

## تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان TCF7L2 کبدی و کنترل گلاسیمیک در رت‌های دیابتی نوع دو

آرش پارسایی راد<sup>۱</sup>، داود خورشیدی\*<sup>۱</sup>، فاطمه کیانی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** TCF7L2 یکی از قوی‌ترین عوامل خطر ژنتیکی مرتبط با دیابت نوع دو است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن TCF7L2 در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۱۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با تزریق نیکوتین آمید-استرپتوزوتوسین به دیابت نوع دو مبتلا شدند و تصادفی در دو گروه تمرین (n=۷) و کنترل (n=۷) قرار گرفتند. گروه تمرین، برنامه تمرین‌های تناوبی شدید را به مدت ۱۰ هفته و ۵ روز در هفته با دویدن روی تردمیل اجرا کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بیان ژن TCF7L2 در کبد، سطح گلوکز خون، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله 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، بیان ژن TCF7L2 و سطح سرمی انسولین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به میزان معنی‌داری بالاتر بودند ( $P < 0/05$ ). سطح گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله و مقاومت انسولین در گروه تمرین به میزان معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بودند ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس این یافته‌ها، به نظر می‌رسد بهبود کنترل گلاسیمیک در پاسخ به تمرین‌های تناوبی شدید تا اندازه‌ای به کاهش گلوکونئوزن ناشی از افزایش بیان TCF7L2 کبدی وابسته است.

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی، دیابت نوع دو، گلوکونئوزن، TCF7L2

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 بیماری متابولیکی مزمنی است که سبب اختلال در هموستاز گلوکز در بدن می‌شود [۱]. این بیماری با آسیب اندام‌های گوناگون بدن از جمله کبد ارتباط دارد و موجب افزایش خطر بیماری‌های مزمن کبدی می‌شود. در بیماران دیابتی، هیپرگلیسمی ناشی از مقاومت به انسولین عملکرد کبد از جمله توانایی آن در متابولیسم گلوکز را کاهش می‌دهد [۲]. دیابت یک ناهنجاری پیچیده و چند عاملی است که در کنار عوامل متابولیکی و محیطی، ژنتیک نیز در بروز آن نقش دارند [۳]. از این رو تلاش‌های بسیاری برای شناسایی عوامل خطر ژنتیکی دیابت نوع دو انجام شده است. براساس مطالعات ژنتیکی، ژن TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) به‌عنوان یکی از قوی‌ترین عوامل خطر ژنتیکی مرتبط با دیابت نوع دو در انسان شناسایی شده است [۴]. TCF7L2 که TCF-4 نیز نامیده می‌شود یک فاکتور رونویسی درگیر در مسیر سیگنالینگ Wnt است که روی کروموزوم 10q25.2-25.3 قرار دارد و ارتباط آن با دیابت نوع دو در بین جمعیت‌های مختلف در سراسر جهان تأیید شده است [۵]. ژن TCF7L2 در بسیاری از اندام‌های بدن از جمله کبد، پانکراس، روده، مغز، عضلات اسکلتی و بافت چربی بیان می‌شود و نقش متابولیکی مهمی در هر یک از این اندام‌ها ایفا می‌کند [۶، ۷]. در کبد، TCF7L2 با مهار گلوکونئوز نقش مهمی در هموستاز گلوکز دارد [۸، ۹]. کاهش آن در سلول‌های کبدی با افزایش گلوکونئوز همراه است که سبب بی‌نظمی در متابولیسم گلوکز در کبد و در نتیجه اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین می‌شود [۴]. همچنین گزارش شده است که کاهش حاد TCF7L2 کبدی در موش‌های آزمایشگاهی منجر به بالا رفتن سطح گلوکز خون می‌شود که با عدم تحمل گلوکز و افزایش بیان ژن‌های گلوکونئوزیک در کبد همراه است [۱۰]. بنابراین، TCF7L2 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی فرآیند گلوکونئوز کبدی شناسایی شده است [۱۱].

