مجله دیابت و متابولیسم ایران. آذر و دی ۱۴۰۲؛ دوره ۲۳ (شماره ۵) ۲۸۱-۲۷۳

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر محتوای درون سلولی پروتئین مرکزی کمپلکس‌های هدف مکانیکی راپامایسین ۲/۱ در عضلهٔ اسکلتی EDL رت‌های مبتلا به دیابت نوع یک

حامد علیزاده پهلوانی[۱]، محیا شریفی‌راینی[۲]، آرمان رستگاری*[۳]، رضا مؤیدی[٤]

چکیده

مقدمه: آتروفی عضلانی یکی از عوارض جدی در دیابت نوع ۱ می‌باشد. مکانیسم‌های سلولی مهمی از جمله مسیرهای مرتبط با پروتئین mTOR در تنظیم حجم عضلانی بسیار مهم هستند؛ بنابراین، این تحقیق با هدف بررسی تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر محتوای درون سلولی پروتئین مرکزی کمپلکس‌های هدف مکانیکی راپامایسین ۲/۱ در عضله اسکلتی EDL رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۲ سر رت نر سه ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم انتخاب شدند. رت‌ها از طریق تزریق درون‌صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) مبتلا به دیابت نوع ۱ شدند. این رت‌ها به روش تصادفی به دو گروه، تمرین دیابتی و کنترل دیابتی تقسیم شدند؛ گروه تمرینی، HIIT را به مدت شش هفته با شدتی معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت انجام دادند. تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آزمون t-مستقل در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۸ انجام شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: محتوای درون سلولی فرم‌های تام و فسفریله پروتئین mTOR پس از شش هفته HIIT افزایش معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). همچنین نسبت تام به فسفریله محتوای درون سلولی پروتئین mTOR در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: انجام HIIT منجر به افزایش محتوای درون سلولی فرم‌های تام و فسفریله پروتئین mTOR شد که این احتمالاً می‌تواند منجر به سنتز پروتئین و افزایش هایپرتروفی عضلانی شود.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، دیابت نوع ۱، هدف مکانیکی راپامایسین، عضله بلند بازکننده انگشتان پا

۱- گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

٤- گروه علوم ورزشی، مؤسسهٔ آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران

***نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بالاتر از تقاطع جلال آل‌احمد، بین خیابان پانزدهم و شانزدهم، روبروی کوی دانشگاه کُدپستی: ۱٤۱۷٦۱٤٤۱۱، تلفن: ۰۹۱۷۷۰٤٦۰۳۱، پست الکترونیک: arman.rastegari@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۲۳ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۲/۰۴/۲۸** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۳۱**

مقدمه

دیابت نوع یک یک اختلال غدد درون‌ریز است که در آن سلول‌های بتای پانکراس تولید انسولین را متوقف می‌کنند و معمولاً به‌دلیل تخریب خود ایمنی است و این منجر به هیپرگلیسمی می‌شود [۱]. دیابت یک بیماری متابولیک پیچیده است که با سایر عوارض مانند مقاومت به انسولین، هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی نیز مشخص می‌شود. از دست دادن تودهٔ عضلانی و عملکرد در بیماران مبتلا به دیابت مشاهده می‌شود [۲]. کاهش عملکرد عضلانی بر قدرت عضلانی و ظرفیت هوازی تأثیر منفی می‌گذارد که باعث افزایش بیشتر ناتوانی و میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود [۳].

دیابت باعث تغییر فنوتیپ فیبر عضلانی از تند انقباض به کند انقباض می‌شود که می‌تواند منجر به آتروفی عضلات اسکلتی، اختلالات متابولیسم انرژی و ضعف عضلانی شود [۵ ،٤]. آتروفی عضلانی ناشی از عدم تعادل بین سنتز و تخریب پروتئین است [٦]. حفظ هموستاز عضلانی برای حفظ یکپارچگی و عملکرد بدن بسیار مهم است. آتروفی عضلانی نیز با انواع بیماری‌ها مرتبط است و می‌تواند منجر به کیفیت پایین زندگی شود. آتروفی عضلانی دیابتی به‌عنوان یک عارضه دیابت در نظر گرفته می‌شود. تحقیق در مورد سازکار مولکولی آتروفی عضلانی دیابتی و راهبردهای درمانی آن می‌تواند به توسعهٔ درمان‌های مؤثر و بهبود پیش‌آگاهی کمک کند [۷].

