

نقش تمرین منتخب شنا به همراه عصاره لیکورایز بر مسیرهای سیگنالینگ SIRT1 در

عضله نعلی موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع دو

مریم طاهری^۱، مهرزاد عبادی قهرمانی^{۱*}، فرح نامنی^۱

چکیده

مقدمه: سیر توئین-۱ به‌عنوان سنسور متابولیک کلیدی در بافت‌های مختلف از جمله عضله اسکلتی و بافت شناخته شده است که می‌تواند نقش محوری در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپیدها از طریق فعالیت دی استیلاز ایفا کند. هدف از تحقیق حاضر بررسی نقش عصاره لیکورایز و تمرین منتخب شنا بر مسیرهای سیگنالینگ SIRT1 در عضله نعلی موش‌های صحرایی نر دیابتی بود.

روش‌ها: پژوهش از نوع تجربی و بنیادی و روش کار یک کارآزمایی تجربی با ماهیت توصیفی-تحلیلی است. ۵۰ سر موش خریداری شد و در ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. برنامه تمرینی اصلی شامل شنا کردن در تانکر ویژه جوندگان مخزن آب ویژه شنا به مدت ۶ هفته و ۵ جلسه در هفته بود. به‌منظور دیابتی کردن موش‌ها استرپتوزوتوسین تزریق شد. ۷ روز پس از تزریق قند خون موش‌ها اندازه‌گیری شد و موش‌هایی که قند خونشان بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود به‌عنوان نمونه دیابتی انتخاب می‌شوند. به دو گروه از موش‌های دیابتی عصاره ریشه لیکورایز خورانده شد. جهت تجزیه و تحلیل یافته‌های تحقیق از آزمون آنالیز واریانس دو راهه و با استفاده از نرم‌افزار SPSS26 استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد اثر متقابل تمرین شنا و مصرف عصاره لیکورایز بر مسیر سیگنالینگ SIRT1 از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/002$).

نتیجه‌گیری: SIRT1 نقش مهمی در کنترل هموستاز گلوکز بازی می‌کند. در واقع، تحت شرایط دیابتی فعالیت و میزان بیان ژن SIRT1 در بافت‌های مختلف علی‌رغم نقش متابولیکی و مهم، کاهش می‌یابد. تمرین شنا به همراه مصرف مکمل لیکورایز با تنظیم مثبت بیان ژن SIRT1 می‌تواند در پیشگیری و درمان بیماری دیابت مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: عصاره لیکورایز، تمرین شنا، مسیرهای سیگنالینگ SIRT1، عضله نعلی، دیابت

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

***نشانی:** تهران، شهرستان پیشوا، شهرک نقش جهان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین-پیشوا، کد پستی: ۳۳۸۱۷۷۴۸۹۵، نامبر: ۰۲۱۳۶۷۲۴۷۱۷، تلفن:

۰۲۱۳۶۷۲۵۰۱۱، پست الکترونیک: dr.ebadi2018@gmail.com

مقدمه

دیابت بیماری متابولیکی کشنده خاموشی است که مشخصه آن افزایش مزمن قند خون و اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است [۱]. این بیماری به دلیل نقص در ترشح انسولین، کارکرد آن و یا هر دو ایجاد می‌شود، در نتیجه سوخت‌وساز قند در بدن مختل شده و قند از حد طبیعی خود بالاتر می‌رود [۱]. قند خون مزمن با عوارض بلندمدت قابل توجهی به‌ویژه آسیب به کلیه‌ها، اعصاب، قلب و رگ‌های خونی همراه است [۲]. دیابت نوع دو یک بیماری مزمن است که فرد را از نظر سلامت عمومی و رفاه اجتماعی به طرق مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳]. شیوع فزاینده بیماری دیابت در جهان، نگرانی‌ها در مورد بیماری دیابت را افزایش داده است [۴]. بیماری دیابت (هم نوع یک هم نوع دو) باعث بروز عوارض ثانویه زیادی از جمله دردهای عصبی دیابتیک می‌شود، عوارضی که به شدت، کیفیت زندگی بیمار را کاهش داده و باعث افزایش هزینه‌های سلامت وی می‌شود. می‌توان گفت که علت اصلی ایجاد دردهای عصبی دیابتیک، افزایش قند خون است [۵]. گیاه درمانی یکی از کهن‌ترین شیوه‌های درمانی است که در دو دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است [۶]. یکی از گیاهانی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است، گیاه لیکورایز است. به‌علاوه، درمان سستی دیابت با استفاده از برخی گیاهان یا عصاره‌های گیاهی در سراسر جهان شناخته شده است [۷].

