

## تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر بیان ژن FTO در بافت چربی زیر پوستی موش‌های صحرایی دیابتی نژاد ویستار

پوریا محمدیان<sup>۱</sup>، داود خورشیدی<sup>۱\*</sup>، فاطمه کیانی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** ژن مرتبط با توده چربی و چاقی (FTO) با خطر افزایش چاقی و دیابت نوع دو ارتباط مستقیم دارد. هدف این مطالعه بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن FTO در بافت چربی زیر پوستی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو بود. **روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۱۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن  $220 \pm 10$  گرم با تزریق نیکوتین آمید-استریتوزوتوسین به دیابت نوع دو مبتلا شدند و تصادفی در دو گروه تمرین ( $n=6$ ) و کنترل ( $n=6$ ) قرار گرفتند. گروه تمرین، برنامه تمرینات تناوبی شدید را به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته با دویدن روی تردمیل اجرا کردند. ۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بیان ژن FTO در بافت چربی زیر پوستی، سطح گلوکز خون، انسولین و مقاومت انسولین در هر دو گروه اندازه‌گیری شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل در سطح  $P < 0.05$  انجام شد.

**یافته‌ها:** پس از مداخله ورزشی، سطح گلوکز خون، مقاومت انسولین و بیان ژن FTO بافت چربی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به میزان معنی‌داری کاهش یافتند ( $P < 0.05$ ). سطح سرمی انسولین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به میزان معنی‌داری افزایش یافت ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین تناوبی شدید می‌تواند سبب کاهش گلوکز خون، مقاومت انسولین و بیان FTO در بافت چربی رت‌های دیابتی نوع دو شود. بهبود کنترل گلیسمیک در رت‌های دیابتی ممکن است به کاهش بیان ژن FTO در پاسخ به تمرینات تناوبی شدید نسبت داده شود.

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی، دیابت نوع دو، مقاومت انسولین، ژن FTO

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران

\* **نشانی:** ساوه، بلوار شهید بهشتی، بلوار شهید فهمیده، شهرک دانشگاهی خاتم الانبیاء (ص)، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۹۱۲۵۹۰۸۰۲۶، پست الکترونیک: Khorshidavood@yahoo.com

## مقدمه

دیابت نوع دو یک ناهنجاری چند عاملی است که منجر به اختلال در هموستاز گلوکز می‌شود. این بیماری پیامد فعال شدن مسیرها و عوامل متعدد درگیر در مقاومت انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا است [۱]. با وجود این، بسیاری از عوامل مؤثر در بروز این بیماری هنوز ناشناخته مانده‌اند. عوامل خطر دیابت نوع دو شامل ترکیب پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی، متابولیکی و محیطی است که در تعامل با یکدیگر در بروز آن نقش دارند [۲].

در سال‌های اخیر مطالعات ژنتیکی مختلفی برای بررسی دقیق نقش ژن‌های درگیر در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع دو انجام شده است. بر این اساس واریانت‌های ژنتیکی متعددی شناسایی شده‌اند که در مقاومت انسولین یا اختلال در ترشح انسولین نقش دارند [۳، ۴]. در این بین ژن مرتبط با توده چربی و چاقی (FTO) به‌عنوان یک فاکتور ژنتیکی تأثیرگذار در بروز چاقی و دیابت نوع دو شناسایی شده است [۵، ۶]. این ژن در هیپوتالاموس و بسیاری از بافت‌های بدن از جمله بافت چربی، عضلات اسکلتی، کبد و پانکراس بیان می‌شود و در تنظیم هموستاز انرژی نقش دارد [۷، ۸]. براساس شواهد موجود FTO به‌عنوان اولین ژن مستعد کننده چاقی شناخته شده است که با افزایش خطر چاقی ارتباط مستقیم دارد [۹، ۶]. از طرفی در مطالعات مختلف ارتباط FTO با خطر بیماری‌های مرتبط با چاقی از جمله دیابت نوع دو به خوبی نشان داده شده است [۱۰، ۵]. بر پایه مطالعه‌ای که در این زمینه انجام شده است، بیان FTO در بیماران دیابتی نوع دو نسبت به افراد سالم بالاتر است و با شاخص‌های این بیماری مانند گلوکز خون، HbA1c، مقاومت انسولین و نمایه توده بدن همبستگی مثبتی دارد [۶]. سازکارهای مولکولی مربوط به اثر این ژن بر دیابت نوع دو به‌طور دقیق شناخته نشده است، با این حال مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که FTO از طریق افزایش چاقی و به‌طور عمده با تأثیر بر مقاومت انسولین، با دیابت نوع دو مرتبط است [۳]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که اثرات عوامل ژنتیکی مرتبط با