هدف مکانیکی راپامایسین (mTOR)[1] عضوی از خانوادهٔ کینازهای مرتبط با فسفاتیدیل‌اینوزیتول (PI) کیناز (PIKK)[2] و پروتئین کینازهای آتیپیک است. علی‌رغم نسب مشترک با کینازهای PI، mTOR و سایر PIKKها فعالیت لیپید کیناز شناخته شده‌ای ندارند، بلکه فعالیت پروتئین کیناز سرین/ترئونین را دارند. انتهای دامنهٔ N، از mTOR حاوی چندین تکرار HEAT است و بخش میانی mTOR با یک دامنهٔ (FAT) و سپس دامنهٔ اتصال FKBP–راپامایسین (FRB) مشخص می‌شود. پایانهٔ C شامل دامنهٔ کیناز است [۸]. mTOR دو کمپلکس از نظر عملکردی متمایز به نام‌های mTOR کمپلکس ۱ (mTORC1) و mTOR کمپلکس ۲ (mTORC2) دارد که خود پروتئین mTOR در هسته قرار دارد. mTOR زیرواحد کاتالیزوری کمپلکس کنترل کنندهٔ اصلی متابولیسم و رشد سلولی در mTORC1 و نقش مهمی در کنترل تکثیر و بقای سلول در mTORC2 ایفا می‌کند [۹]. درحالی‌که دانش محدودی در مورد سیگنال‌ها و سازکارهای فعال‌سازی mTORC2 در دسترس است، مطالعات گسترده نشان داده‌اند که mTORC1 یک گره سیگنال دهنده مرکزی است که بسیاری از محرک‌های بالادستی، از جمله مواد مغذی (مانند اسیدهای آمینه، گلوکز، لیپیدها)، واسطه‌های متابولیک (مانند نوکلئوتیدها، اکسیژن) و فاکتورهای رشد (مانند انسولین، IGF)، بنابراین یک واکنش تطبیقی متابولیسم سلولی را به نشانه‌های محیطی هماهنگ می‌کند [۱۰، ۱۱].

فعالیت‌های ورزشی به‌ویژه تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (HIIT)[3] یک ابزار قدرتمند پیشگیری در برابر ایجاد بیماری‌ها است و توانایی آن در بهبود سلامت و کاهش مرگ‌ومیر در جمعیت عمومی برای دیابت نوع یک است. در واقع، شواهد فزاینده نشان می‌دهد که چگونه فعالیت بدنی در دیابت نوع یک با عوامل خطر قلبی عروقی ارتباط معکوس دارد و چگونه عوارض طولانی‌مدت، مانند نوروپاتی محیطی و رتینوپاتی، در افراد فعال‌تر از نظر فیزیکی کاهش می‌یابد [۱۳، ۱۲]. در نظر گرفتن نهایی مزایای سلامتی احتمالی فعالیت‌های ورزشی در این جمعیت باید مورد توجه قرار گیرد [١٦–١٤]. فعالیت بدنی منظم رویکرد اولیه برای حفظ و ارتقای سلامت و عملکرد عضلات اسکلتی در دیابت نوع یک است، اما بسته به نوع، مدت و شدت، فعالیت ورزشی می‌تواند بر کنترل عوارض دیابت نوع یک تأثیر متفاوتی بگذارد [۱۷].

سازکار مولکولی آتروفی عضلانی دیابتی بسیار پیچیده است. دیدگاه جریان اصلی کنونی این است که آتروفی عضلانی دیابتی ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین، کمبود انسولین، التهاب، استرس اکسیداتیو، گلوکوکورتیکوئیدها و غیره دارد [۱۸]. در این راستا در تحقیقی تأثیر تمرین استقامتی و مقاومتی بر محتوای فرم فسفریله پروتئین mTOR در دو جایگاه ۲٤٤۸ سرین و ۳۸۹ ترئونین بررسی شد. نتایج تغییر معنی‌داری را نشان نداد [۱۹]. در مقابل در تحقیقی دیگر به‌دنبال انجام تمرین استقامتی محتوای فرم‌های تام و فسفریله پروتئین

[1] Mechanical Target of Rapamycin
[2] Phosphatidylinositol 3-Kinase-Related Kinase
[3] High Intensity Interval Training

mTOR در دو جایگاه ۲٤٤۸ سرین و ۳۸۹ ترئونین افزایش معنی‌داری را نشان داد [۲۰].

