مجله دیابت و متابولیسم ایران. مهر و آبان ۱۴۰۳؛ دوره ۲۴ (شماره ۴) ۲۳۱-۲۲۲

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین‌های تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن Nrf2، پراکسیداسیون لیپیدی و مقاومت به انسولین در پانکراس موش‌های صحرایی مسن تغذیه‌شده با غذای پُرچرب

یگانه گل‌محمدی سامانی[۱]، پروانه نظرعلی[۱]، رستم علی زاده*[۲]، نجمه رضائی‌نژاد[۳]

چکیده

مقدمه: افزایش سن و مصرف رژیم غذایی پُرچرب منجر به افزایش آسیب اکسیداتیو بافت‌های مختلف می‌شود، استرس اکسیداتیو یک عامل بحرانی در روند پیری است که می‌تواند باعث آسیب مستقیم به ساختار سلولی شود هدف این پژوهش بررسی تأثیر هشت هفته تمرین‌های تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن Nrf2، پراکسیداسیون لیپیدی و مقاومت به انسولین در بافت پانکراس موش‌های صحرایی مسن تغذیه‌شده با غذای پُرچرب است.

روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۲۰ موش صحرایی نر ویستار مسن (سن: ۱۸ماه و میانگین وزن۷۰±۴۵۰ گرم) به‌طور تصادفی در چهار گروه شامل کنترل غذای نرمال G1 (n=۵)، غذای نرمال+تمرین G2 (n=۵)، غذای پُرچرب G3 (n=۵) و غذای پُرچرب+تمرین G4 (n=۵)، قرار گرفتند. برنامهٔ تمرین تناوبی با شدت بالا روی تردمیل سه روز در هفته و به‌مدت هشت هفته انجام شد. بیان ژن فاکتور رونویسی Nrf2 با استفاده از Real-time PCR انجام شد و مالون دی‌آلدهید، گلوکز و انسولین با استفاده از کیت و به روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون آماری MANOVA در سطح معنی‌داری P< 0.05 تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج آزمون آماری MANOVA در خصوص اثر تعاملی تمرین و رژیم غذایی نشان داد که در شاخص مقاومت به انسولین (P= ۰/۰۱۷ و F= ۷/۱۷) تفاوت معنی‌دار وجود دارد. اما برای فاکتور انسولین (P= ۰/۳۰ و F= ۱/۱۳)، گلوکز (P= ۰/۱۱۶ و F= ۲/۷۵)، MDA (P= ۰/۸۷ و F= ۰/۰۲۸) و Nrf2 (P= ۰/۸۱۶ و F= ۰/۰۵۶) تأثیر معنی‌داری مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی می‌توان بیان نمود که تمرین تناوبی با شدت بالا در این تحقیق با تأثیر بر بیان ژن فاکتور رونویسی Nrf2 می‌تواند باعث بهبود در مقاومت انسولینی از طریق کاهش فعالیت اکسیدانی در موش‌های صحرایی سالمند باشد.

واژگان کلیدی: فاکتور رونویسی Nrf2، سیستم آنتی‌اکسیدان، غذای پُرچرب، سالمندی

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه الزهراء (س)، تهران، ایران
۲- گروه علوم ورزشی، دانشکدهٔ ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران
۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

***نشانی**: ایلام، بلوار پژوهش، دانشگاه ایلام، گروه علوم ورزشی، صندوق پستی: ۷۷۱۱۱-۶۹۳۹۱، تلفن: ۰۹۱۲۶۹۶۱۵۸۷، نمابر: ۰۸۴۳۲۲۲۱۶۳۵، پست الکترونیک: r.alizadeh@ilam.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۰ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۳/۰۷/۲۵** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۲**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