رویکرد دارویی تنها می‌تواند تا اندازه‌ای در کنترل بلند مدت دیابت تأثیرگذار باشد. از این رو تغییر در سبک زندگی مانند بهبود تغذیه و افزایش فعالیت بدنی همراه با درمان دارویی برای کنترل بهتر این بیماری دارای اهمیت است [۱۲]. ورزش از مداخله‌های مهم در پیشگیری و کنترل دیابت نوع دو است که در کاهش قند خون، بهبود حساسیت انسولین، افزایش آمادگی هوازی، کاهش

وزن و افزایش توده بدون چربی نقش دارد [۱۳]. بر این اساس در سال‌های اخیر بررسی اثر ورزش و فعالیت بدنی بر عملکرد متابولیکی ژن‌های درگیر با دیابت نوع دو در بافت‌های مرتبط با پاتوژن این بیماری مورد توجه قرار گرفته است. بررسی تغییرات بیان TCF7L2 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی نوع دو نشان داده است که تمرین‌های مقاومتی موجب کاهش بیان ژن و بهبود گلوکز خون می‌گردد [۱۴]. درحالی‌که در مطالعه دیگری گزارش شده است که تمرین‌های هوازی در بیان ژن TCF7L2 بافت پانکراس رت‌های دیابتی تغییری ایجاد نمی‌کند، اگرچه این تمرین‌ها ممکن است به کاهش سطح گلوکز خون منجر شود [۱۵]. به دلیل متفاوت بودن یافته‌های پژوهشی موجود و نبود شواهد علمی و تجربی در مورد اثر بخشی فعالیت‌های ورزشی بر بیان TCF7L2 در کبد، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان TCF7L2 در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو انجام گرفت.

## روش‌ها

در این مطالعه تجربی از بین رت‌های موجود در حیوان‌خانه انستیتو پاستور تهران، ۱۴ سر رت نر نژاد ویستار (سن ۱۰ هفته و دامنه وزن  $220 \pm 10$  گرم) تهیه شدند که پس از القای دیابت نوع دو به‌طور تصادفی و به تعداد برابر در دو گروه تجربی و کنترل جای گرفتند. گروه تجربی به‌مدت ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید انجام دادند اما گروه کنترل در این مدت تمرین نداشتند. پیش از القای دیابت، رت‌ها جهت آشنایی و سازگاری با محیط به‌مدت دو هفته در آزمایشگاه حیوانات نگهداری شدند. نمونه‌های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دمای  $22 \pm 3$  سانتی‌گراد و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۵۰ درصد نگهداری شدند. تعداد سه سر موش در قفس‌هایی از جنس پلکسی گالس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر جای گرفتند و هر یک آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. القای دیابت نوع دو با استفاده از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوسین انجام شد. 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 سترات با  $\text{pH} = 4/5$  نیز به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد [۱۶]. یک هفته پس از القای

بود که به تدریج تا پایان تمرین‌ها افزایش یافت. به گونه‌ای که در هفته دوم ۲۰ متر بر دقیقه، در هفته سوم و چهارم ۲۵ متر بر دقیقه، در هفته پنجم و ششم ۳۰ متر بر دقیقه، در هفته هفتم و هشتم ۳۵ متر بر دقیقه و در هفته نهم و دهم ۴۰ متر بر دقیقه بود. سرعت دویدن نیز در مرحله استراحت فعال در هفته اول و دوم ۱۴ متر بر دقیقه و در هفته سوم تا دهم ۱۶ متر بر دقیقه بود (جدول ۱).

دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر به‌عنوان معیار ابتلا به دیابت نوع دو در نظر گرفته شد [۱۷].