بررسی‌های مطالعات مختلف در مورد مسیرهای سنتز پروتئین و هایپرتروفی عضلانی ناشی از فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی در مطالعات حیوانی و انسانی هنوز نامشخص است. هدف از این تحقیق، ارزیابی پاسخ‌های سنتز پروتئین عضو اساسی و کلیدی کمپلکس‌های mTORC1 و mTORC2 به‌دنبال انجام تمرین ورزشی تناوبی و تأثیر عوامل تعیین‌کننده آن در آزمودنی‌های دیابتی است. بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تأثیر HIIT بر محتوای درون سلولی پروتئین مرکزی کمپلکس‌های هدف مکانیکی راپامایسین ۲/۱ در عضلهٔ اسکلتی عضلهٔ بلند بازکنندهٔ انگشتان پا رت‌های مبتلا به دیابت نوع یک است.

روش‌ها

نمونه و نوع پژوهش

پژوهش حاضر به‌صورت تجربی-بنیادی است که در آن ۱۲ سر رت نر دو ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم شرکت داشتند. رت‌ها بعد از خریداری با چرخهٔ تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ و دمای هوای ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد با رطوبت ٤۰-۵۰ درصد در آزمایشگاه مخصوص حیوانات نگه‌داری شدند. غذای حیوانات در قالب پَلت و آب در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری به‌صورت آزادانه و استاندارد در اختیار رت‌ها قرار داده شد.

روش القاء دیابت

برای ایجاد دیابت نوع یک، محلول استرپتوزوتوسین (STZ)[1] (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با ٤/۵ =pH) به‌صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید. جهت اطمینان از دیابتی شدن موش‌های صحرایی، قند خون آنها ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، از نمونه‌خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها توسط دستگاه قند خون اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن نوع یک در نظر گرفته شد [۲۱، ۲۲]. پس از القای دیابت رت‌ها به‌صورت تصادفی به دو گروه: تمرین دیابتی (شش سر) و کنترل دیابتی (شش سر) تقسیم شدند.

برنامهٔ تمرینی HIIT

قبل از شروع برنامهٔ تمرین اصلی HIIT، آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت بر روی گروه پایلوت که حدوداً یک هفته جلوتر از گروه تمرین اصلی بودند، جهت تنظیم و کنترل سرعت رت‌های گروه تمرین اصلی انجام می‌گرفت. این رت‌های گروه پایلوت با سرعت پنج متر بر دقیقه شروع به دویدن می‌کردند و هر سه دقیقه سرعت نوارگردان پنج متر بر دقیقه افزایش می‌یافت تا رت‌ها به خستگی برسند. معیار خستگی رت‌ها چسبیدن به انتهای تردمیل بود. سرعتی که در آن رت‌ها به خستگی می‌رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته می‌شد [۲۳].

گروه HIIT به‌مدت ٦ هفته و هر هفته ٤ جلسه بود. HIIT، موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به‌مدت ٦ دقیقه گرم کردند. سپس برنامهٔ تمرینی شامل ۵ وهله ٤ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به‌مدت ٦ دقیقه سرد کردند. کل مدت‌زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه بر روی نوارگردان ٤٤ دقیقه بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ٦ هفته تغییری نداشت [۲٤].

روش بافت برداری و آزمایشگاهی

بعد از ٤۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کتامین و سه تا پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن زایلازین، بی‌هوش شدند. بعد از آن بافت عضلهٔ اسکلتی بلند بازکنندهٔ انگشتان پا (EDL)[2] جدا و در سرم فیزیولوژیک جهت بر طرف کردن آلودگی‌های خونی و بافتی تمیز و درون میکروتیوب‌ها قرار داده شدند. سپس با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- منجمد شدند. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات محتوای درون سلولی فرم‌های تام و

[1] Streptozotocin

[2] Extensor Digitorum Longus

فسفریله پروتئین mTOR اندازه‌گیری شد.

تجزیه‌وتحلیل آماری

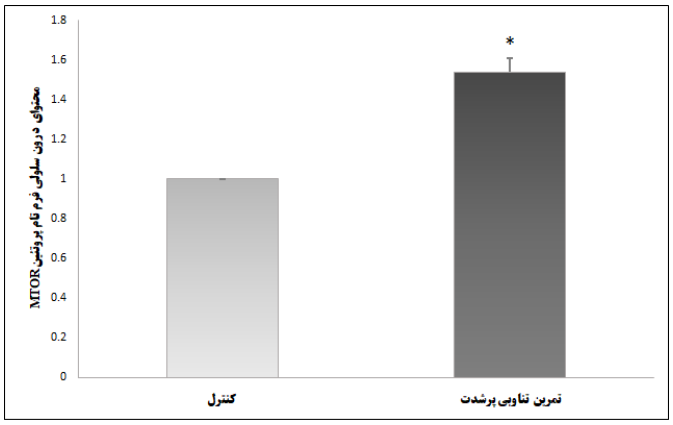
نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری کالموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری t–مستقل تجزیه‌وتحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۸ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر، P≤ ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. نمودارها توسط نرم‌افزار اکسل نسخهٔ ۲۰۲۱ طراحی شد.