مقدمه

سالمندی با کاهش پیشروندهٔ تودهٔ عضلهٔ اسکلتی و افزایش تودهٔ چربی بدن همراه است. با افزایش سن شاهد کاهش متابولیسم پایه، افزایش درصد چربی بدن و محدودیت در توانایی حرکتی بدن هستیم. افزایش سن یک فرآیند بیولوژیکی است که با افزایش استرس اکسیداتیو باعث اختلال در عملکرد اندام‌های داخلی می‌شود [۱]. از طرفی مصرف رژیم‌های غذایی پُرچرب بر سیستم متابولیسم پایه تأثیر منفی می‌گذارد و منجر به دریافت انرژی اضافی، افزایش چاقی و اختلال در تنظیم فرآیندهای متابولیکی می‌شود [۲]. افزایش سن و مصرف رژیم غذایی پُرچرب منجر به افزایش آسیب اکسیداتیو بافت‌های مختلف می‌شود، استرس اکسیداتیو یک عامل بحرانی در روند پیری است که می‌تواند باعث آسیب مستقیم به ساختار سلولی شود [۳]. در واقع استرس اکسیداتیو (عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن) روند پیری را تسریع می‌کند. افزایش استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به آسیب سلولی و اختلال در عملکرد شود [٤]. یکی از فاکتورهای که نقش مهمی در پاسخ‌های انطباقی به استرس اکسیداتیو دارد فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ (Nrf2) است. فاکتور رونویسی Nrf2، رونویسی بیش از ۲۰۰ ژن را در ژنوم انسان فعال می‌کند که اکثراً نقش حفاظتی دارند [٥]. فاکتور رونویسی Nrf2 واسطهٔ اصلی سازگاری سلولی با استرس ردوکس در نظر گرفته می‌شود. در حالت غیرفعال، Nrf2 در سیتوپلاسم قرار دارد که در آن با پروتئین اتصال دهندهٔ اکتین در تعامل است و به‌سرعت توسط مسیر یوبیکوئیتین-پروتئازوم تجزیه می‌شود. بااین‌حال، پس از قرار گرفتن در معرض استرس اکسیداتیو، فسفریلاسیون Nrf2 منجر به تفکیک آنها و انتقال بعدی Nrf2 به هسته می‌شود [٦]. در هسته، Nrf2 به توالی‌های پاسخ آنتی‌اکسیدانی (ARE) متصل می‌شود و در مشارکت با سایر پروتئین‌های هسته‌ای به‌عنوان یک فعال‌کنندهٔ رونویسی قوی ژن‌های پاسخگو به ARE عمل می‌کند [۷]. به‌طورمعمول، سیستم سلولی به محض مواجهه با استرس‌های اکسایشی از خود واکنش نشان می‌دهد و باعث فعال کردن مسیرهای پروتئینی و عوامل رونویسی مانند Nrf2 می‌شود [۸]. فاکتور رونویسی Nrf2 بیان بسیاری از ژن‌های آنتی‌اکسیدانی و سم‌زدایی را برای کمک به مبارزه با استرس اکسیداتیو القا می‌کند. بااین‌حال، فعالیت آن با افزایش سن کاهش می‌یابد و منجر به کاهش بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود [۹]. علاوه براین با افزایش سن، پانکراس هم به‌دلیل بیان کم آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مقایسه با سایر بافت‌ها، بیشتر از سایر بافت‌های بدن در معرض آسیب اکسیداتیو است. استرس اکسیداتیو در سلول‌های بتای پانکراس ترشح انسولین را مختل می‌کند و به مقاومت به انسولین مرتبط با افزایش سن منجر می‌شود [۱۰]. استرس اکسیداتیو به‌دلیل عدم وجود پروتئین جدا کنندهٔ ۲، پاسخ تطبیقی سلولی را فعال می‌کند که با اختلال در عملکرد سلول‌های بتا پانکراس مرتبط است [۱۱]. فاکتور رونویسی Nrf2 تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله فعالیت بدنی و رژیم غذایی است [۱۲] به همین دلیل فعالیت بدنی و رژیم غذایی به‌عنوان راهکارهای غیر دارویی مفید برای تعدیل بیان این مسیر آنتی‌اکسیدانی به‌ویژه در پانکراس مورد توجه است. در همین راستا گزارش شده است که استفاده از فعالیت بدنی و روش صحیح تغذیه‌ای برای کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود مقاومت به انسولین در سالمندان مؤثر است. هرچند گزارش‌شده است که فعالیت ورزشی به تغییرات مطلوب منجر می‌شود، اما رابطه بین ورزش و استرس اکسیداتیو بسیار پیچیده و وابسته به نوع، شدت و مدت ورزش است [۱۳]. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش منظم با شدت کم تا متوسط می‌تواند به‌تدریج سازِکار دفاعی آنتی‌اکسیدانی درون‌زا را تقویت کرده و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد، بااین‌حال، ورزش حاد و ورزش با شدت بالا منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود [١٤]. از طرفی می‌دانیم که تمرین تناوبی شدید با دوره‌های کوتاه‌مدت و متناوب فعالیت شدید و فواصل استراحت بین آنها جایگزین مؤثری برای تمرین‌های استقامتی سنتی است [۱۲، ۱٥]. با بررسی متون علمی موجود مشاهده گردید که مطالعات محدودی دربارهٔ تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی از طریق مسیر فاکتور رونویسی Nrf2 انجام شده است؛ بنابراین هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین‌های تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن Nrf2، پراکسیداسیون لیپیدی و مقاومت به انسولین در بافت پانکراس موش‌های صحرایی مسن تغذیه شده با غذای پُرچرب است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