گیاه لیکورایز با نام علمی *Lycyrrhiza glabra L* به‌صورت علفی و پاپا در مدیترانه، آسیای میانه و اروپا می‌روید. در ایران در مزارع استان‌های فارس و لرستان به فراوانی یافت می‌شود. این گیاه دارای طیف وسیعی از اثرات فارماکولوژیکی است که از آن جمله می‌توان به اثرات ضد التهابی، خواب آوری، ضد سرفه، محافظت کبدی، ضد زخم معده، ضد آلرژیک و درمان‌کننده هپاتیت ویروسی و تنظیم‌کنندگی فعالیت سیستم ایمنی اشاره کرد. بخش عمده‌ای از فعالیت‌های اشاره شده از عصاره گیاه لیکورایز را به آگلیکون ساپونینی - گلیسریتینیک اسید نسبت می‌دهند. گلیسریتینیک اسید ساختمان شبه استروئیدی دارد و مشتق سستیک آن به نام کرینوکسولون است [۸]. مک یا Licorice گیاهی از خانواده Papilionaceae است. مطالعات زیادی در رابطه با اثرات ضد دیابتی لیکورایز صورت گرفته است. برای مثال در مطالعه‌ای اثر محافظتی لیکورایز بر کلیه موش‌های دیابتی شده با استریتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. یک گرم بر کیلوگرم از عصاره این گیاه سبب کاهش گلوکز خون و محافظت از

عملکرد کلیه در این حیوان شد. در مطالعه دیگری عصاره اتانولی و اتیل استاتی لیکورایز سبب کاهش گلوکز خون و بافت چربی شکمی در موش‌های دیابتی شد. همچنین در مطالعه‌ای ترکیب حاصل لیکورایز و چند گیاه دیگر که در طب سنتی چین مورد استفاده قرار می‌گیرند در موش‌های دیابتی سبب کاهش معنی‌دار گلوکز خون شد [۹]. واقعیت مهمی که باید همواره به خاطر داشته باشیم این است که راهبردهای درمان غیردارویی اگر ارزش بیشتری نسبت به درمان دارویی در بیماران مبتلا به دیابت نداشته باشند، به همان اندازه در درمان و پیشگیری از عوارض مؤثر هستند. اساس درمان غیر دارویی، آموزش تغذیه مناسب و به‌ویژه فعالیت بدنی منظم است [۱۰]. دارو درمانی یکی از روش‌های کم کردن میزان التهاب است، اما در بعضی موارد این داروها ممکن است دارای آثار جانبی باشند [۱۱].

پاسخ ناکافی به برخی از درمان‌های رایج دیابت موجب شده تا در آمریکا حدود ۳۶ تا ۲ میلیون نفر از روش‌های طب مکمل و جایگزین برای درمان دیابت استفاده کنند. از بین روش‌های مختلف طب مکمل برای درمان دیابت بیشترین توجه به درمان‌های گیاهی و غذایی است [۱۲]. سیر توئین - (SIRT1) به‌عنوان سنسور متابولیک کلیدی در بافت‌های مختلف از جمله عضله اسکلتی و بافت شناخته شده است که شواهد علمی در حال رشد نشان می‌دهند که می‌تواند نقش محوری در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپیدها از طریق فعالیت دیاستیلاز ایفا کند. علاوه بر این، نقش SIRT1 بر مقاومت به انسولین به‌واسطه تنظیم التهاب به‌ویژه در بافت چربی نیز مشخص شده است؛ به‌طوری‌که فعال‌سازی SIRT1 منجر به سرکوب مسیرهای التهابی و تنظیم قطبیت ماکروفاژهای بافت چربی و متعاقباً تحمل گلوکز و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. همچنین، SIRT1 ممکن است اثرات مستقیمی بر سیگنالینگ انسولین به‌واسطه تنظیم افزایشی IRS2 و پروتئین کیناز B و تنظیم کاهشی PTP1B1 به‌عنوان تنظیم‌کننده منفی سیگنالینگ انسولین، داشته باشد. دانشمندان امیدوارند فعال کردن سیر توئین‌ها در انسان، مانند یک رژیم غذایی کم‌کالری در موش، باعث پیشگیری بیماری‌های وخیم‌تر شونده دوران پیری نظیر دیابت، بیماری قلبی، سرطان و آلزایمر شوند. این پروتئین در محافظت نورونی بیماری‌های مختلف عصبی نقش دارد [۱۳]. سیرتوئین‌ها ترکیب‌های پروتئینی هستند که در داستیلاز هیستون یا در فعالیت مونو ریبوزیل ترانسفراز نقش دارند. از این گروه سیرتوئین ۱ نقش کلیدی در تنظیم فعالیت متابولیتی سلولی و ضدالتهابی دارد [۱۴، ۱۵]. از طرفی مهار بیان سیرتوئین ۱ باعث کاهش سطوح بیان آنزیم

قلب بیشینه) استفاده از گلوکز خون توسط عضلات بیش از تولید گلوکز کبدی افزایش می‌یابد و در نتیجه گلوکز خون روند کاهشی خواهد داشت. تمایل افراد به استفاده از روش‌های درمانی سالم‌تر کم عارضه‌تر و همچنین استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی جهت درمان بیماری‌ها افزایش پیدا کرده است. اطلاعات کاملی در مورد اثر هم‌زمان یک دوره فعالیت بدنی و مصرف عصاره لیکورایز بر بیماری دیابت و مسیرهای سیگنالینگ SIRT1 در دسترس نیست، نیاز به اثر هم‌زمان دو عامل عصاره لیکورایز (به‌عنوان یک مکمل خوراکی و فعالیت بدنی به‌عنوان عوامل مؤثر بر مسیرهای سیگنالینگ SIRT1 وجود دارد. لذا با توجه به اینکه نتایج این تحقیق می‌تواند به بیماران دیدگاه روشنی در خصوص اثر لیکورایز و تمرین شنا بر بهبود دیابت ارایه نماید.