یافته‌ها

بررسی داده‌ها براساس آزمون آماری t–مستقل نشان داد، محتوای درون سلولی تام پروتئین mTOR به‌دنبال شش هفته HIIT، افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بافت عضلهٔ اسکلتی EDL نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱) (شکل ۱).

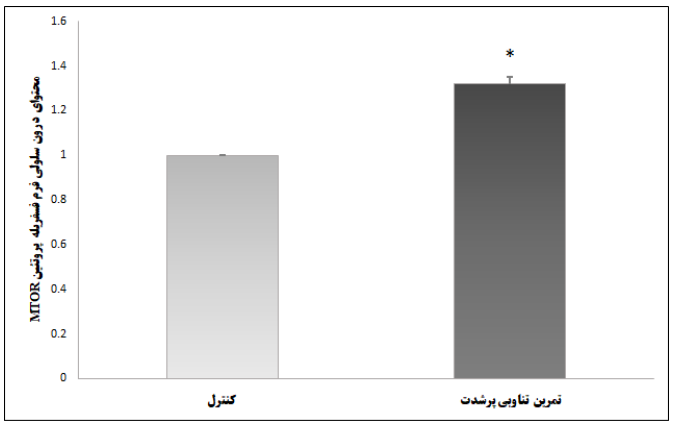
بررسی داده‌ها براساس آزمون آماری t–مستقل نشان داد، محتوای درون سلولی فسفریلهٔ پروتئین mTOR به‌دنبال شش هفته HIIT، افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بافت عضلهٔ اسکلتی EDL نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱) (شکل ۲).

بررسی داده‌ها براساس آزمون آماری t–مستقل نشان داد، محتوای درون سلولی نسبت فرم تام به فسفریلهٔ پروتئین mTOR به‌دنبال شش هفته HIIT، افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بافت عضلهٔ اسکلتی EDL نشان داد (P= ۰/۰۰۰۱) (شکل ۳).



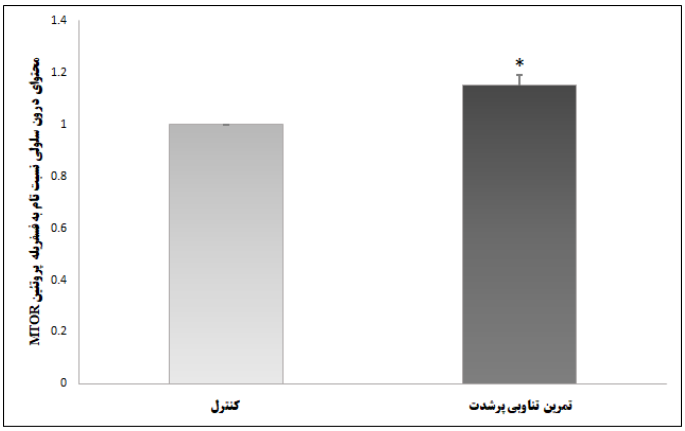
شکل ۱- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون‌سلولی فرم تام پروتئین mTOR

(* وجود تفاوت معنی‌دار گروه تمرین نسبت به کنترل)



شکل ۲- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی فرم فسفریله پروتئین mTOR

(* وجود تفاوت معنی‌دار گروه تمرین نسبت به کنترل)



شکل ۳- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی نسبت فرم تام به فسفریله پروتئین mTOR
(* وجود تفاوت معنی‌دار گروه تمرین نسبت به کنترل)

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که محتوای درون سلولی فرم‌های تام و فسفریلهٔ پروتئین mTOR پس از شش هفته HIIT افزایش معنی‌داری می‌یابد. همچنین نسبت تام به فسفریلهٔ محتوای درون سلولی پروتئین mTOR در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد.