روش‌ها

حیوانات

در پژوهش تجربی حاضر ۲۰ سر موش صحرایی نر ویستار ٤٨ تا ٥٢ هفته‌ای خریداری و در قفس‌های استاندارد در دمای ۲۲±۲ درجهٔ سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. چرخهٔ تاریکی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) رعایت شد. حیوانات بعد از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه براساس همسان‌سازی وزنی (میانگین و خطای استاندارد وزن) اولیه به چهار گروه غذای نرمال، غذای نرمال+تمرین، غذای پُرچرب و غذای پُرچرب+تمرین تقسیم شدند. این مداخله تا پایان پروتکل تحقیق ادامه داشت. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و با رژیم غذایی پُرچرب (٦٠ درصد کیلوکالری از انرژی) و یا استاندارد تغذیه شدند. این تحقیق با تأئید کمیتهٔ اخلاق انجام شد. در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوهٔ کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگه‌داری مناسب و عدم اجبار در تمرین‌ها مدنظر قرار گرفت. همهٔ آزمایش‌ها براساس خط مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد. رژیم غذایی نرمال (٪۱۰ کیلوکالری از چربی، ٪۲۰ کیلوکالری از پروتئین، ٪۷۰ کیلوکالری از کربوهیدرات) و رژیم غذایی پُرچرب (٪٦٠ کیلوکالری از چربی، ٪۲۰ کیلوکالری از پروتئین، ٪۲۰ کیلوکالری از کربوهیدرات) است. لازم به ذکر است که مواد معدنی و ویتامین‌های مورد استفاده در این خوراک مطابق با فرمولاسیون شرکت Research diet تهیه شده است که در مطالعهٔ قبلی این فرمولاسیون به‌عنوان رفرنس مورد استفاده قرارگرفته است [۱۳].

مرحلهٔ آشناسازی

برای آشنایی و سازگاری با تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (HIIT)، موش‌های صحرایی به‌مدت ۲ هفته بر روی تردمیل تمرین داده شدند به این نحو که در ابتدای هفتهٔ اول از سازگاری با تمرین، رت‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه به‌مدت ۱۰ دقیقه شروع به تمرین کردند و در آخر هفته دوم با همان سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، مدت زمان تمرین به ۳۰ دقیقه رسید. موش‌های صحرایی به دو گروه کلی، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و گروه کنترل تقسیم شدند که با توجه به طرح پژوهش، گروه تمرین به‌مدت ۸ هفته تحت تمرین قرار گرفتند.

ارزیابی توان هوازی رت‌ها

در ابتدا پروتکل شامل گرم کردن به‌مدت ۵ دقیقه بر روی تردمیل با سرعت ٦ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه بود، و در ادامه هر ۳ دقیقه، سرعت ۳ متر بر دقیقه افزایش پیدا می‌کرد تا زمانی که حیوانات به واماندگی می‌رسیدند و دیگر قادر به ادامه نبودند. ملاک رسیدن به VO_2max، عدم توانایی موش‌های صحرایی در ادامه دادن پروتکل تمرینی با افزایش سرعت بوده است، از این رو با استفاده از سرعت دویدن، میزان VO_2max، موش‌های صحرایی به‌دست آمد. به‌منظور رعایت اصل اضافه بار در برنامهٔ تمرینی تحقیق حاضر، هر هفته آزمون تا حد واماندگی اجرا شد تا براساس آن درصد VO2max تعیین شود[١٦].

روش اجرای تمرین

پس از به‌دست آوردن میانگین حداکثر سرعت جهت تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی در تمامی موش‌های صحرایی برنامه‌ریزی جهت هشت هفته تمرین تناوبی انجام شد. تمرین تناوبی بدین‌صورت بود که در ابتدای هر جلسه مرحلهٔ گرم کردن شامل دویدن به‌مدت ۲ دقیقه با شدت ٦ متر در دقیقه و سپس ۲ دقیقه شدت ۱۰ متر در دقیقه بود و به‌دنبال آن تمرین تناوبی شدید با شدت ٨٥٪ تا ٩٠٪ VO_{2max} که معادل ۷ تلاش ۱ دقیقه‌ای و سرعت ۱۸ تا ۲۰ متر/ دقیقه و ۲ دقیقه استراحت فعال با سرعت ۵ متر بر دقیقه بین وهله‌های فعالیت در هفتهٔ اول و دوم انجام شد که به‌تدریج با افزایش متوسط ۲ متر/دقیقه در هر دو هفته به ۷ تلاش ۱ دقیقه‌ای با سرعت ٢٤ تا ٢٦ متر/ دقیقه در هفتهٔ هفتم و هشتم رسید [۱۷].