روش‌ها

این پژوهش از نوع تجربی و بنیادی است. روش کار یک کارآزمایی تجربی با ماهیت توصیفی-تحلیلی است. جامعه آماری مورد مطالعه موش‌های صحرایی دیابتی است. در ابتدا ۵۰ سر موش صحرایی در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم و سالم از مرکز پرورش و تکثیر خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت انتخاب شدند و جهت طی شدن یک هفته دوره سازگاری با محیط در شرایط استاندارد شامل شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) دما (۲۲±۳ سانتی‌گراد)، و رطوبت (حدود ۵۰ درصد) نگهداری شدند. در ادامه ۴۰ سر موش صحرایی با استفاده از استروپوتوزوسین تهیه شده از شرکت سیگما آلدریج حل شده در بافر سیترات دیابتی شدند. ۴ روز پس از تزریق استروپوتوزوسین برای بررسی القاء دیابت قند خون موش‌های صحرایی با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد و موش‌های صحرایی با قند خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت وارد تحقیق شدند. در ادامه موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت به‌طور تصادفی به گروه‌های (۱) کنترل دیابتی، (۲) تمرین شنا، (۳) مکمل لیکورایز، (۴) تمرین شنا+ لیکورایز تقسیم شدند. همچنین ۱۰ سر موش صحرایی سالم برای بررسی اثر القاء دیابت بر متغیرهای تحقیق در گروه کنترل سالم قرار گرفتند. ابتدا جهت آشناسازی موش‌های صحرایی به‌مدت یک هفته در تانک‌های ویژه موش‌های صحرایی قرار گرفتند. در ادامه در هفته اول مدت زمان تمرین از ۵ دقیقه برای سه جلسه در هفته شروع شد

سوپراکسید دیسموتاز ۲ و کاتالاز، و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌شود [۱۳]. این پروتئین موجب افزایش تعداد میتوکندری‌های فعال شده و واکنش‌های میتوکندری‌ها را در تولید انرژی بهبود می‌بخشد [۱۷، ۱۶]. مطالعه‌های بیان ژن و مسیر تجزیه و تحلیل نشان داده است که فعالیت SIRT1 برای محافظت از بافت چربی از تغییرات رونویسی ضروری است، که این تغییرات منجر به چاقی و تمایل به مقاومت به انسولین پس از رژیم غذایی استرس‌زا می‌شود فعالیت آنزیمی غیر معمول SIRT1 که به مقدار زیادی وابسته به نسبت NADH/NAD (که یک شاخص کلیدی مصرف اکسیژن در زنجیره تنفسی و سرعت متابولیک است) است، نشان می‌دهد که این پروتئین به شدت با وضعیت متابولیک سلول‌ها ارتباط دارد [۱۹، ۱۸].

Zare و همکاران در سال ۱۳۹۵ به بررسی اثر تمرین شنا همراه با مصرف عصاره شیرین بیان بر شاخص‌های قندی موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت پرداختند. این مطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در سطوح گلوکز ناشتا، انسولین، مقاومت به انسولین، گروه‌های تحقیق وجود دارد و همچنین تمرین شنا همراه با مصرف شیرین بیان (P= ۰/۰۰۱) اثر معنی‌داری بر کاهش گلوکز ناشتا، انسولین و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت دارد، همچنین تمرین شنا همراه با مصرف عصاره شیرین بیان در مقایسه با تمرین شنا اثر بیشتری بر کاهش گلوکز ناشتا، انسولین و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت دارد [۲۰]. در سال‌های اخیر نقش بالقوه تمرین‌های ورزشی برای پیشگیری و درمان بسیاری از اختلالات متابولیکی از جمله مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت نوع دو مشخص شده است. برخی از آثار تمرین‌های ورزشی منظم به‌واسطه نقش این نوع مداخلات در بهبود حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز و چربی کبد، التهاب سینمیک مزمن، وضعیت آنتی‌اکسیدانی و همچنین عملکرد میتوکندریایی است؛ که بافت چربی به‌عنوان یک هدف برای بسیاری از این سازگاری‌های تمرین‌های ورزشی شناخته شده است. با وجود این، سازگاری ایجاد شده به‌دنبال تمرین‌های ورزشی وابسته به مؤلفه‌های تمرینی از جمله شدت، مدت و نوع تمرین‌های ورزشی است. هنگام ورزش با شدت متوسط در افراد غیردیابتی، بالا رفتن جذب گلوکز توسط بافت‌های محیطی (عضله اسکلتی) با افزایش تولید گلوکز کبدی هماهنگ است. نتیجه اینکه گلوکز خون حین ورزش دراز مدت تغییر نمی‌کند. در افراد دیابتی نوع دو حین انجام ورزش متوسط (تمرین با ۴۵ تا ۷۵ درصد ضربان

ازای کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی به طور عمیق بی هوش شدند. سپس با برش پوست در ناحیه شکم و قفسه سینه، از طریق باز کردن حفره شکمی، حدود ۱۰ میلی لیتر خون گرفته شد و به لوله آزمایش حاوی EDTA منتقل شد. سپس نمونه های جمع آوری شده به سرعت سانتریفیوژ شدند) با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه (و پلاسما ی به دست آمده تا هنگام انجام آزمایش های مربوطه در فریز -۸۰ درجه نگهداری شد. جهت تجزیه و تحلیل یافته های تحقیق در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. جهت بررسی نحوه توزیع یافته ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون آنالیز واریانس دوراهه و با استفاده از نرم افزار SPSS و سطح معنی داری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

نتایج ویژگی های توصیفی مسیر سیگنالینگ SIRT1، در جدول ۱ آورده شده است. نرمال بودن توزیع فراوانی میزان فعالیت مسیر سیگنالینگ SIRT1 در هر یک از گروه های مورد بررسی قرار گرفت. میزان فعالیت مسیر سیگنالینگ مورد بررسی از توزیع نرمال برخوردار بودند. آزمون ناپارامتریک شاپیرو-ویلک نشان داد که میزان فعالیت و بیان ژن مورد بررسی از توزیع نرمال برخوردار بودند ($P > 0/05$).