دیابت کنترل نشده به‌مدت طولانی به‌عنوان یک اختلال کاتابولیک با از دست دادن عمیق تودهٔ عضلانی در نتیجه کاهش هم‌زمان سنتز پروتئین و افزایش تخریب پروتئین شناخته شده است [۲۵]. mTOR یک پروتئین تنظیم کنندهٔ کلیدی در آبشار سیگنال‌دهی انسولین است و همچنین به‌عنوان یک حسگر مغذی مستقل از انسولین شناخته شده است که ممکن است واسطه‌ای حیاتی در اختلالات مربوط به عملکرد انسولین در عضلات اسکلتی باشد. فعالیت‌های ورزشی یک روش درمانی را مشخص می‌کند که فعالیت mTOR را افزایش می‌دهد و متعاقباً سازگاری متابولیکی مفید در عضلهٔ اسکلتی را ترویج می‌کند. بنابراین، اثرات متابولیکی فعالیت‌های ورزشی این ظرفیت را دارند که در کمپلکس‌های پروتئینی mTOR هم‌گرا شوند و متعاقباً عملکرد mTOR را تغییر دهند [۲۶].

در این راستا در تحقیقی Sherafati Moghadam و همکاران (۲۰۲۰ و ۲۰۱۸) به بررسی تأثیر HIIT بر مسیر mTORC1 در بافت عضلهٔ FHL و نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو پرداختند. گروه تمرینی ٤ روز در هفته مطابق با برنامهٔ تمرینی به‌مدت ٤ هفته به HIIT پرداختند؛ افزایش معناداری در محتوای فسفریلهٔ پروتئین mTOR در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. این محققان بیان کردند که HIIT منجر به سنتز پروتئین از طریق مسیر mTORC1 در عضلهٔ بلند خم‌کننده انگشتان پا (FHL)[1] و نعلی می‌شود [۲۸، ۲۷]. نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق Sherafati Moghadam و همکاران هم‌راستا است. در هر دو تحقیق ما شاهد افزایش محتوی درون سلولی پروتئین mTOR هستیم. این افزایش با وجود تفاوت‌های در مدت زمان، نوع دیابت و نوع عضلهٔ اسکلتی ایجاد شده است. در تحقیق حاضر مدت زمان HIIT شش هفته، آزمودنی‌ها دیابت نوع یک و مکان اندازه‌گیری پروتئین mTOR در عضلهٔ اسکلتی EDL بود. این در حالی است که در تحقیق Sherafati Moghadam و همکاران مدت زمان HIIT چهار هفته، آزمودنی‌ها دیابت نوع دو و مکان اندازه‌گیری پروتئین mTOR در عضلهٔ اسکلتی FHL و نعلی بوده است. با این وجود در هر دو تحقیق ما شاهد افزایش محتوای پروتئین mTOR هستیم. شایان ذکر است که عضلات EDL و FHL از نوع تند انقباض و عضلهٔ نعلی کند انقباض است.

در ارتباط با سنتز پروتئین و هایپرتروفی عضلانی از طریق مسیر mTOR فعالیت ورزشی منجر به فعال شدن آبشار سیگنالینگ IGF-1-PI3K-AKT-mTOR می‌شود که یک تنظیم‌کننده مثبت و مسئول کنترل سنتز پروتئین است [۲۹]. انسولین و IGF-1 یک فاکتور رشد کلیدی است که سنتز عضلات اسکلتی و

[1] Flexor Hallucis Longus Muscle

کاتابولیسم را تنظیم می‌کند. همچنین باعث رشد سلول‌های عضلانی می‌شود. غیرفعال‌شدن گیرنده‌های انسولین و IGF-1 مخصوص عضله، رشد عضلانی را مختل می‌کند و باعث کاهش تعداد، قطر و سطح مقطع فیبرهای عضلانی می‌شود؛ برعکس، نشان داده شده است که بیان بیش از حد گیرنده‌های IGF-1 مخصوص عضله منجر به هایپرتروفی عضلانی می‌شود [۳۰]. سپس، انسولین و IGF-1 می‌تواند مسیر سیگنالینگ PI3K-AKT را فعال کرده و سپس فعالیت mTOR را تحریک کند [۳۱]. mTOR در کمپلکس‌های مختلفی مانند mTORC1 و mTORC2 مونتاژ می‌شود. mTORC1 به‌طور مثبت فعال‌سازی پروتئین ریبوزومی S6 کیناز ۷۰ کیلو دالتونی (p70S6K)[1] خود را تنظیم می‌کند و مهارکنندهٔ کمپلکس eIF4E-4EBP1 را تنظیم می‌کند. این منجر به افزایش ترجمه و سنتز پروتئین و متعاقباً باعث رشد عضلات می‌شود [۳۲، ۳۳].