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

جدول ۱- پروتکل تمرینی

هفته	جلسه	شدت (متر بر دقیقه)	ست	شیب (درجه)
۱ و ۲	۱-٦	۱۸-۲۰	۷ تکرار یک‌دقیقه‌ای با دو دقیقه استراحت فعال با سرعت ۵ متر بر دقیقه	۰
۳ و ٤	۷-۱۲	۲۰-۲۲	۷ تکرار یک‌دقیقه‌ای با دو دقیقه استراحت فعال با سرعت ۵ متر بر دقیقه	+۵
۵ و ٦	۱۳-۱۸	۲۲-۲٤	۷ تکرار یک‌دقیقه‌ای با دو دقیقه استراحت فعال با سرعت ۵ متر بر دقیقه	+۱۰
۷ و ۸	۱۹-۲٤	۲٤-۲٦	۷ تکرار یک‌دقیقه‌ای با دو دقیقه استراحت فعال با سرعت ۵ متر بر دقیقه	+۱۵

روش‌های آزمایشگاهی

بافت‌برداری

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند سپس با خارج کردن قلب قربانی شدند و به سرعت بافت پانکراس جداسازی شد و تا زمان فرا رسیدن انجام کار استخراج RNA در فریزر منفی ۸۰ درجه نگه‌داری شد.

سنجش بیان ژن Nrf2

جهت بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از Real-time PCR تمام پرایمرها توسط نرم‌افزار Allele IDv7.8 طراحی شد و از ژن β2m (بتا ۲ میکروگلوبولین) به‌عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. تمام پرایمرها به‌صورت اتصال اگزون- اگزون طراحی شد. جهت اطمینان از عدم تکثیر DNA ژنومی از ۲۵ نانوگرم cDNA و ۲۵ نانوگرم RNA در تیوب‌های جداگانه از واکنش PCR و به‌کارگیری از ژل آگاروز ۱/۵ درصد استفاده شد. تکثیر cDNA و مشاهده باند مورد انتظار توسط پرایمر اختصاصی و عدم تکثیر RNA پس از واکنش PCR نمایانگر عدم تکثیر DNA ژنومی است. سپس برای هر یک از پرایمرها کارایی PCR اندازه‌گیری و منحنی استاندارد برای آنها رسم گردید.

سنجش غلظت MDA و مقاومت به انسولین

غلظت MDA بافت پانکراس با استفاده از کیت شرکت ZELLBIO آلمان CA NO: ZB-MDA-96 A مقادیر اندازه‌گیری و حساسیت از ۵۰μM – ۰/۷۸ مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. سنجش میزان گلوکز به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون، تهران، ایران)، سنجش غلظت انسولین نیز با کیت رادیوایمونواسی ZOTOPE، بوداپست، مجارستان و با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر هیتاچی ۹۰۲ آلمان انجام گرفت، پس با استفاده از داده‌های انسولین و گلوکز شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) نیز از حاصل ضرب مقدار گلوکز (میلی‌مول در لیتر) در انسولین ناشتا (میلی واحد بین‌المللی در لیتر) تقسیم بر۲۲/۵ محاسبه گردید [۱۸].

تجزیه‌وتحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از آزمون آماری شاپیروویک جهت نرمال بودن مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس برای بررسی مقایسهٔ بین چهار گروه از آزمون آماری MANOVA استفاده شد. درصورت معنی‌دار بودن اثر تعاملی تمرین و غذایی پُرچرب، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای بررسی تفاوت‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری در ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲٦ استفاده گردید.

جدول ۲- توالی پرایمرهای رفت و برگشت ژن‌های مورد نظر جهت واکنش Real-time PCR

Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
NFE2L2 (Nrf2)	Forward: 5'- CACATCCAGACAGACACCAGT-3' Reverse: 5'- CTACAAATGGGAATGTCTCTGC-3'	121
TBP	*Forward: 5'- GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3'* *Reverse: 5'- AGTGATGTGGGGACAAAACGA -3'*	*147*