پس از آشنایی با محیط آزمایشگاه و القای دیابت نوع دو، رت‌های گروه تمرین به مدت ۱۰ هفته و تکرار ۵ جلسه در هفته در یک دوره تمرین تناوبی شدید شرکت نمودند. 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 ۱۸ متر بر دقیقه

جدول ۱- برنامه تمرین تناوبی شدید رت‌های گروه تمرین

هفته	مرحله فعالیت		مرحله استراحت فعال	
	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)
هفته اول	۱۸	۱	۱۴	۲
هفته دوم	۲۰	۱	۱۴	۲
هفته سوم و چهارم	۲۵	۱	۱۶	۲
هفته پنجم و ششم	۳۰	۱	۱۶	۲
هفته هفتم و هشتم	۳۵	۱	۱۶	۲
هفته نهم و دهم	۴۰	۱	۱۶	۲

گلوکز ناشتا، مقاومت انسولین با استفاده از مدل ارزیابی هموستاتیک مقاومت انسولین محاسبه شد [۱۸]. RNA با استفاده از کیت RNeasy protect mini kit از کمپانی QIAGEN از بافت کبد مطابق با دستورالعمل شرکت استخراج شد. به‌طوریکه ۲۰ میلی‌گرم از بافت را با استفاده از اسکالپر خرد نموده و وارد میکروتیوپ شده و سپس RNA با استفاده از کیت RNeasy Protect مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده آلمانی استخراج شد. پس از استخراج RNA، برای اطمینان از کافی بودن غلظت RNA در تهیه cDNA، OD آن توسط دستگاه نانودراپ چک کرده شد. تعیین gene mRNA توسط RT-Real time PCR به‌وسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای ۵۰ تا ۹۹° درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از ژن RNA-polymer2 سلولی نیز به‌عنوان ژن کنترل استفاده شد. جدول ۲ الگوی پرایمرها را نمایش می‌دهد.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه با 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 شد و نمونه خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت کبد رت‌ها نمونه برداری شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردید و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی لیتر بود. انسولین سرم به روش الایزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ بود. پس از اندازه‌گیری انسولین و

جدول ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
TCF7L2	For: CGTCCATGGTCCCTTCCTC Rev: ACTTCAATCAAGCAGGGGCAC	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTT	164 bp	60	XM_008759265.1

### یافته‌ها

بر اساس نتایج مربوط به تغییر وزن (جدول ۳)، پیش از شروع تمرین‌ها، تفاوت معنی داری در وزن بدن بین دو گروه وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). وزن در هر دو گروه پس از ۱۰ هفته تمرین نسبت به پیش از تمرین به میزان معنی داری افزایش یافت ( $P < 0/05$ ). با وجود افزایش وزن در هر دو گروه، در پایان تمرین‌های تناوبی وزن بدن نمونه‌های گروه تمرین به میزان معنی داری پایین‌تر از گروه کنترل بود ( $P < 0/05$ ).

از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. برای مقایسه گروه‌های تجربی و کنترل و بررسی اثر تمرین بر متغیرهای مورد مطالعه از آزمون تی مستقل استفاده شد. بررسی تغییرات درون‌گروهی وزن با استفاده از تی وابسته انجام شد. سطح معنی دار نیز  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۲۲ انجام گرفت.

جدول ۳- وزن بدن (گرم) قبل و بعد از تمرین در گروه‌های مورد مطالعه (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین)

گروه	قبل از تمرین	بعد از تمرین	p درون گروهی
کنترل	۲۲۲/۷۱ $\pm$ ۲/۹	۲۶۱/۷۱ $\pm$ ۷/۷۱	۰/۰۰۰
تمرین	۲۲۵/۱۴ $\pm$ ۲/۶	۲۴۴/۵۷ $\pm$ ۴/۱۹	۰/۰۰۰
p بین گروهی	۰/۱۲۷	۰/۰۰۰	

همچنین آزمون تی مستقل نشان داد بیان نسبی ژن TCF7L2 سلول‌های کبدی در رت‌های گروه تمرین به میزان معنی داری بالاتر از گروه کنترل است (نمودار ۱). بر این اساس، تمرین‌های تناوبی شدید منجر به افزایش معنی دار بیان TCF7L2 در رت‌های دیابتی گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شد.