در ارتباط با تأثیر تمرین‌های ورزشی یک باور رایج این است که بیشتر تمرین‌های مقاومتی منجر به سنتز پروتئین و ایجاد هایپرتروفی می‌شوند. اما در تحقیقی دیگر Shadmehri و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر مسیر نشانه‌پردازی mTORC1 در عضلهٔ نعلی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو پرداختند. تمرین ورزشی استقامتی به‌مدت ۸ هفته، ٤ جلسه در هفته و ۳۰ دقیقه در هر جلسه بود. محتوای تام و فسفریله پروتئین mTOR در گروه دیابتی نسبت به کنترل افزایش یافته بود. این محققان بیان کردند که تمرین ورزشی هوازی از نوع استقامتی منجر به تنظیم رونویسی ژن‌ها و بیان پروتئین‌ها در بافت عضلهٔ نعلی می‌شود [۳٤]. نتایج تحقیق Shadmehri و همکاران با نتایج تحقیق حاضر با وجود اختلاف در نوع فعالیت‌های ورزشی و مکان اندازه‌گیری عضلهٔ اسکلتی هم‌راستا است. در تحقیق حاضر ما شاهد افزایش محتوای فرم‌های تام و فسفریلهٔ پروتئین mTOR در عضلهٔ تند انقباض EDL به‌دنبال HIIT هستیم و این درحالی است که در تحقیق Shadmehri و همکاران فرم‌های تام و فسفریلهٔ پروتئین mTOR به‌دنبال تمرین استقامتی افزایش می‌یابد. از نکات برجسته هر دو تحقیق این است که این محتوای پروتئین mTOR در آزمودنی‌های دیابتی که مستعد آتروفی عضلانی هستند، افزایش یافته است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تمرین‌های ورزشی می‌توانند سنتز پروتئین و به‌دنبال آن حجم عضلانی را در آزمودنی‌های دیابتی افزایش دهند.

جذب گلوکز تحریک شده توسط انسولین برای انقباض عضلانی بسیار مهم است. انسولین یک سیگنال مصنوعی قدرتمند است که به‌طور قابل توجهی سنتز پروتئین عضلانی را تحریک می‌کند [۳۵]. مسیرهای کلاسیک سیگنالینگ انسولین و محرک‌های آنابولیک، از جمله PI3K، PDK1، AKT، mTOR و p70S6K است که سنتز پروتئین را فعال می‌کنند و در نتیجه باعث رشد عضلانی می‌شوند [۳۶، ۳۷]. اختلال عملکرد انسولین ناشی از دیابت جذب گلوکز را در عضلات اسکلتی مهار و در نتیجه انقباض عضلانی را مختل می‌کند [۳۸]. در شرایط عادی، آبشار سیگنالینگ انسولین درون سلولی مسیر mTOR را فعال و اتوفاژی (از جمله تخریب لیزوزومی پروتئین‌ها و اندامک‌ها) را مهار می‌کند. با این حال، چنین اثراتی در حضور مقاومت به انسولین غیرفعال می‌شوند، که ممکن است کاهش عضلات را در بیماران مبتلا به دیابت تسریع کند [۳۹].

در نهایت نتایج تحقیق حاضر نشان داد که HIIT منجر به افزایش محتوای درون سلولی فرم‌های تام و فسفریلهٔ پروتئین mTOR می‌شود. با توجه به اینکه پروتئین mTOR هستهٔ مرکزی کمپلکس‌های mTORC1 و mTORC2 است می‌تواند فرآیندهای فیزیولوژیکی بسیاری از جمله سنتز پروتئین را شروع کند. افزایش سنتز پروتئین از طریق فعال‌سازی پروتئین mTOR می‌تواند در هایپرتروفی عضلانی و افزایش حجم و سطح مقطع عضلات اسکلتی در افراد دیابتی که مستعد آتروفی عضلانی هستند، بسیار مهم باشد. با این وجود برای رسیدن به نتایج قطعی نیاز به مطالعات بیشتر بر روی مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با سنتز پروتئین است.