دیابت نوع دو را می‌توان با بهبود سبک زندگی، الگوهای تغذیه‌ای و سایر عوامل محیطی کاهش داد [۱]. بر این اساس به‌نظر می‌رسد فعالیت بدنی به‌عنوان یک عامل محیطی مهم می‌تواند اثرات ژنتیکی FTO بر چاقی و دیابت نوع دو را کاهش دهد. برخی مطالعات پیشین نشان داده‌اند فعالیت بدنی و سبک زندگی فعال تأثیر ژنوتیپ FTO بر پارامترهای چربی و نمایه توده بدن را کاهش می‌دهد [۱۱، ۱۲]. با این حال در مطالعه‌ای گزارش شده است که تمرینات مقاومتی کوتاه مدت در بیان FTO بافت چربی زیر پوستی رت‌های دیابتی نوع دو تغییری ایجاد نمی‌کند [۱۳]. بر این اساس به‌نظر می‌رسد هنوز در مورد اثربخشی تمرینات ورزشی بر تغییرات بیان ژن FTO یا پلیمورفیسم‌های آن در بافت چربی گونه‌های دیابتی شناخت دقیقی وجود ندارد. از این‌رو مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان FTO در بافت چربی، سطح گلوکز خون و مقاومت انسولین رت‌های دیابتی نوع دو انجام شد.

## روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی است که به روش آزمایشگاهی انجام شد. برای انجام این مطالعه از بین رت‌های موجود در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، ۱۲ سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی  $220 \pm 10$  گرم تهیه شدند که در ادامه به شیوه تصادفی در ۲ گروه کنترل و تمرین تناوبی (هر گروه ۶ سر رت) جای گرفتند. در ابتدا رت‌های مورد مطالعه جهت آشنایی و سازگاری با محیط به مدت یک هفته در آزمایشگاه حیوانات نگه داری شدند. در ادامه، پس از یک شب ناشتایی (۱۲ ساعت)، جهت القای دیابت نوع دو از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین استفاده گردید. به طوری که ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن موش، به‌صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با  $PH=4/5$  نیز به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. یک هفته پس از القای دیابت، سطح گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و گلوکز خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به

<sup>1</sup> Fat mass and obesity associated gene

در یک دوره تمرین تناوبی شدید شرکت کردند. هر جلسه تمرین شامل ۱۰ مرحله دویدن روی تردمیل به مدت یک دقیقه همراه با ۲ دقیقه استراحت فعال بود. سرعت دویدن در هفته اول ۱۶ متر بر دقیقه، هفته دوم و سوم ۲۰ متر بر دقیقه، هفته چهارم و پنجم ۲۵ متر بر دقیقه، هفته ششم و هفتم ۳۰ متر بر دقیقه، هفته هشتم و نهم ۳۳ متر بر دقیقه و هفته دهم تا دوازدهم ۳۶ متر بر دقیقه بود. همچنین سرعت دویدن در مرحله استراحت در هفته اول تا سوم ۱۰ متر بر دقیقه، هفته چهارم تا هفتم ۱۲ متر بر دقیقه و هفته هشتم تا دوازدهم ۱۴ متر بر دقیقه بود [۱۵]. پروتکل تمرین تناوبی به تفکیک مراحل فعالیت و استراحت فعال در جدول ۱ ارائه شده است. رت‌های گروه کنترل در تمرینات شرکت نکردند، اما پس از مداخله ورزشی هم‌زمان با رت‌های گروه تمرین تناوبی تشریح شدند.