به منظور ارزیابی اثر تمرین شنا، اثر مکمل لیکورایز و اثر متقابل تمرین شنا و مکمل لیکورایز، مسیر مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده گردید. لازم به ذکر است که برای انجام آنالیز واریانس دوطرفه، فقط گروه های دیابتی+مصرف لیکورایز، گروه دیابتی+تمرین و گروه دیابتی+تمرین+مصرف لیکورایز در آنالیز مربوطه وارد شدند و گروه های کنترل سالم و کنترل دیابتی به دلیل عدم برخورداری از مداخله تمرین شنا و یا مکمل لیکورایز، مناسب آنالیز واریانس دوطرفه نبوده و لذا از این آنالیز کنار گذارده شدند.

همان گونه که در جدول ۲ و نمودار ۲ مشاهده می شود، اثر متقابل تمرین شنا و مصرف عصاره لیکورایز بر مسیر سیگنالینگ SIRT1 از نظر آماری معنی دار است ($P = 0/032$). به عبارت دیگر، اثر متقابل تمرین شنا و مصرف عصاره لیکورایز بر مسیر سیگنالینگ SIRT1 مؤثر بوده است.

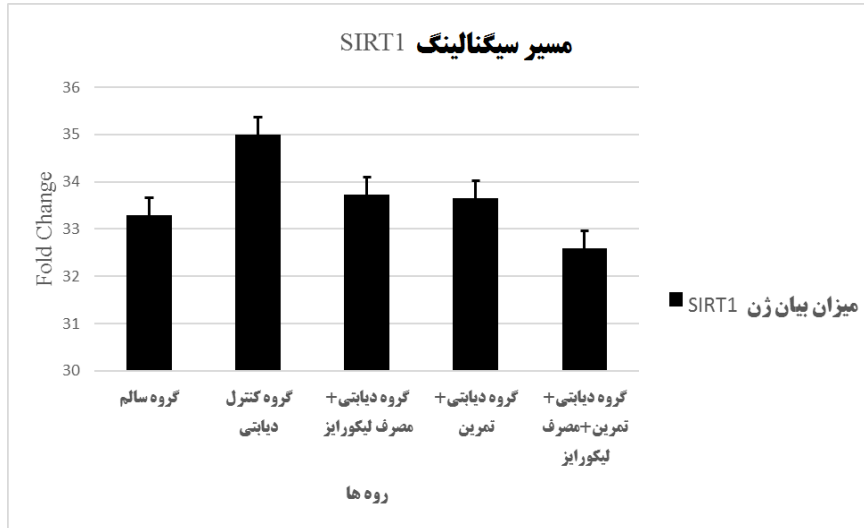
تا هفته چهارم به ۳۰ دقیقه رسید و از هفته چهارم به بعد زمان تمرین در همان ۳۰ دقیقه تغییر نکرد. قبل از شروع پروتکل اصلی، به منظور آشنایی رت ها با آب، حیوانات پنج روز و به مدت پنج دقیقه در هر روز، تمرین داده شدند. برنامه تمرینی اصلی شامل شنا کردن در تانکر ویژه جوندگان مخزن آب ویژه شنا (به ابعاد ۷۰×۹۰×۱۵۰ سانتی متر مکعب از جنس پلاستیک) به مدت ۶ هفته و ۵ جلسه در هفته بود که در هفته اول با ۵ دقیقه تمرین شروع شد و با افزایش تدریجی زمان شنا به ۳۰ دقیقه در ابتدای هفته چهارم خواهد رسید و تا هفته هشتم ادامه یافت. پروتکل تمرینی شنا در ساعات ۱۰ تا ۱۲ صبح اجرا شد و پس از اتمام تمرین های شنا در هر جلسه، حیوانات پس از قرار گرفتن در معرض جریان هوای گرم هیتر مخصوص جوندگان با دمای ۲۸ درجه سانتی گراد خشک شدند. تحقیق حاضر با رعایت قوانین بین المللی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. به منظور دیابتی کردن موش ها استرپتوزوتوسین به میزان ۵۵-۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت زیرجلدی بین دو گوش تزریق شد [۲۱]. ۷ روز پس از تزریق قند خون موش ها اندازه گیری شد و موش هایی که قند خونشان بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود به عنوان نمونه دیابتی انتخاب شدند. به دو گروه از موش های دیابتی عصاره ریشه لیکورایز با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ میلی گرم هر روز ساعت ۱۲ ظهر به صورت خوراکی به وسیله لوله های معدی داده شد. قند خون موش ها قبل از تزریق استرپتوزوتوسین روز صفر، روز هفتم، روز چهاردهم، بیست و یکم و سی و پنجم اندازه گیری شد. موش ها قبل از تهیه نمونه خون با اثر بی هوش شدند.