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

یافته‌ها

در جدول ۳ میانگین و انحراف استاندارد داده‌های تحقیق گزارش شده است

جدول ۳- میانگین و انحراف استاندارد داده‌های تحقیق

متغیرها	کنترل غذای نرمال	تمرین و غذای نرمال	کنترل غذای پُرچرب	تمرین و غذای پُرچرب
انسولین	۱۳/۲۵ ± ۲/۴۳	۱۲/۸ ± ۱/۹۲	۱۷/۸ ± ۱/۳۰	۱۵/۵ ± ۱/۹۳
گلوکز	۱۵۸/۵ ±۹/۹۱	۱۴۲/۲ ± ۱۳/۴۷	۲۲۱/۵ ± ۲۳/۴۶	۱۷۵/۲۵ ± ۲۸/۷۲
مقاومت به انسولین	۵/۲ ± ۱/۰۶	۴/۴۸ ± ۰/۷۰	۹/۷۶ ± ۱/۳۶	۶/۶۲ ± ۰/۷۸
MDA	۸/۱۴ ± ۱/۳۶	۶/۵۷ ± ۱/۴۲	۱۳/۵۷ ± ۱/۹	۱۱/۷۷ ± ۱/۶۶
Nrf2	۱ ± ۰/۵۶	۱/۳۸ ± ۰/۱۶	۰/۴۸۵ ± ۰/۱۷	۰/۹۳۸ ± ۰/۱۰

تعداد نمونه در هر گروه: ۵ سر موش صحرایی نر ویستار ۴۸ تا ۵۲ هفته‌ای می‌باشد.
سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ استفاده گردید.

نتایج آزمون آماری MANOVA نشان داد که رژیم غذایی بر انسولین (P= ۰/۰۰۱ و F= ۱۷/۴۲)، گلوکز (P= ۰/۰۰۰۱ و F= ۲۸/۰۰۳)، شاخص مقاومت به انسولین (P= ۰/۰۰۰۱ و F= ۵۸/۸۴)، MDA (P= ۰/۰۰۰۱ و F= ۵۵/۰۴) و Nrf2 (P= ۰/۰۰۳ و F= ۱۱/۹۸) تأثیر معنی‌داری داشته است. همچنین نتایج نشان داد که تمرین بر گلوکز (P= ۰/۰۰۳ و F= ۱۱/۹۰)، شاخص مقاومت به انسولین (P= ۰/۰۰۱ و F= ۱۸/۱۹)، MDA (P= ۰/۰۳۲ و F= ۵/۴۹) و Nrf2 (P= ۰/۰۰۸ و F= ۹/۱۰) تأثیر معنی‌داری داشته است اما در فاکتور انسولین (P= ۰/۱۳ و F= ۲/۲۰) تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید.

نتایج آزمون آماری MANOVA در خصوص اثر تعاملی تمرین و رژیم غذایی نشان داد که در شاخص مقاومت به انسولین (P= ۰/۰۱۷ و F= ۷/۱۷) تفاوت معنی‌دار وجود دارد. اما برای فاکتور انسولین (P= ۰/۳۰ و F = ۱/۱۳)، گلوکز (P= ۰/۱۱۶ و F= ۲/۷۵)، MDA (P= ۰/۸۷ و F= ۰/۰۲۸) و Nrf2 (P= ۰/۸۱۶ و F= ۰/۰۵۶) تأثیر معنی‌داری مشاهده نگردید.

نتایج آزمون تعقیبی آنوای یک‌طرفه برای فاکتور مقاومت به انسولین نشان داد که بین گروه غذای نرمال با گروه غذای پُرچرب (P= ۰/۰۰۰۱)، گروه غذای نرمال+ تمرین با گروه غذای پُرچرب (P= ۰/۰۰۰۱) و گروه غذای نرمال+ تمرین با گروه غذای پُرچرب+تمرین (P= ۰/۰۲۵) تفاوت معنی‌دار وجود دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین تناوبی باعث افزایش بیان ژن فاکتور رونویسی هسته‌ای Nrf2 و رژیم غذایی پُرچرب باعث کاهش بیان ژن فاکتور رونویسی هسته‌ای Nrf2 در بافت پانکراس موش‌های صحرایی سالمند شد. اما اثر تعاملی آنها معنی‌دار نبود، در واقع اثر تمرین در گروه غذای پُرچرب باعث کاهش فاصله‌ها و عدم معنی‌داری از لحاظ آماری گردیده است. افزایش بیان ژن فاکتور رونویسی هسته‌ای Nrf2 متعاقب تمرین ورزشی با تحقیق Nadaf fahmideh و همکاران[۱۹] ، little و همکاران [۲۰]، Hoshini و همکاران [۲۱] و Nabilpour و همکاران [۲۲] همسو بود و با نتیجه تحقیق Noruzi و همکاران [۲۳] غیرهمسو بود. گزارش‌شده است که ورزش منظم در جوندگان باعث افزایش Nrf2 در بافت‌های مختلف می‌شود و موجب تنظیم میزان پروتئین Nrf2 و فعالیت آنزیم‌های مرتبط می‌شود [۲۴]. فعالیت بدنی از طریق سازگاری‌های فیزیولوژیکی و مسیرهای سیگنالینگ سلولی و پیام‌رسان‌های مانند آدنوزین منوفسفات حلقوی، کلسیم و فشار مکانیکی، پروتئین کیناز فعال‌شده را فعال می‌کند که به تغییرات رونویسی mRNA منجر می‌شود [۲۵, ۲۶]. نتایج متفاوت بیانگر کمبود تحقیقات مشابه، تفاوت در نوع ورزش، شدت، مدت و زمان آن است، همچنین به‌دلیل استفاده از بافت‌های مختلف در تحقیقات گذشته جمع‌بندی کاملی نمی‌توان ارائه