عنوان معیار ابتلا به بیماری دیابت نوع دو در نظر گرفته شد [۱۴]. رت‌ها در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای  $22 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگه داری شدند. تعداد سه سر رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به گونه ای نگهداری شدند که هر یک از آنها آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند. در سرتاسر دوره مطالعه، رت‌ها توسط یک نفر نیز جابجا شدند. این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد IR.SSRI.REC.1400.1028 تأیید شده است.

پس از القای دیابت و آشنایی با دویدن روی تردمیل، رت‌های گروه تمرین به مدت ۱۲ هفته (۵ جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه)

جدول ۱- برنامه تمرین تناوبی شدید رت‌های گروه تمرین

مرحله فعالیت		مرحله استراحت فعال	
سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)
۱۶	۱	۱۰	۲
۲۰	۱	۱۰	۲
۲۵	۱	۱۲	۲
۳۰	۱	۱۲	۲
۳۳	۱	۱۴	۲
۳۶	۱	۱۴	۲

غوطه‌ور گردید و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. 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  $1/19$  و  $1/74$  درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون

رت‌های مورد مطالعه در هر گروه ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، به‌واسطه 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. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون به‌طور مستقیم از قبل حیوان گرفته شد. در ادامه بافت چربی زیرپوستی رت‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های  $1/8$  حاوی مایع RNAlater با نسبت ۲۰ درصد

دستورالعمل شرکت استخراج شد. پس از طراحی پرایمر توسط متخصص ژنتیک، سفارش ساخت آن به شرکت پیشگام داده شد و متعاقب یک هفته آماده‌سازی شد. ضمن اینکه از ژن RNA-polymerase 2 سلولی به‌عنوان ژن کنترل استفاده شد. جدول شماره ۲ الگوی توالی پرایمرها را نمایش می‌دهد.

آزمون انسولین به‌ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ بود. پس از اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا، مقاومت انسولین با استفاده از مدل ارزیابی هموستاتیک مقاومت انسولین محاسبه شد [۱۶]. RNA توسط کیت Rneasy protect (QIAGEN) mini kit از بافت چربی زیرپوستی مطابق با

جدول ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

ژن	توالی پرایمر	اندازه محصول	T m	ژن بانک
FTO	For: TACACAGAGGCCGAGATTGC Rev: AAGTCCACTTCATCATCGCAG	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA Polymerase II	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTT	164 bp	60	XM_008759265.1

پایین‌تر از گروه کنترل بود. همچنین تفاوت آماری معنی‌داری در شاخص مقاومت انسولین بین دو گروه مورد بررسی مشاهده شد. با وجود کاهش گلوکز خون و مقاومت انسولین، سطح انسولین خون در گروه تمرین تناوبی به میزان معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود. به‌عبارتی ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید سبب کاهش سطح گلوکز خون و مقاومت انسولین در گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل شد. باوجود این، تمرینات تناوبی شدید به افزایش سطح انسولین خون در رت‌های گروه تمرین تناوبی منجر شد (جدول ۳).

از آزمون کوموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. مقایسه گروه‌ها و بررسی اثر تمرین بر متغیرهای مورد مطالعه با استفاده از آزمون تی مستقل انجام شد. سطح معنی‌دار نیز  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت.

## نتایج

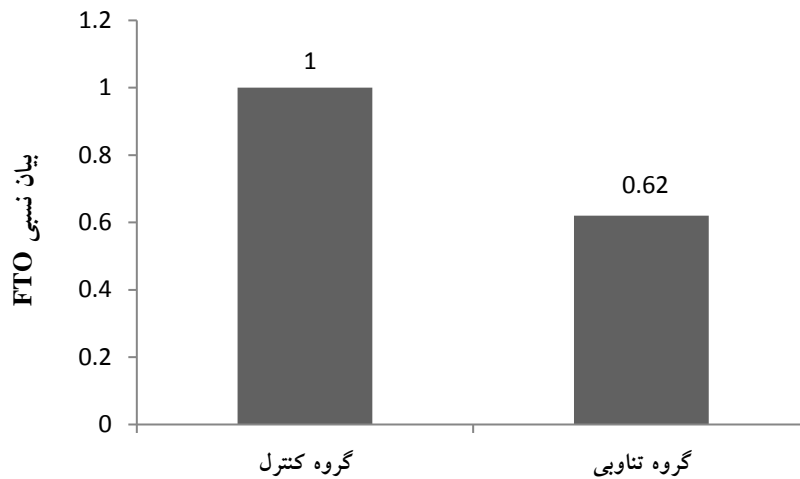
براساس نتایج مطالعه حاضر پس از مداخله تمرین تناوبی شدید، سطح گلوکز خون در گروه تمرین تناوبی به میزان معنی‌داری