سپاسگزاری

این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان این تحقیق است که با حمایت مالی دانشگاه فرهنگیان شهید باهنر اصفهان انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

[1] Ribosomal Protein S6 Kinase Beta-1

مآخذ

1. Syed FZ. Type 1 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2022;175(3): 33-48.
2. Guerrero N, Bunout D, Hirsch S, Barrera G, Leiva L, Henríquez S, et al. Premature loss of muscle mass and function in type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical* practice. 2016; 117:32-8.
3. Yeon MH, Seo E, Lee JH, Jun HS. Bavachin and Corylifol A Improve Muscle Atrophy by Enhancing Mitochondria Quality Control in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants.* 2023; 12(1):137.
4. Nellaiappan K, Preeti K, Khatri DK, Singh SB. Diabetic Complications: An Update on Pathobiology and Therapeutic Strategies. *Curr Diabetes Rev*. 2022; e030821192146.
5. O'Neill BT, Bhardwaj G, Penniman CM, Krumpoch MT, Suarez Beltran PA, Klaus K, et al. Foxo Transcription Factors are Critical Regulators of Diabetes-Related Muscle Atrophy. *Diabetes.* 2019; 68:556–70.
6. Yin L, Li N, Jia W, Wang N, Liang M, Yang X, et al. Skeletal Muscle Atrophy: From Mechanisms to Treatments. *Pharmacol Res.* 2021; 172:105807.
7. Mahashabde M, Chaudhary G, Kanchi G, Rohatgi S, Rao P, Patil R, et al. An Unusual Case of Critical Illness Polyneuromyopathy. *Indian J Crit Care Med.* 2020; 24:133–5.
8. Battaglioni S, Benjamin D, Wälchli M, Maier T, Hall MN. mTOR substrate phosphorylation in growth control. *Cell.* 2022; (16): 1814-1836.
9. Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2. *Physiological Reviews.* 2021;101(3):1371-426.
10. Ben-Sahra I, Hoxhaj G, Ricoult SJ, Asara JM, Manning BD. mTORC1 induces purine synthesis through control of the mitochondrial tetrahydrofolate cycle. *Science.* 2016; 351(6274):728-33.
11. Castellano BM, Thelen AM, Moldavski O, Feltes M, Van Der Welle RE, et al. Lysosomal cholesterol activates mTORC1 via an SLC38A9–Niemann-Pick C1 signaling complex. *Science.* 2017; 355(6331):1306-11.
12. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes care.* 2015; 38(8):1536-43.
13. Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical activity reduces risk of premature mortality in patients with type 1 diabetes with and without kidney disease. *Diabetes care.* 2017; 40(12):1727-32.
14. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, Marks SD, McGavock J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014; 106(3):393-400.
15. Jayawardena R, Ranasinghe P, Chathuranga T, Atapattu PM, Misra A. The benefits of yoga practice compared to physical exercise in the management of type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research. & Reviews* 2018; 12(5):795-805.
16. Valli G, Minnock D, Tarantino G, Neville RD. Delayed effect of different exercise modalities on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2021; 31(3):705-16.
17. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017; 5(5):377-90.
18. Shen Y, Li M, Wang K, Qi G, Liu H, Wang W, et al. Diabetic muscular atrophy: Molecular mechanisms and promising therapies. *Frontiers in Endocrinology.* 2022; 13:1391.
19. Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T, Tesch PA. Aerobic exercise alters skeletal muscle molecular responses to resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44(9):1680-8.
20. Mascher H, Ekblom B, Rooyackers O, Blomstrand E. Enhanced rates of muscle protein synthesis and elevated mTOR signalling following endurance exercise in human subjects. *Acta Physiologica.* 2011; 202(2):175-84.
21. 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.* 2020; 19(1):26-35.
22. Ghodratnama A, Sherafati Moghadam M, Shabani M. The effect of endurance and high-intensity interval training on the content of mTOR, CRTC1 and CRTC2 proteins in subcutaneous adipose tissue of type 1 and 2 diabetic rats. *Daneshvar Medicine.* 2022; 30(2):24-36.
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-/-mice: role of aerobic exercise training. *American journal of cardiovascular disease.* 2017; 7(2):64.
24. Khanjani H, Esmaelzadeh Toloee M. The effect of six weeks of high-intensity interval training (HIIT) and endurance on blood glucose and Follistatin protein content in the left ventricular tissue of the heart of male rats with type 1 diabetes. *Journal of Sport Biosciences.* 2021;13(3):351-65.
25. Fort PE, Losiewicz MK, Pennathur S, Jefferson LS, Kimball SR, Abcouwer SF, Gardner TW. mTORC1-independent reduction of retinal protein synthesis in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63(9):3077-90.