پس از تمرین‌های تناوبی شدید، سطح گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله و شاخص مقاومت انسولین در گروه تمرین به میزان معنی داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. درحالی‌که سطح انسولین خون در گروه تمرین به میزان معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود (جدول ۴).

جدول ۴- تغییرات متغیرهای مورد بررسی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه تمرین	p-value
گلوکز (mg/dL)	۲۸۷/۷۱ $\pm$ ۷/۳	۲۰۷/۷۱ $\pm$ ۱۸/۲	۰/۰۰۰
هموگلوبین گلیکوزیله (%)	۹/۰۳ $\pm$ ۰/۴۴	۷/۴ $\pm$ ۰/۶۵	۰/۰۰۰
انسولین ( $\mu$ IU/ml)	۴/۳ $\pm$ ۰/۳۹	۵/۲ $\pm$ ۰/۲۸	۰/۰۰۰
مقاومت انسولین	۳/۰۸ $\pm$ ۰/۳۲	۲/۶۷ $\pm$ ۰/۲۴	۰/۰۲
بیان نسبی TCF7L2	۱	۱/۴۷ $\pm$ ۰/۴۶	۰/۰۱۹



نمودار ۱- بیان TCF7L2 کبدی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل

TCF7L2 در بافت پانکراس و سطوح گلوکز خون و افزایش سطوح انسولین رت‌های دیابتی نوع دو شد. افزایش انسولین و کاهش گلوکز خون نیز به کاهش بیان TCF7L2 نسبت داده شد [۱۴]. این پژوهشگران در مطالعه دیگری نشان دادند بیان نسبی ژن TCF7L2 بافت پانکراس رت‌های دیابتی پس از سه ماه تمرین هوازی تغییری نمی‌کند [۱۵]. متفاوت بودن این یافته‌ها با مطالعه حاضر ممکن است به دلیل یکسان نبودن نقش فیزیولوژیکی و مولکولی TCF7L2 در پانکراس و کبد باشد. در پانکراس TCF7L2 با تنظیم توده سلول‌های بتا و تنظیم تولید انسولین نقش مهمی در هموستاز گلوکز دارد [۱۹] و افزایش بیان آن در پانکراس به کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتا و افزایش خطر دیابت نوع دو منجر می‌شود [۱۴]. در حالی که در کبد، TCF7L2 با اثر مهار بر گلوکونئوژنز متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند [۸]. علاوه بر این، ممکن است پاسخ فاکتورهای ژنتیکی به تمرین‌های ورزشی تا اندازه‌ای تحت تأثیر متغیرهای مختلف تمرین همچون شدت، مدت، تکرار و به‌ویژه نوع تمرین قرار گیرد و منجر به نتایج متفاوتی شود. تمرین تناوبی شدید که در مطالعه حاضر مورد استفاده قرار گرفت نوعی روش تمرینی شامل دوره‌های کوتاه فعالیت شدید همراه با دوره ریکاوری است که علاوه بر بهبود

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثر یک دوره تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن TCF7L2 در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. براساس یافته اصلی مطالعه، پس از ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید با تکرار ۵ جلسه در هفته، بیان TCF7L2 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. TCF7L2 از مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با دیابت نوع دو است که کاهش بیان آن در کبد منجر به افزایش تولید و عدم تحمل گلوکز می‌شود [۱۰]. از این رو براساس نتیجه به دست آمده در مطالعه حاضر می‌توان گفت تمرین‌های تناوبی انجام شده در تعدیل اثر ژنتیکی TCF7L2 در نمونه‌های دیابتی مورد مطالعه موثر بوده است. با وجود این، سازکارهای عامل این تغییرات هنوز مشخص نیست و به نظر می‌رسد مطالعات تکمیلی برای شناخت سازکارهای مولکولی مربوط به اثرگذاری ورزش بر تغییر بیان این ژن مورد نیاز است. اگرچه در مورد اثرات فعالیت‌های ورزشی بر تغییر بیان TCF7L2 در کبد تا کنون مطالعه مشابهی انجام نشده است، برخی مطالعات با بررسی تأثیر تمرین‌های ورزشی بر بیان این ژن در بافت پانکراس یافته‌های متفاوتی گزارش نموده‌اند. براساس مطالعه Eizadi و همکاران، سه ماه تمرین مقاومتی منجر به کاهش بیان ژن