جدول ۳- تغییرات متغیرهای مورد بررسی در گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه تمرین تناوبی	p-value
گلوکز (mg/dL)	$309 \pm 20$	$184 \pm 8$	۰/۰۰۱
انسولین ( $\mu\text{IU/ml}$ )	$4/13 \pm 0/29$	$6/18 \pm 0/33$	۰/۰۰۱
مقاومت انسولین	$3/14 \pm 0/06$	$2/80 \pm 0/16$	۰/۰۰۱
بیان نسبی FTO	۱	$0/62 \pm 0/13$	۰/۰۰۱

تمرینات تناوبی شدید موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن FTO در بافت چربی زیر پوستی در رت‌های گروه تمرین تناوبی به میزان معنی‌داری کمتر از گروه کنترل است (نمودار ۱). بر این اساس

همچنین آزمون تی مستقل نشان داد بیان نسبی ژن FTO بافت چربی زیر پوستی در رت‌های گروه تمرین تناوبی به میزان معنی‌داری کمتر از گروه کنترل است (نمودار ۱). بر این اساس



نمودار ۱- تغییرات بیان نسبی FTO در گروه های مورد مطالعه

در مورد اثرگذاری تمرینات ورزشی بر FTO بافت چربی در نمونه‌های دیابتی شواهد چندانی در دسترس نیست. با این حال، Yazdanpazhooh و همکاران با بررسی اثرات تمرینات مقاومتی بر بیان این ژن در رت‌های دیابتی نوع دو، نشان دادند ۶ هفته تمرین مقاومتی در بیان ژن FTO بافت چربی تغییری ایجاد نمی‌کند [۱۳]. متفاوت بودن تمرینات به‌کار رفته در مطالعه آنها و اندازه‌ای به تفاوت در نوع و مدت تمرین‌ها نسبت داده شود. تمرین تناوبی شدید نوعی روش تمرینی شامل دوره‌های کوتاه فعالیت شدید همراه با دوره‌های ریکاوری است که اثرات مطلوب آن در تعدیل عوامل متابولیکی و ژنتیکی مرتبط با دیابت در برخی مطالعات گزارش شده است [۱۸-۲۰]. علاوه بر نوع تمرین، مدت اجرای تمرین در نتایج مطالعه حاضر و مطالعه Yazdanpazhooh و همکاران دارای اهمیت است. بر این اساس به‌نظر می‌رسد دوره‌های تمرینی بلندمدت برای ایجاد سازگاری در عوامل متابولیکی و ژنتیکی مرتبط با دیابت کارایی بیشتری دارند. اگر چه با توجه به محدود بودن مطالعات انجام شده تأیید این موضوع نیازمند بررسی‌های بیشتری است. شدت فعالیت نیز عامل مهم دیگری است که می‌تواند تغییرات FTO را تحت تأثیر قرار دهد. در مطالعه‌ای Danaher و همکاران به بررسی اثرات حاد دو فعالیت هوازی با شدت‌های مختلف بر بیان FTO