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

داد؛ بنابراین برای شناسایی روند تأثیرگذاری آن در دوران سالمندی و همچنین تحت شرایط رژیم غذایی پُرچرب نیاز به تحقیقات بیشتر است. همچنین نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین تناوبی باعث کاهش فاکتور MDA و رژیم غذایی پُرچرب باعث افزایش MDA در بافت پانکراس موش‌های صحرایی سالمند شد، اما اثر تعاملی آنها معنی‌دار نبود، در واقع اثر تمرین در گروه غذای پُرچرب باعث کاهش فاصله‌ها و عدم معنی‌داری از لحاظ آماری گردیده است. گزارش‌شده است که چاقی و رژیم غذایی نامناسب موجب افزایش گونه‌های فعال اکسیژن ROS و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها شده و اثرات سویی بر سلامت انسان دارد [۲۷]. علاوه بر این چاقی و اختلالات متابولیکی با اختلال در ردوکس سلولی، اختلال در متابولیسم چربی‌ها و سایر سوبستراهای انرژی به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و اکسیدشدن پروتئین‌های ساختاری منجر می‌شود [۲۷, ۲۸] علاوه بر این متعاقب افزایش ROS، مالون دی‌آلدئید کاهش و فعالیت سوپراکسددیسموتاز، کاتالاز به‌عنوان آنتی‌اکسیدان کاهش می‌یابد [۲۹] در واقع اعتقاد بر این است که فعالیت ورزشی منظم و طولانی‌مدت با برقراری ردوکس سلولی منجر به بهینه‌سازی هموستاز سلول و پیشگیری از بیماری شوند [۳۰]. همچنین فعالیت ورزشی بسته به شدت و نوع فعالیت ورزشی اثرات متفاوتی بر سیستم استرس اکسیداتیو – آنتی‌اکسیدانی دارند. گزارش شده است که تمرین‌های تناوبی باعث بهبود ردوکس سلولی و افزایش بیوژنز میتوکندریایی [۳۱]، کاهش مقاومت به انسولین و تعدیل ROS [۳۲] می‌شود. گزارش شده است که تمرین تناوبی شدید به‌علت دارا بودن دو مرحله فعالیت با شدت بالا و استراحت فعال بین وهله‌ها از دو مسیر سیستم آنتی‌اکسیدانی را تقویت کند، در مرحلهٔ فعالیت با شدت بالا از طریق افزایش تولید GPX موجب افزایش سیستم آنتی‌اکسیدانی و در مرحلهٔ استراحت فعال بین وهله‌های فعالیت با افزایش تولید SOD موجب حذف و برداشت سوپراکسید می‌شود. افزایش SOD با مهار و کاهش اکسیدان ها همراه خواهد شد و در پی آن کاهش شاخص MDA را در پی خواهد داشت [۳۳].