ریشه گیاه لیکورایز از مرکز جهاد کشاورزی شهرستان مرودشت که مورد تأیید این مرکز و اصالت آن تأیید شده باشد تهیه شد. در ادامه مقدار ۱۰۰ گرم از پودر تهیه شده با ۲۰۰ میلی لیتر متانول ترکیب شد و به مدت ۴ روز در اتاق با دمای معمولی نگهداری شد. سپس برای عصاره گیری محلول صاف شده متانول+لیکورایز با استفاده از دستگاه تقطیر در تانک خلاء استفاده شد تا به غلظت مناسب بررسی در ادامه این دارو با استفاده از روتاری در دمای ۳۵ درجه خشک شده و به پودر تبدیل شد. سپس برای آماده سازی و تزریق روزانه ۵۰۰ میلی گرم از پودر تهیه شده با ۶ سی سی نرمال سالین رقیق شد و به صورت صفاقی به موش های صحرائی تزریق شد [۲۰].

پس از اتمام پروتکل تمرینی وزن بدن حیوانات مورد مطالعه بعد از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی اندازه گیری شد. سپس با ترکیبی از کتامین) ۸۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن (و زایلازین) ۱۰ میلی گرم به

جدول ۱- ویژگی‌های توصیفی مسیر سیگنالینگ SIRT1 در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه سالم	گروه کنترل دیابتی	گروه دیابتی+مصرف لیکورایز	گروه دیابتی+تمرین	گروه دیابتی+تمرین+مصرف لیکورایز
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
میزان بیان ژن SIRT1	۳۳/۲۸±۰/۷۹۸	۳۴/۹۷±۰/۹۰۰	۳۳/۷۱±۰/۶۳۸	۳۳/۶۴±۰/۷۸۰	۳۲/۵۷±۰/۵۱۰



نمودار ۱- مسیر سیگنالینگ SIRT1 در گروه‌های مورد مطالعه

جدول ۲- اثرات اصلی و متقابل تمرین شنا و مصرف عصاره لیکورایز بر مسیر SIRT1 شاخص فعالیت مسیر سیگنالینگ اثر متقابل تمرین شنا و مصرف عصاره لیکورایز

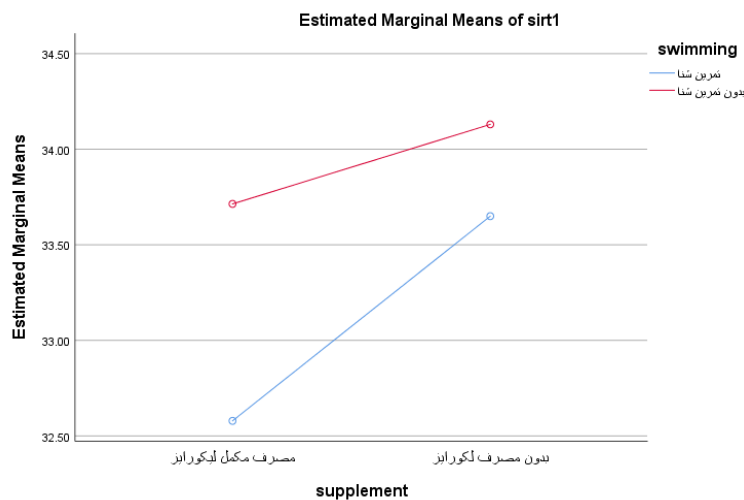
F= ۰/۸۵۷

df= ۱

P= ۰/۰۳۲*

بیان ژن SIRT1

*وجود تفاوت معنی‌دار در میانگین‌های متغیرها (P≤۰/۰۵)



نمودار ۲- اثرات اصلی و متقابل تمرین شنا و مصرف عصاره لیکورایز بر مسیر سیگنالینگ SIRT1

بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش عصاره لیکورایز و تمرین منتخب شنا بر مسیرهای سیگنالینگ SIRT1 در عضله نعلی موش‌های صحرایی نر دیابتی بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثر متقابل شش هفته مصرف عصاره لیکورایز و تمرین شنا و مصرف عصاره لیکورایز بر مسیرهای سیگنالینگ SIRT1 عضله نعلی موش‌های صحرایی نر دیابتی تأثیر معنادار دارد.