ویژگی‌های عملکردی TCF7L2 همچنین گزارش شده است که کاهش آن در سلول‌های کبدی با افزایش گلوکونئوز و بی‌نظمی در متابولیسم گلوکز در کبد موجب اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین می‌شود [۴]. بر این اساس می‌توان گفت ممکن است بهبود سطح گلوکز خون و مقاومت انسولین در پاسخ به تمرین‌های تناوبی شدید در مطالعه حاضر تا اندازه‌ای به دلیل کاهش گلوکونئوز ناشی از افزایش بیان TCF7L2 در کبد باشد. با وجود این، با توجه به محدودیت‌های مطالعه حاضر از جمله بررسی نکردن سایر ژن‌های گلوکونئوزیک کبدی و مطالعات اندکی که در این زمینه وجود دارد، احتمالاً بهبود کنترل گلیسمیک در رت‌های مورد مطالعه را نمی‌توان به تنهایی به تغییر در بیان TCF7L2 نسبت داد. از این رو به نظر می‌رسد میزان تأثیرگذاری تغییرات ناشی از ورزش ژن‌های مرتبط با دیابت بر بهبود سطح گلوکز و مقاومت انسولین نیازمند مطالعات بیشتر است.

بر اساس نتایج این مطالعه تمرین‌های تناوبی شدید موجب افزایش بیان TCF7L2 در کبد و کاهش گلوکز خون و مقاومت انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود. به نظر می‌رسد بهبود کنترل گلیسمیک در پاسخ به تمرین‌های تناوبی شدید تا اندازه‌ای به کاهش گلوکونئوز ناشی از افزایش بیان TCF7L2 در کبد وابسته است. بر پایه این یافته‌ها اجرای منظم تمرین‌های تناوبی شدید برای ایجاد سازگاری‌های مطلوب در عوامل متابولیکی و ژنتیکی درگیر در دیابت پیشنهاد می‌شود.

### سپاسگزاری

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

ظرفیت ورزشی مزایای تندرستی بسیاری دارد [۲۰]. گزارش شده است که یک جلسه تمرین تناوبی شدید نسبت به ورزش مداوم با شدت متوسط تأثیر بیشتر و طولانی‌تری بر کاهش هیپرگلیسمی پس از غذا دارد [۲۱]. همچنین در مطالعات مختلف کارآیی این تمرین‌ها در تعدیل بیان برخی ژن‌های مرتبط با دیابت نوع دو مانند FOXO1 و FTO در نمونه‌های دیابتی گزارش شده است [۲۲، ۲۳]. بر پایه این شواهد و یافته‌های مطالعه حاضر اجرای منظم تمرین‌های تناوبی شدید برای ایجاد سازگاری‌های مطلوب در عوامل متابولیکی و ژنتیکی درگیر در دیابت نوع دو پیشنهاد می‌شود.