سالمندی یک عامل خطرزا برای بیماری مزمن مختلف و کاهش در فعالیت جسمانی است. این شرایط به‌طورمعمول با تغییر در متابولیک‌ها و التهاب مزمن درجهٔ پایین همراه است [۳٤]. مقاومت انسولینی یکی از بیماری‌های اصلی مرتبط با سالمندی از قبیل دیابت، اختلالات لیپیدی و چاقی است. سازِکار مولکولی مقاومت انسولینی از نظر ژنتیکی یا متابولیکی به‌طورکلی مشخص نیست؛ اما شواهد نشان می‌دهد که اختلال در مسیر Nrf2–ARE یکی از سازِکارهای مقاومت انسولینی است [۷]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف غذای پُرچرب و تمرین تأثیر معنی‌داری بر شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مسن دارد به‌طوری‌که تمرین باعث کاهش و غذایی پُرچرب باعث افزایش مقاومت به انسولین شدند. یکی از دلایل می‌تواند ناشی از بالا بودن مقاومت انسولینی سیستمیک در این موش‌های صحرایی باشد زیر در این تحقیق از موش‌های صحرایی مسن استفاده شد که مقاومت انسولینی در این آزمودنی‌ها تا حدی بالا است. سازِکار دیگر می‌تواند تأثیر منفی رژیم غذایی پُرچرب در سلول‌های بتای پانکراس باشد که موجب مهار انسولین و همچنین آپوپتوز سلول‌های بتای پانکراس باشد [۳۵]؛ بنابراین احتمالاً تغییری در این متابولیت‌ها رخ‌داده است تا بتواند بر افزایش مقاومت انسولینی در گروه غذایی پُرچرب تأثیر بگذارد. از طرف دیگر تمرین تناوبی با شدت بالا و حجم پایین صرف‌نظر از مصرف غذای پُرچرب، موجب کاهش معنی‌دار غلظت گلوکز سرمی و شاخص مقاومت به انسولین سیستمیک شد. هم‌راستا با مطالعهٔ حاضر، Kolahdouzi و همکاران (۲۰۱۹) کاهش مقاومت انسولینی سیستمیک و گلوکز سرمی را در اثر تمرین تناوبی با شدت بالا در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با غذای پُرچرب را نشان دادند. سازِکارهای مختلفی از قبیل کاهش در التهاب بافت چربی و در نتیجه کاهش فاکتورهای مرتبط با مقاومت انسولینی پیشنهاد شده است [۱۸]. به نظر می‌رسد که برخی از سازگاری‌های همراه با افزایش ظرفیت اکسیداتیو عضلات ممکن است یک فاکتور مستقل از افزایش سلامتی متابولیکی باشد [۳٦].

چندین سازِکار از مسیرهای متابولیکی برای افزایش در حساسیت انسولینی ناشی از تمرین HIIT پیشنهاد شده است. در این راستا افزایش در برداشت گلوکز عضلانی [۳۷]، افزایش در محتوای GLUT4 [۳۸] و حساسیت انسولینی ناشی از تخلیهٔ گلیکوژن عضلانی پیشنهاد شده است [۳۹]. هیپرگلیسمی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

طولانی مدت برای سلول‌های β پانکراس سمی است، گونه‌های اکسیژن فعال بیش از حد تولید می‌کند، ترشح انسولین ناقص تحریک شده با گلوکز، کاهش تولید انسولین و در نهایت مرگ سلول‌های بتا می‌شود. Nrf2 یک تنظیم کنندهٔ اصلی پاسخ‌های سلولی برای مقابله با سطوح خطرناک استرس اکسیداتیو است. حفظ تودهٔ سلولی β به Nrf2 برای ارتقای بقا، عملکرد و تکثیر سلول‌های β کمک می‌کند. در واقع، فعال‌سازی Nrf2 باعث کاهش التهاب، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش وزن بدن و حفظ تودهٔ سلولی بتا می‌شود (۲۲). با در نظر گرفتن این‌که پاسخ ناشی از ورزش به عوامل متعددی مانند نوع سیتوکین تولید شده، نوع سلول‌های تحریک شده، غلظت و مدت قرار گرفتن در معرض سیتوکین‌ها، ناحیهٔ ارزیابی شده و نحوهٔ و شدت ورزش بستگی دارد در نتیجه امکان جمع‌بندی وجود ندارد و همین عوامل باعث نتایج متفاوت در تحقیقات گذشته هستند و با استناد به موارد بالا ضرورت مطالعات آتی مشخص می‌گردد.

در کل نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (سه روز در هفته) صرف‌نظر از مصرف غذای پُرچرب بربیان ژن فاکتور رونویسی Nrf2 تأثیر معنی‌داری دارد که این افزایش با کاهش فعالیت مسیر اکسیدانی همراه بوده است. در نتیجه بیان ژن فاکتور رونویسی Nrf2 و کاهش فعالیت مسیر اکسیدانی باعث بهبود در گلوکز سرمی و شاخص مقاومت انسولینی سیستمیک شده‌اند؛ بنابراین به‌طورکلی می‌توان بیان نمود که تمرین تناوبی با شدت بالا در این تحقیق با تأثیر بر بیان ژن فاکتور رونویسی Nrf2 می‌تواند باعث بهبود در مقاومت انسولینی سیستمیک از طریق کاهش فعالیت اکسیدانی در موش‌های صحرایی مسن باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با تأئید کمیتهٔ اخلاق با شمارهٔ IR.ILAM.REC.1402.020 اجرا گردید. بدین‌وسیله از کلیهٔ افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود. هیچ‌گونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است. پژوهش حاضر بدون بهره‌گیری از منابع مالی هر سازمان و نهادی به انجام رسیده است.