بیماری دیابت و چاقی دارای رابطه بسیار نزدیکی با هم هستند، به نحوی که دیابت نوع دو غالباً همراه چاقی بروز می‌کند. از این رو چاقی به عنوان فاکتور اصلی ایجاد بیماری دیابت نوع دو مطرح باشد [۲۲]. در دیابت نوع دو مشکل اصلی کمبود انسولین نیست بلکه مشکل در بافت‌های هدف، به ویژه عضلات وجود دارد به طوری که در این بافت‌ها مقاومت به انسولین زیاد است. از آنجا که قند نمی‌تواند وارد بافت‌های هدف، شود سطح آن در خون افزایش می‌یابد و همین امر موجب می‌شود تا لوزالمعده تحریک شود و انسولین بیشتری توسط سلول‌های بتا تولید و وارد خون کند که موجبات هیپرگلیسمی یا هیپرانسولینمی را فراهم می‌کند و اغلب با علائمی، همچون تکرر ادرار، پراداری و تغییرات وزن همراه است [۲۳]. به دلیل شیوع بالای چاقی و سندرم‌های متابولیک در بسیاری از جوامع مختلف تحقیقات ژنتیکی در این مورد افزایش یافته است که می‌توان ژن‌های مؤثر در متابولیسم، ذخیره چربی، حساسیت به انسولین و مصرف گلوکز را نام برد، مطالعات ژنومی تنوع بیش از ۳۲ ژن را در این رابطه نشان می‌دهد [۲۴]. مطالعات زیادی در رابطه با اثرات ضد دیابتی لیکورایز صورت گرفته است. برای مثال در مطالعه‌ای اثر محافظتی لیکورایز بر کلیه موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. یک گرم بر کیلوگرم از عصاره این گیاه سبب کاهش گلوکز خون و محافظت از عملکرد کلیه در این حیوان شد. در مطالعه دیگری عصاره اتانولی و اتیل استاتی لیکورایز سبب کاهش گلوکز خون و بافت چربی شکمی در موش‌های دیابتی شد. همچنین در مطالعه‌ای ترکیب حاصل لیکورایز و چند گیاه دیگر که در طب سنتی چین مورد استفاده قرار می‌گیرند در موش‌های دیابتی سبب کاهش معنی‌دار گلوکز خون شد [۹]. SIRT1 یک پروتئین داستیله کننده وابسته به NAD است. SIRT1 به عنوان یک پروتئین تنظیم‌گر، متابولیسم لیپیدها و قندها را تنظیم می‌کند [۲۵]. پلی‌مورفیسم‌های متفاوتی بر روی این ژن در ارتباط با بیماری‌هایی از جمله دیابت نوع دو

بیماری‌های قلبی عروقی عدم تحمل گلوکز افزایش وزن اختلال پروفایل‌های لیپیدی و بیماری عروق کرونر افزایش چربی بدن فشار خون پلاک‌های قلبی عروقی و پیری مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۶]. یافته Huang و همکاران (۲۰۱۶) در تحقیقی برای بررسی اینکه آیا ۱۲ هفته تمرین شنا بیان پروتئین SIRT1 در موش‌های با سنین مختلف تعدیل کند یا خیر. موش‌های ۳ ماهه، ۱۲ ماهه و ۱۸ ماهه به گروه‌های کنترل کم‌تحرک و یا ۱۲ هفته تمرین‌های شنا تقسیم شده سپس در شش گروه قرار گرفتند. سطوح پروتئین‌های SIRT1 در عضلات دوقلو و نعلی مورد بررسی قرار گرفت. SIRT1 در عضلات دوقلو و نعلی در سه گروه ورزش نسبت به کنترل‌ها تنظیم افزایشی شد. نتایج آنها حاکی از آن بود که تمرین‌های شنا می‌تواند بیان پروتئین‌های SIRT1 را در عضلات دوقلو و نعلی موش‌های مسن تنظیم کنند [۲۷]. Gurd و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیقی اثرات تمرین روی فعالیت و پروتئین SIRT1 در ارتباط با PGC-1A و محتوای میتوکندری در عضله اسکلتی انسان را مورد بررسی در عضله قرار دادند. آنها بیان کردند که بیوژنز میتوکندریایی ناشی از ورزش با افزایش فعالیت SIRT1 اسکلتی انسان همراه است [۲۸]. Suwa و همکاران (۲۰۰۸) در تحقیقی به بررسی توزیع پروتئین SIRT1 عضله اسکلتی و اثرات تمرین‌های استقامتی کوتاه مدت و تمرین‌های ورزشی با شدت کم یا بالا بر بیان پروتئین SIRT1 و اجزای متابولیک عضلات اسکلتی پرداختند. پروتئین SIRT1 ترجیحاً در تارهای قرمز عضلات اکسیداتیو انباشت شد، نتایج آنها نشان می‌دهد که ورزش استقامتی پروتئین SIRT1 عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد [۲۹]. Sarga و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند افزایش ظرفیت هوازی موش‌ها از طریق انجام تمرین‌های استقامتی با افزایش سطح و فعالیت سیرتوئین ۱ همراه است که نهایتاً به کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو منجر می‌شود [۳۰]. همچنین Oliveira و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند در موش‌های مسن پس از ۸ هفته دوییدن روی تردمیل مقدار سیرتوئین ۱- به طور معنی‌دار افزایش می‌یابد [۳۱]. به علاوه، Casuso و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که بعد از ۶ هفته تمرین ورزشی سطح سیرتوئین ۱ و بیوژنز میتوکندری در موش‌های سالم افزایش می‌یابد [۳۲]. همان‌طور که مشاهده شود نتایج اکثر مطالعات انجام شده با مطالعه حاضر همسو است و در اکثر آنها تأثیر مثبت فعالیت ورزشی و مصرف زعفران و یا عصاره آن بر عوارض ناشی از چاقی و دیابت به خصوص شاخص‌های التهابی نشان داده شده است.

بافت‌های مختلف علی‌رغم نقش متابولیکی و مهم، کاهش می‌یابد. تمرین شنا به همراه مصرف مکمل لیکورایز با تنظیم مثبت بیان ژن SIRT1 می‌تواند در پیشگیری و درمان بیماری دیابت مؤثر باشد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

سپاسگزاری

این مقاله از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی استخراج شده است. بنابر این لازم می‌دانم از اساتید گرانقدر گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی ورامین و همه کسانی که در به ثمر رسیدن این پژوهش مرا یاری کردند، نهایت قدردانی را داشته باشم.