کاهش گلوکز خون و مقاومت انسولین و افزایش سطوح انسولین پس از ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر است. مطالعات بسیاری هم پیش از این بهبود کنترل گلیسمیک را با تمرین‌های تناوبی شدید در نمونه‌های دیابتی گزارش نموده‌اند [۲۴-۲۶]. اگرچه در برخی مطالعات نشان داده شده است که با تمرین‌های ورزشی تغییری در مقاومت انسولین رت‌های دیابتی نوع دو ایجاد نمی‌شود [۲۷، ۲۸]. یکسان نبودن نتایج موجود ممکن است به عوامل مختلفی همچون نوع، شدت و مدت تمرین‌ها و نیز شیوه دیابتی کردن نمونه‌ها نسبت داده شود [۲۹]. جدا از عوامل متابولیکی و هورمونی مؤثر بر کنترل گلیسمیک و مقاومت انسولین، به نظر می‌رسد تغییر بیان برخی ژن‌های مرتبط با دیابت به‌ویژه ژن‌های تنظیم‌کننده گلوکونئوز نیز در کاهش سطوح گلوکز پس از تمرین‌های ورزشی نقش دارند. در این زمینه گزارش شده است که تمرین هوازی با تغییر بیان گلوکز ۶ فسفاتاز (G6Pase) در کبد موش‌های دیابتی، سبب کاهش گلوکونئوز و بهبود گلوکز و مقاومت انسولین می‌شود [۳۰]. همچنین در مطالعه دیگری کاهش گلوکز خون موش‌های صحرایی دیابتی در پاسخ به تمرین‌های ورزشی به کاهش بیان ژن‌های فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (PEPCK) و PGC-1 $\alpha$  در بافت کبد نسبت داده شده است [۲۹]. بر اساس مطالعات ژنتیکی کاهش بیان TCF7L2 در کبد منجر به افزایش بیان ژن‌های گلوکونئوزیک مانند G6Pase و PEPCK می‌شود و پیشنهاد شده است که اختلال در بیان آن در کبد می‌تواند عامل مهمی برای ایجاد مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی باشد [۱۰]. در مورد

## مآخذ

- Jiang S, Young JL, Wang K, Qian Y, Cai L. Diabetic-induced alterations in hepatic glucose and lipid metabolism: The role of type 1 and type 2 diabetes mellitus (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(2):603-611.
- Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016;16(2):e132-e141.
- Galicía-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
- Lee DS, An TH, Kim H, Jung E, Kim G, Oh SY, et al. Tcf7l2 in hepatocytes regulates de novo lipogenesis in diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Diabetologia*. 2023;66(5):931-954.
- Huang Z-q, Liao Y-q, Huang R-z, Chen J-p, Sun H-l. Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2018; 32(4):830-4.
- Ip W, Chiang YT, Jin T. The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective. *Cell Biosci*. 2012;2(1):28.
- Ferreira MC, da Silva MER, Fukui RT, Arruda-Marques MDC, Dos Santos RF. TCF7L2 correlation in both insulin secretion and postprandial insulin sensitivity. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:37.
- Zhang X, Yang S, Chen J, Su Z. Unraveling the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis. *Front Endocrinol*. 2019;9:802.
- Ip W, Shao W, Song Z, Chen Z, Wheeler MB, Jin T. Liver-specific expression of dominant-negative transcription factor 7-like 2 causes progressive impairment in glucose homeostasis. *Diabetes*. 2015;64(6):1923-1932.
- Oh KJ, Park J, Kim SS, Oh H, Choi CS, Koo SH. TCF7L2 modulates glucose homeostasis by regulating CREB- and FoxO1-dependent transcriptional pathway in the liver. *PLoS Genet*. 2012;8(9):e1002986.
- Jin T. Current understanding and dispute on the function of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in hepatic gluconeogenesis. *Genes Dis*. 2015;3(1):48-55.
- Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):109-121.
- Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, Fararouei M, Dianatinasab M. Exercise and Type 2 Diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1228:91-105.
- Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The Effect of Three Months of Resistance Training on TCF7L2 Expression in Pancreas Tissues of Type 2 Diabetic Rats. *Avicenna J Med Biochem*. 2016; 4(1):e34014.
- Eizadi M, Ravasi AA, Soori R, Baesi K, Choubineh S. Effect of three months aerobic training on TCF7L2 expression in pancreatic tissue in type 2 diabetes rats induced by streptozotocin-nicotinamide. *Feyz* 2017; 21(1): 1-8.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- Garrow JS. Obesity: definition, Aetiology and Assessment. *Encyclopedia of human nutrition. Academic press*. 1999: 1430-34.
- Oza MJ, Kulkarni YA. Formononetin Treatment in Type 2 Diabetic Rats Reduces Insulin Resistance and Hyperglycemia. *Front Pharmacol* 2018;9:739.
- Takamoto I, Kubota N, Nakaya K, et al. TCF7L2 in mouse pancreatic beta cells plays a crucial role in glucose homeostasis by regulating beta cell mass. *Diabetologia*. 2014;57(3):542-553.
- Atakan MM, Li Y, Koşar ŞN, Turnagöl HH, Yan X. Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):7201.
- Little JP, Jung ME, Wright AE, Wright W, Manders RJ. Effects of high-intensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(7):835-841.
- Mohammadiyan P, Khorshidi D, Kiani F. Effect of High Intensity Interval Training on FTO Gene Expression in Subcutaneous Fatty Tissue of Diabetic Wistar Rats. *ijddd* 2022; 22(2):81-88.
- 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.
- Nikseresht F, Bahrami M, Rahmati M. The Effect of Interval Training On G6Pase Expression in Hepatic Tissue, Glucose and Insulin of Obese Rats with Type 2 Diabetic. *ijddd* 2022; 21(5): 311-322.
- Soheili F, Azizi M, Soori R, Tahmasebi V. The effect of 6 weeks high intensity interval training (HIIT) on expression of PTP-1B in muscle tissue in type 2 diabetic rats. *Metabolism and Exercise*, 2017; 7(2): 125-134.
- Bahmani M, Peeri M, Azarbayjani MA, Matinhomae H. The effect of the aerobic continues and high-intensity interval training on IRS1 gene expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus. *Feyz* 2020; 24(2): 142-50.
- Khorshidi D, Mohammadiyan P, Azizbeigi K. Resistance training reduces FTO gene expression in subcutaneous adipose tissue and improves glycemic control in diabetic rats. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*, 2023; 3(2): 81-85.