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثرات بلندمدت یک دوره تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن FTO در بافت چربی زیرپوستی و سطوح انسولین، گلوکز و مقاومت انسولین رت‌های دیابتی نوع دو بررسی شد. براساس نتایج مطالعه حاضر، ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید به کاهش بیان FTO گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. ژن FTO به‌عنوان یک نشانگر تشخیص بالینی و درمان دیابت معرفی شده است که بیان آن در بیماران دیابتی نوع دو بالاتر از افراد سالم است و با تشدید بیماری نیز به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. با وجود این، گزارش شده است که ۱۲ هفته درمان دارویی به کاهش بیان FTO و بهبود شاخص‌های چاقی و دیابت نوع دو همچون نمایه توده بدن، سطح گلوکز خون و مقاومت انسولین در بیماران دیابتی نوع دو منجر می‌شود [۶]. به‌طور مشابهی در مطالعه دیگری نشان داده شد که درمان دیابت با داروی روزیگلیتازون با کاهش FTO mRNA بافت چربی زیر پوستی و بهبود حساسیت انسولین همراه است [۱۷]. بر این اساس یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر کاهش بیان FTO و مقاومت انسولین در گروه تمرین تناوبی در مقایسه با گروه کنترل، بیانگر نقش مهم ورزش به‌عنوان یک مداخله درمان غیر دارویی در تعدیل اثر ژنتیکی FTO بر چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن از جمله دیابت نوع دو است.

جدا از عوامل محیطی و هورمونی، فاکتورهای ژنتیکی زیادی شناسایی شده‌اند که با اختلال ترشح انسولین یا مقاومت انسولین در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع دو نقش دارند [۳]. برخی از آنها مانند FTO با گلوکز خون و مقاومت انسولین ارتباط مستقیم دارند [۲۶، ۶]. از این‌رو، کنترل گلیسمیک در رت‌های دیابتی مورد مطالعه را شاید بتوان به بهبود مسیرهای سیگنالینگ انسولین وابسته به FTO در بافت چربی زیر پوستی نسبت داد. برخی مطالعات دیگر نیز اثرات سودمند تمرینات ورزشی بر سطوح گلوکز و مقاومت انسولین رت‌های دیابتی را به تغییر سایر فاکتورهای ژنتیکی مرتبط با دیابت مانند FOXO1، PPAR $\gamma$  و TCF7L2 نسبت داده‌اند [۲۸، ۲۷، ۱۵].

### نتیجه‌گیری

براساس نتایج این مطالعه تمرینات تناوبی شدید سبب کاهش بیان ژن FTO در بافت چربی، کاهش گلوکز خون و مقاومت انسولین در رت‌های دیابتی نوع دو می‌شود. با توجه به این نتایج و با استناد به مطالعات ژنتیکی، بهبود کنترل گلیسمیک رت‌های مورد مطالعه را شاید بتوان به کاهش بیان FTO در بافت چربی نسبت داد. با وجود این، شناخت سازکاری‌های مولکولی مربوط به اثرگذاری ورزش بر فاکتورهای ژنتیکی و متابولیکی مرتبط با دیابت نیازمند بررسی‌های بیشتری است.

### سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه است. از همه کسانی که در این پژوهش با ما همکاری داشتند قدردانی می‌شود.

mRNA بافت عضلانی در افراد سالم پرداختند. در این مطالعه یک جلسه فعالیت هوازی شدید (با شدت ۸۰ درصد  $VO_{2peak}$ ) به کاهش بیان mRNA FTO منجر شد، درحالی‌که پس از فعالیت هوازی با شدت کم (با شدت ۴۰ درصد  $VO_{2peak}$ ) چنین تغییری ایجاد نشد [۲۱]. بنابراین با توجه به ماهیت تمرینات تناوبی شدید، به نظر می‌رسد یکی از مهم‌ترین دلایل کاهش بیان FTO در مطالعه حاضر شدت بالای تمرینات اجرا شده است.

سازکارهای مربوط به اثرگذاری ورزش و فعالیت بدنی بر بیان FTO هنوز به درستی مشخص نشده است، با وجود این، برخی مطالعات به نقش پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) اشاره نموده‌اند [۲۱]. گزارش شده است که AMPK به‌عنوان یک عامل کلیدی در کنترل متابولیسم انرژی در بافت‌های مختلف بدن مانند عضلات اسکلتی، بافت چربی و قلب نقش دارد [۲۲]. همچنین می‌تواند بیان FTO را در عضلات و بافت چربی تنظیم کند. به‌طوری‌که فعال‌سازی AMPK بیان FTO را کاهش و مهار آن بیان FTO را افزایش می‌دهد [۲۳]. از طرفی ورزش به‌عنوان فعال‌کننده فیزیولوژیک مسیر AMPK شناخته شده است [۲۴]. در این زمینه گزارش شده است که تمرینات ورزشی با افزایش پروتئین AMPK در موش‌های صحرایی دیابتی همراه است [۲۵]. این گزارش‌ها ممکن است تا اندازه‌ای سازکاری که ورزش به‌وسیله آن سبب کاهش بیان FTO می‌شود را توضیح دهد. از این رو شاید بتوان گفت که ورزش و فعالیت بدنی می‌تواند با فعال‌سازی مسیر AMPK سبب کاهش اثرات ژنتیکی FTO بر چاقی و دیابت شود. با وجود این، مطالعات بیشتر برای شناخت کامل سازکاری‌های مولکولی مربوط به تغییرات ناشی از ورزش FTO مورد نیاز است.