ورزش و فعالیت بدنی می‌تواند به صورت محدودیت کالری عمل نماید و احتمالاً بیان سیرتوئین ۱ را افزایش دهد [۳۳]. شواهد برای این باورند که حین انقباضات عضلانی ورزش پروتئین کیناز وابسته به (AMP) و نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز موجب افزایش سطح NAD درون سلولی می‌شود و افزایش NAD با تحریک و افزایش سیرتوئین - ۱ همراه است که نهایتاً سیرتوئین - ۱ از طریق دی‌استیلاسیون گیرنده آلفا و گامای فعال شده توسط تکثیر کننده پروکسی زورم (PGC-1 α) موجب اکسیداسیون چربی، جذب گلوکز و بیورژن میتوکندریایی می‌شود [۳۴]. با توجه به اینکه گیاهان دارویی مختلف دارای اثرات مختلف و مناسبی در بهبود اختلالات ناشی از چاقی و دیابت دارد پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای تحت عنوان از تمرین‌های شنا همراه با مصرف سایر گیاهان دارویی بر فرایند التهاب در عضلات اسکلتی و قلبی موش‌های صحرائی دیابتی صورت گیرد.

نتیجه گیری

SIRT1 نقش مهمی در کنترل هموستاز گلوکز بازی می‌کند. در واقع، تحت شرایط دیابتی فعالیت و میزان بیان ژن SIRT1 در

مآخذ

- Murugesan T, Kulandaivelu P. 2011. Influence of yogic practices and swimming programme on insulin level of diabetic patients. *Journal for Bloomers of research*. 3(2): 25-30.
- Nagi D, Gallen I. 2010. ABCD position statement on physical activity and exercise in diabetes. *Practical Diabetes Int*. 27(4): 158-163.
- Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GH, Wolffenbuttel BR, Niessen LW. 2002. Health-related quality of life and treatment satisfaction in dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 25(3): 458-463.
- Botero D, Wolfsdorf JI. Diabetes mellitus in children and adolescents. *Arch Med Res*. 2005; 36(3):281- 90.
- Calcutt NA, Cooper ME, Kern TS, Schmidt AM. Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 8(5): 417-29.
- Khademi Z, Imani E, Heidary Khormizi M, Poordad Khodaei A, Sarneyzadeh M, Nikparvar M. A Study on The Variation of Medicinal Plants Used for Controlling Blood Sugar and Causes of Self – Medication by Patients Referred to Bandarabbas Diabetic Center. *J Diabetes Nurs*. 2013; 1 (1):12-20
- Bathaie S, Mokarizade N, Shirali S. An Overview of the Mechanisms of Plant Ingredients in the Treatment of Diabetes Mellitus. *J. Med. Plants* 2012; 11 (44) :1-24
- Nassiri Asl M, Hosseinzadeh H. Review of Antiviral Effects of Glycyrrhiza glabra L. and Its Active Component, Glycyrrhizin. *J. Med. Plants*. 2007; 6 (22) :1-12.
- Kimura I, Nakashima N, Sugihara Y et al. The antihyperglycaemic blend effect of traditional chinese medicine byakko-ka-ninjin-to on alloxan and diabetic KK-CA(y) mice Phytotherapy Research. *Phytother Res*. 1999; 13(6):484-8.
- Norouzi A, Ghofranipour F, Heydarnia A, Tahmasebi R. Determinants of physical activity based on Health Promotion Model (HPM) in diabetic women of Karaj diabetic institute . *Iran South Med J*. 2010; 13 (1) :41-51.
- Azad A. The study of the effect of World Health Organization recommended physical activity program on C- reactive protein and interleukin-6 in