28. Almasi A, Behboudi tabrizi L, Izadi M. Investigation effect of 12-week High-Intensity Interval Training FOXO1 Gene Expression of Subcutaneous Adipose Tissue and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. *J Neyshabur Univ Med Sci* 2018; 6 (2) :12-20.
29. Ghahramani Dereshki M, Banaei Far A, Arshadi S, Sohaily Sh. Effect of aerobic training on expression of PGC-1a & PEPCK genes in hepatocyte of streptozotocin-induced diabetic male rats. *Studies in Medical Sciences* 2019; 30 (10) :791-802.
30. Kazeminasab F. The effect of aerobic exercise on the expression of lncRNAs associated with Glucose 6 phosphatase (G6P) and Glucokinase (GCK) in the liver of obese type 2 diabetic mice. *Metabolism and Exercise* 2020; 10(1): 37-54.



## The Effect of High Intensity Interval Training on Hepatic TCF7L2 Expression and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Rats

Arash Parsayy rad<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:** Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is one of the strongest genetic risk factors associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The purpose of this study was to investigate the effect of 10 weeks of high intensity interval training (HIIT) on hepatic TCF7L2 expression in T2DM rats.

**Methods:** In this experimental study, fourteen males Wistar rats with T2DM induced by streptozotocin-nicotinamide injection were randomly divided into exercise (n=7) and control (n=7) groups. The exercise group performed the HIIT protocol on a treadmill for 10 weeks and 5 days per week. Hepatic TCF7L2 expression, blood glucose level, hemoglobin A1c (HbA1c), 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:** Hepatic TCF7L2 expression and serum insulin were significantly higher in the exercise group compared to the control group ( $P < 0.05$ ). Blood glucose level, HbA1c and insulin resistance were significantly lower in the exercise group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Based on these findings, it seems that the improved glycemic control in response to HIIT is partially dependent on the inhibition of gluconeogenesis caused by increased hepatic TCF7L2 expression.

**Keywords:** Interval Training, Type 2 Diabetes, Gluconeogenesis, TCF7L2

\* 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