براساس یافته‌های دیگر مطالعه حاضر، کاهش بیان FTO در گروه تمرین تناوبی با بهبود گلوکز خون و مقاومت انسولین همراه بود.

### مآخذ

1. Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocused Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med Princ Pract* 2021; 30(2):109-121.
2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6275.

3. Kwak SH, Park KS. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Koreans. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018; 33(1):9-16.
4. Mambiya M, Shang M, Wang Y, Li Q, Liu S, Yang L et al. The Play of Genes and Non-genetic Factors on Type 2 Diabetes. *Front Public Health* 2019; 7:349.
5. Shill L, Alam M, Chowdhury A, Alam S. Association of FTO gene (rs9939609) with obesity and type-2 diabetes mellitus: Review from current studies. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* 2021; 28(4):447-52.
6. Wang Q, Wang J, Lin H, Huo X, Zhu Q, Zhang M. Relationship between fat mass and obesity-associated gene expression and type 2 diabetes mellitus severity. *Exp Ther Med* 2018; 15(3):2917-2921.
7. Kang Y, Liu F, Liu Y. Is FTO gene variant related to cancer risk independently of adiposity? An updated meta-analysis of 129,467 cases and 290,633 controls. *Oncotarget* 2017; 8(31):50987-50996.
8. Prakash J, Mittal B, Srivastava A, Awasthi S, Srivastava N. Association of FTO rs9939609 SNP with Obesity and Obesity- Associated Phenotypes in a North Indian Population. *Oman Med J* 2016; 31(2):99-106.
9. Ebrahimi YB, Ostadsharif M, Mohammadinejad P. Insights into the FTO Gene Impact on Obesity. *NCMBJ* 2017; 7 (28):9-18.
10. Yang Y, Liu B, Xia W, et al. FTO Genotype and Type 2 Diabetes Mellitus: Spatial Analysis and Meta-Analysis of 62 Case-Control Studies from Different Regions. *Genes (Basel)* 2017;8(2):70.
11. Chauhdary Z, Rehman K, Akash MSH. The composite alliance of FTO locus with obesity-related genetic variants. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2021; 48(7):954-965.
12. Celis-Morales C, Marsaux CF, Livingstone KM, et al. Physical activity attenuates the effect of the FTO genotype on obesity traits in European adults: The Food4Me study. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(4):962-969.
13. Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. Six Weeks Resistance Training Effect on FTO Expression in Type II Diabetes Rats. *IJDO* 2018; 10 (4):216-222.
14. Yarmohammadi M, Behboudi L, Eizadi M. Effect of Aerobic Training on Glucose-6-phosphatase Expression in the Liver Hepatocytes and Fasting Glucose in Type II Diabetic Rats. *J Diabetes Nurs* 2018; 6 (4):618-630.
15. Eizadi M, Soory R, Ravasi A, Baesy K, Choobineh S. Relationship between TCF7L2 Relative Expression in Pancreas Tissue with Changes in Insulin by High Intensity Interval Training (HIIT) in Type 2 Diabetes Rats. *JSSU* 2017; 24(12):981-993.
16. Oza MJ, Kulkarni YA. Formononetin Treatment in Type 2 Diabetic Rats Reduces Insulin Resistance and Hyperglycemia. *Front Pharmacol* 2018; 9:739.
17. Bravard A, Veilleux A, Disse E, et al. The expression of FTO in human adipose tissue is influenced by fat depot, adiposity, and insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(6):1165-1173.
18. Safarnezhad A, Peeri M, Azarbayjani M A, Delfan M. Effect of 8 Weeks High Intensity Interval Training on the Gene Expression of BAX and BCL-2 in the Left Ventricle of Diabetic Male Wistar Rats. *JSSU* 2020; 28(7):2833-2843.
19. Yeylaghi Ashrafi M R, Abednatanzi H, Ghazalian F. Changes of PEPCK Gene Expression in Liver Tissue and HOMA-IR after High-Intensity Interval Training and Royal Jelly Consumption in Rats with Type 2 Diabetes. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021; 31(196):111-124.
20. 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.
21. Danaher J, Stathis CG, Wilson RA, Moreno-Asso A, Wellard RM, Cooke MB. High intensity exercise downregulates FTO mRNA expression during the early stages of recovery in young males and females. *Nutr Metab (Lond)* 2020;17:68.
22. Yi D, Yu H, Lu K, Ruan C, Ding C, Tong L, Zhao X, Chen D. AMPK Signaling in Energy Control, Cartilage Biology, and Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:696602.
23. Wu W, Feng J, Jiang D, Zhou X, Jiang Q, Cai M, Wang X, Shan T, Wang Y. AMPK regulates lipid accumulation in skeletal muscle cells through FTO-dependent demethylation of N<sup>6</sup>-methyladenosine. *Sci Rep* 2017; 7:41606.
24. Lee, Jun-Ho. Comprehensive Relevance of AMPK in Adaptive Responses of Physical Exercise, Skeletal Muscle and Neuromuscular Disorders. *J Korean Soc Phys Med* 2018; 13(3): 141-150.
25. Jokar M, Sherafati Moghadam M, Salesi M. The Effect of Endurance Exercise On The Content Of AMPK And PGC-1 $\alpha$  Proteins In The Left Ventricular Heart Tissue Of Rats With Type 2 Diabetes. *Ijldd* 2020; 19 (5) :252-260.
26. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Primo D, Romero E. Association of the rs9939609 gene variant in FTO with insulin resistance, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in obese patients. *Nutr Hosp* 2016; 33(5):573.
27. Shahram Sohaily, Mojtaba Eizadi, Daniel Tarmast. Effect of resistance training on FOXO1 gene expression in subcutaneous fatty tissue in diabetic wistar rats. *J Gorgan Univ Med Sci* 2020; 21(4): 53-59.
28. Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. The effect of resistance training on PPAR $\gamma$  expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. *Razi J Med Sci* 2019; 26(8):68-77.

