval training improves inflammatory and adipokine profiles in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2019; 125(1):85-91.
13. Jamali EL, Asad MR, Rassouli A. Effect of eight-week endurance exercise on resistin gene expression in visceral adipose tissues in obese rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences* 2017; 25(1):20-31.
14. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity



- interval training in health and disease. *The Journal of physiology* 2012; 590(5):1077-84.
15. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia* 2017; 60(1):7-23.
  16. Bayati M, Gharakhanlou R, Farzad B. Adaptations of physiological performance following high-intensity interval training. *Sport Physiology* 2015; 7(26):15-32.
  17. Rossetti C, Sciarra D, Petit JM, Eap CB, Halfon O, Magistretti PJ, et al. Gender-specific alteration of energy balance and circadian locomotor activity in the *Crtc1* knockout mouse model of depression. *Translational Psychiatry* 2017; 7(12):1-12.
  18. Choong E, Quteineh L, Cardinaux JR, Gholam-Rezaee M, Vandenberghe F, Dobrinis M, et al. Influence of *CRTC1* polymorphisms on body mass index and fat mass in psychiatric patients and the general adult population. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(10):1011-9.
  19. Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Moni Sivakumar S, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 2018; 22(5):493-501.
  20. Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. *Journal of Asian Natural Products Research* 2017; 19(10):1011-21.
  21. Khoramshahi S. Effect of five weeks of high-intensity interval training on the expression of miR-23a and Atrogin-1 in gastrocnemius muscles of diabetic male rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2017; 18(5):361-7.
  22. Burniston JG. Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity-controlled endurance exercise. *Proteomics* 2009; 9(1):106-15.
  23. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in *LDLR*<sup>-/-</sup> mice: role of aerobic exercise training. *American Journal of Cardiovascular Disease* 2017; 7(2):64-71.
  24. Zarei F, Sherafati Moghadam M, Shabani M, Jokar M. The effects of 4 weeks high intensity interval training on mammalian rapamycin target protein (mTOR) and sterol transcription factor regulatory protein-1 (SREBP1) proteins content in diabetics obese rats adipose tissue. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2019; 19(1):26-35.
  25. Jokar M, Sherafati Moghadam M. High intensity interval training inhibits autophagy in the heart tissue of type 2 diabetic rats by decreasing the content of foxo3a and beclin-1 proteins. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2019; 18(6):292-299.
  26. Xing X, Zhang S. PO-220 HIIT prescription and diabetes. *Exercise Biochemistry Review* 2018;1(5).
  27. Hosseini M, Hosseini M. The synergistic effect of eight weeks high-intensity interval training and resveratrol consumption on il-10 and tnf- $\alpha$  in diabetic male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2020; 19(3):134-42.
  28. Bagheri MS, Valipour dehnou V, Hematfar A. Effects of six weeks endurance training on protein levels of glut4 and hdac5 in soleus muscle in diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2019; 18(6):282-91.
  29. Sato Y. Overview of Exercise Prescription for Diabetes Patients and Its Application in Japan. *Journal of Science in Sport and Exercise* 2020; 4:1-0.
  30. Gordon JW, Dolinsky VW, Mughal W, Gordon GR, McGavock J. Targeting skeletal muscle mitochondria to prevent type 2 diabetes in youth. *Biochemistry and Cell Biology* 2015; 93(5):452-65.
  31. 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 Medicine* 2014; 44(2):211-21.
  32. Salehi A, Farzanegi P, Abbaszadeh H. The effect of interval and continuous training with resveratrol on the selected oxidative markers of heart tissue in type 2 diabetic rats. *Razi Journal of Medical Sciences* 2020; 27(5):108-18.
  33. Dos Santos JM, Moreli ML, Tewari S, Benite-Ribeiro SA. The effect of exercise on skeletal muscle glucose uptake in type 2 diabetes: An epigenetic perspective. *Metabolism* 2015; 64(12):1619-28.
  34. Altarejos JY, Montminy M. CREB and the *CRTC* co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nature reviews Molecular cell biology* 2011; 12(3):141-51.
  35. Kim H. The transcription cofactor *CRTC1* protects from aberrant hepatic lipid accumulation. *Scientific reports* 2016; 6(1):1-4.

## The Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training and Endurance On Blood Glucose and TORC1 Protein Content in Subcutaneous Adipose Tissue of Obese with Type 2 Diabetes Rats

Seyedeh Sogand Hosseini<sup>1</sup>, Mohammedreza Esmaelzadeh Toloei<sup>1\*</sup>

1. Department of Exercise Physiology, Sport Sciences Faculty, Shomal University, Amol, Iran

### ABSTRACT

**Background:** TORC1 protein is an important factor in regulating adipose tissue metabolism. Type 2 diabetes can lead to dysfunction and the development of obesity. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) and endurance on blood glucose and TORC1 protein content in subcutaneous adipose tissue of obese with type 2 diabetes rats.

**Methods:** In this study, 18 head 2 Sprague-Dawley male rats with a mean weight of  $270\pm 30$  g were selected. After becoming type 1 diabetic through streptozotocin and Nicotine amide solution, they were randomly divided into 3 groups: 1) HIIT training 2) endurance training and 3) control (6 heads per group). Exercise groups exercised 4 days a week for 8 weeks according to HIIT and endurance training programs. SPSS software version 23, one-way ANOVA and Tukey post hoc test were used to analyze the data.

**Result:** Eight weeks of HIIT and endurance training resulted in a significant decrease in blood glucose level ( $p < 0.0001$ ) and a significant increase in TORC1 protein content ( $P < 0.0001$ ) compared to the control group.

**Conclusion:** HIIT and endurance training lowered blood glucose levels and increase TORC1 protein content, which this training can be a suitable and non-invasive treatment to control diabetes and also regulate adipose tissue metabolism in type 2 diabetics who are prone to obesity.

**Keywords:** Blood Glucose, Endurance Training, High-Intensity Interval Training, Subcutaneous Adipose Tissue, TORC1 Protein, Type 2 Diabetes

\* Mazandaran Province-Amol-Haraz Road (5 km)-Shomal University- Postal Code: 46161-84596, Fax: 01144203755, Email: r.toloei@shomal.ac.ir