- middle-aged men . *Iran South Med J.* 2013; 16 (1) :49-60.
12. Hashem Dabaghian F, Kamalinejad M, Shojaii A, Abdollahi Fard M, Ghushagir S. Review of Antidiabetic Plants in Iranian Traditional Medicine and their Efficacy. *J. Med. Plants.* 2012; 11 (41) :1-11.
 13. Cheng Y, Takeuchi H. Sonobe Y, Jin S, Wang Y Horiuchi H, et al. Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes. *Journal of neuroimmunology.* 2014; 269(1):38-43.
 14. Bayod S, Del Valle J, Lalanza J, Sanchez-Roige S, de Luxan-Delgado B, Coto Montes A, et al. "Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. *Experimental gerontology.* 2012; 47(12)-925.35.
 15. Gliemann L, Schmidt JF, Olesen J, Biense RS, Peronard SL, Grandjean SU, et al. Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men. *The Journal of physiology.* 2013; 591(20)-5047-59.
 16. Morita Y, Wada-Hiraike O, Yano T, Shirane A, Hirano M, Hiraike H, et al. Resveratrol promotes expression of SIRT1 and StAR in rat ovarian granulosa cells: an implicative role of SIRT1 in the ovary. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10(1):14-30.
 17. Hipkiss AR Energy metabolism, altered proteins. sirtuins and ageing: converging mechanisms? *Biogerontology.* 24-55, 91.
 18. Chen J, Raymond K. Beta-glucans in the treatment of diabetes and cardiovascular risks. Vascular health and risk management. *Associated.* 2008; 4(6):1265.
 19. Mykkanen L, Haffner SM, Ronnema T, Bergman R, Leino A, Laakso M. Is there a sex difference in the association of plasma insulin level and insulin sensitivity with serum lipids and lipoproteins? *Metabolism.* 1994; 43: 523-8.
 20. Zare S. The effect of swimming exercise along with licorice extract consumption on sugar indices of male rats with diabetes. Master's thesis. Islamic Azad University, Maroodasht Branch, *Faculty of Humanities.* 2015.
 21. Shahabinezhad M, MR. R, Khaksari Hadad M, Sepehri G, Mahmoodi M, Karimghasemi E. The Effect of Licorice Root Extract on Blood Sugar Level in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *JRUMS.* 2007; 6 (4) :237-244
 22. Ghorbani M. A Review of Type 2 Diabetes and Obesity. *NCMBJ.* 2015; 5 (18) :9-14.
 23. Lambers S, Van Laethem C, Van Acker K, Calders P. Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Journal of Clinical Rehabilitation.* 2008; 22(6):483-92.
 24. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17.
 25. Zeng L, Chen R, Liang F, Tsuchiya H, Murai H, Nakahashi T, et al. Silent information regulator, Sirtuin 1, and age-related diseases. *Geriatrics&gerontology international.* 2009; 9(1):7-15
 26. Bordone L, Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2005; 6(4):298-305
 27. Huang CC, Wang T, Tung YT, Lin WT. Effect of Exercise Training on Skeletal Muscle SIRT1 and PGC-1 α Expression Levels in Rats of Different Age. *Int J Med Sci.* 2016;13(4):260-270. Published 2016 Mar 16. doi:10.7150/ijms.14586
 28. Gurd BJ, Perry CG, Heigenhauser GJ, Spriet LL, Bonen A. High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(3):350-357. doi:10.1139/H10-030
 29. Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism.* 2008;57(7):986-998. doi:10.1016/j.metabol.2008.02.017
 30. Sarga L, Hart N, Koch LG, et al. Aerobic endurance capacity affects spatial memory and SIRT1 is a potent modulator of 8-oxoguanine repair. *Neuroscience.* 2013;252:326-336. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.08.020
 31. Oliveira NR, Marques SO, Luciano TF, et al. Treadmill training increases SIRT-1 and PGC-1 α protein levels and AMPK phosphorylation in quadriceps of middle-aged rats in an intensity-dependent manner [retracted in: *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8287646]. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:987017. doi:10.1155/2014/987017
 32. Casuso RA, Martínez-Amat A, Hita-Contreras F, Camiletti-Moirón D, Aranda P, Martínez-López E. Quercetin supplementation does not enhance cerebellar mitochondrial biogenesis and oxidative status in exercised rats. *Nutr Res.* 2015;35(7):585-591. doi:10.1016/j.nutres.2015.05.007
 33. Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Macías-Cervantes MH. Exercise and Sirtuins: A Way to Mitochondrial Health in Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11):2717.
 34. Majeed Y, Halabi N, Madani AY. et al. SIRT1 promotes lipid metabolism and mitochondrial biogenesis in adipocytes and coordinates adipogenesis by targeting key enzymatic pathways. *Sci Rep.* 2021; 11:8177.

The Role of Licorice Extract and Selected Swimming Exercise on Sirt1 Signaling Pathways in Soleus Muscle of Diabetic Male Rats

Maryam Taheri¹, Mehrzad Ebadi Ghahremani^{1*}, Farah Nameni¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Biological Sciences, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran

ABSTRACT

Background: Sirtuin-1 is known as a key metabolic sensor in various tissues, including skeletal muscle and tissue, which can play a pivotal role in regulating glucose and lipid metabolism through diacetylase activity. The aim of the present study was to investigate the role of licorice extract and swimming exercise on SIRT1 signaling pathways in the soleus muscle of diabetes male rats.

Methods: The research is of an experimental and fundamental type, and the working method is an experimental work with a descriptive-solution nature. Fifty mice were bought and divided into 5 groups of 10. The main training program consisted of swimming in the rodent tank of the special swimming water tank for 6 weeks and 5 sessions per week. In order to induce diabetes in the mice, streptozotocin was injected. Seven days after the injection, the blood sugar of the mice was measured, and the mice with blood sugar more than 250 mg/dL were selected as diabetes samples. Licorice root extract was given to two groups of rats. In order to analyze, two-way analysis of variance was used using SPSS26 software.

Results: The results showed that the interaction effect of swimming training and consumption of licorice extract on SIRT1 signaling pathways is statistically significant ($P= 0.002$).

Conclusion: SIRT1 plays an important role in the control of glucose homeostasis. In fact, under certain conditions, the activity and expression level of SIRT1 gene decreases in different SI tissues due to its important metabolic role. Swimming training along with licorice supplement may be used for prevention and treatment of diabetes by positive regulation of SIRT1 gene expression.

Keywords: licorice extract, Swimming training, SIRT1 signaling pathways, Soleus muscle, Diabetes

* Tehran, Pishva city, Naqsh Jahan suburb, Islamic Azad University, Varamin branch - Pishva, postal code 3381774895 Fax: 02136724767. Tel: +982136725011, Email: dr.ebadi2018@gmail.com