## Effect of High Intensity Interval Training on FTO Gene Expression in Subcutaneous Fatty Tissue of Diabetic Wistar Rats

Porya Mohammadiyan<sup>1</sup>, Davood Khorshidi<sup>1\*</sup>, Fatemeh Kiani<sup>1</sup>

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is directly associated with increased risk of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The purpose of this study was to investigate the effect of 12 weeks of high intensity interval training (HIIT) on FTO expression of subcutaneous fat tissue in T2DM rats.

**Methods:** In this experimental study, twelve males Wistar rats (220±10 g) with T2DM induced by streptozotocin-nicotinamide injection were randomly divided into exercise (n=6) and control (n=6) groups. The training group performed the HIIT protocol on a treadmill for 12 weeks and 5 days per week. FTO expression in subcutaneous fatty tissue, blood glucose level, insulin and insulin resistance were measured 48 hours after the last training session. Data were analyzed by independent T test at P< 0.05.

**Results:** Blood glucose level, insulin resistance and FTO expression in fat tissue decreased significantly in training groups compared to control group after the exercise intervention (P<0.05). Serum insulin increased significantly in training groups compared to control group (P<0.05).

**Conclusion:** It seems that HIIT can decrease glucose, insulin resistance and FTO expression of fat tissue of T2DM rats. Improved glycemic control in diabetic rats might be attributed to reduced FTO expression in response to HIIT.

**Keywords:** Interval training, Type 2 diabetes, Insulin resistance, FTO gene

\*Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Saveh Branch, Islamic Azad University, Shahid Beheshti Blvd, Shahid Fahmideh Blvd, Saveh, Iran. Tel: +989125908026, E-mail: khorshididavood@yahoo.com