26. Watson K, Baar K. mTOR and the health benefits of exercise. *In Seminars in cell & developmental biology.* 2014; (36):130-139.
27. Sherafati Moghadam, M. Daryanoosh F. Salesi M. Fallahi A. Hemati Nafar M. The effect of high intensity interval training on complex mammalian target of Rapamycin 1 (mTORC1) pathway in Flexor hallucis longus muscle (FHL) of streptozotocin-induced diabetic rats. *Daneshvar Medicine.* 2020; 27(1): 1-10.
28. Sherafati Moghadam M, Salesi M, Daryanoosh F, Hemati Nafar M, Fallahi A. The Effect of 4 Weeks of High Intensity Interval Training on the Content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in Soleus Skeletal Muscle of Rats with Type 2 Diabetes: An Experimental Study. *JRUMS.* 2018; 17 (9) :843-854
29. De Sire R, Rizzatti G, Ingravalle F, Pizzoferrato M, Petito V, Lopetuso L, et al. Skeletal muscle-gut axis: emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica.* 2018; 64(4):351-62.
30. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells.* 2020; 9(9):1970.
31. Huang Z, Zhu J, Ma W, Sun H. Strategies and potential therapeutic agents to counter skeletal muscle atrophy. *Biotarget.* 2018; 2:8.
32. Yoon MS. mTOR as a key regulator in maintaining skeletal muscle mass. *Frontiers in physiology.* 2017; 8:788.
33. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine.* 2020; 12(1): e1462.
34. Shadmehri S, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F. The effect of endurance exercise on mTORC1 marker pathway in the soleus muscle of type 2 diabetic rats. *Journal of Inflammatory Diseases.* 2019;23(2):92-103.
35. Rudar M, Naberhuis JK, Suryawan A, Nguyen HV, Stoll B, Style CC, et al. Prematurity blunts the insulin-and amino acid-induced stimulation of translation initiation and protein synthesis in skeletal muscle of neonatal pigs. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2021; 320(3):E551-65.
36. Kim H, Cho SC, Jeong HJ, Lee HY, Jeong MH, Pyun JH, et al. Indoprofen prevents muscle wasting in aged mice through activation of PDK1/AKT pathway. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2020; 11(4):1070-88.
37. De Proença AR, Pereira KD, Meneguello L, Tamborlin L, Luchessi AD. Insulin action on protein synthesis and its association with eIF5A expression and hypusination. *Molecular Biology Reports.* 2019; 46:587-96.
38. Ramos PA, Lytle KA, Delivanis D, Nielsen S, LeBrasseur NK, Jensen MD. Insulin-stimulated muscle glucose uptake and insulin signaling in lean and obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021;106(4):1631-46.
39. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiological Reports.* 2020; 8(19):e14607.

The Effect of High-Intensity Interval Training on the Intracellular Content of the Central Protein of Mechanical Target of Rapamycin 1/2 Complexes in the EDL Skeletal Muscle of Rats with Type 1 Diabetes

Hamed Alizadeh Pahlavani[1], Mahya Sharifi Rayeni[2], Arman Rastegari*[3], Reza Moayedi[4]

1. Department of Physical Education, Farhangian University, Tehran, Iran
2. Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz university, Shiraz, Iran
3. Department of Sports Physiology, Faculty of physical and Sports Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran
4. Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran

ABSTRACT

Background: Muscle atrophy is one of the serious complications of type 1 diabetes. Important cellular mechanisms including pathways related to mTOR protein are very important in regulating muscle mass; Therefore, this research was conducted to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) on the intracellular content of the central protein of mechanical target of rapamycin 1/2 complexes in EDL skeletal muscle of rats with type 1 diabetes.
Methods: In this experimental study, 12 three-month-old male Sprague-Dawley rats with an average weight of 300±20 grams were selected. Type 1 diabetes was induced through intraperitoneal injection of streptozotocin solution (50 mg/kg of body weight). These rats were randomly divided into two groups, diabetic exercise, and diabetic control; The training group performed HIIT for six weeks at an intensity of 85-95% of maximum speed. Data analysis was done through an independent t-test in SPSS software version 28. A significance level of 0.05 was considered.
Results: The intracellular content of total and phosphorylated forms of mTOR protein showed a significant increase after six weeks of HIIT (P=0.0001). Also, the ratio of total to phosphorylated intracellular content of mTOR protein showed a significant increase in the training group compared to the control group (P=0.0001).
Conclusion: HIIT increased the intracellular content of total and phosphorylated forms of mTOR protein, which could possibly lead to protein synthesis and increased muscle hypertrophy.

Keywords: High-Intensity Interval Training, Type 1 Diabetes, Mechanical Target of Rapamycin, Extensor Digitorum Longus Muscle

* Faculty of Physical Education and Sport Sciences, between 15th and 16th St., North Kargar st., Tehran, Islamic Republic, Tel: +989177046031. E-mail: arman.rastegari@ut.ac.ir

Copyright © 2024 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.