مآخذ

1. Rauch, F., et al., *Reporting whole-body vibration intervention studies: recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions.* Journal of musculoskeletal & neuronal interactions, 2010. **10**.
2. Dinić, S., et al., *Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management.* Frontiers in endocrinology, 2022. **13**: p. 1006376.
3. Abdelhamid, R.F. and S. Nagano, *Crosstalk between oxidative stress and aging in neurodegeneration disorders.* Cells, 2023. **12**(5): p. 753.
4. Liguori, I., et al., *Oxidative stress, aging, and diseases.* Clinical interventions in aging, 2018: p. 757-772.
5. Kandola, K., A. Bowman, and M.A. Birch-Machin, *Oxidative stress–a key emerging impact factor in health, ageing, lifestyle and aesthetics.* International Journal of Cosmetic Science, 2015. **37**: p. 1-8.
6. Bacchi, E., et al., *Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled trial (the RAED2 study).* Diabetes care, 2012. **35**(4): p. 676-682.
7. Čater, M. and L.K. Bombek, *Protective role of mitochondrial uncoupling proteins against age-related oxidative stress in type 2 diabetes mellitus.* Antioxidants, 2022. **11**(8): p. 1473.
8. Borghouts, L. and H. Keizer, *Exercise and insulin sensitivity: a review.* International journal of sports medicine, 2000. **21**(01): p. 1-12.
9. Ungvari, Z., et al., *Adaptive induction of NF-E2-related factor-2-driven antioxidant genes in endothelial cells in response to hyperglycemia.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011. **300**(4): p. H1133-H1140.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

10. Robertson, R.P., *Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes.* Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(41): p. 42351-42354.
11. Li, N., et al., *Aerobic exercise prevents chronic inflammation and insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet mice.* Nutrients, 2022. **14**(18): p. 3730.
12. Gounder, S.S., et al., *Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training.* 2012.
13. Kusakabe, T., et al., *Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet.* Diabetologia, 2009. **52**: p. 675-683.
14. Liu, S., et al., *Tryptophan decreases the intensity of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a rat model.* Amino Acids, 2020. **52**: p. 1139-1147.
15. MacInnis, M.J. and M.J. Gibala, *Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity.* The Journal of physiology, 2017. **595**(9): p. 2915-2930.
16. Hosseini, S.A., et al., *Mental health benefits of exercise and genistein in elderly rats.* Experimental aging research, 2022. **48**(1): p. 42-57.
17. Yazdanparast Chaharmahali, B., et al., *The Effect of moderate and high intensity interval trainings on cardiac apoptosis in the old female rats.* Report of Health Care, 2018. **4**(1): p. 26-35.
18. Kolahdouzi, S., et al., *Exercise training prevents high-fat diet-induced adipose tissue remodeling by promoting capillary density and macrophage polarization.* Life sciences, 2019. **220**: p. 32-43.
19. Nadaf fahmideh, M., S. Gholamrezaei, and R. Shabani, *The Effect of Two Types of Interval Training Intensity on Mitochondrial NRF1 and NRF2 Mitochondrial Gene Expression in Male Rats Myocardial Infarction Models.* Journal of Jiroft University of Medical Sciences, 2022. **9**(1): p. 896-904.
20. Little, J.P., et al., *An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle.* American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2011.
21. Hoshino, D., et al., *High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle.* Applied physiology, nutrition, and metabolism, 2013. **38**(3): p. 326-333.
22. Nabilpour, M., F. eSifi-Skishahr, and A. PourRahim, *THE EFFECT OF HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING WITH SODIUM CITRATE ON THE EXPRESSION OF PGC-1A AND NRF2 IN SOLEUS MUSCLE OF RATS.* Studies in Medical Sciences, 2023. **34**(6): p. 299-307.
23. Noruzi, Z., et al., *The Effect of high-intensity interval training with coenzyme Q10 supplementation on the Nrf2 and NQO1 in soleus muscle of older rats.* Journal of Sport & Exercise Physiology (JSEP)/Fīziyuluzhī-i Varzish va Fàāliyyat-i Badanī, 2023. **16**(3).
24. Wang, L., et al., *Hypoxia preconditioning promotes endurance exercise capacity of mice by activating skeletal muscle Nrf2.* Journal of Applied Physiology, 2019. **127**(5): p. 1267-1277.
25. Li, T., et al., *Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle.* Free radical research, 2015. **49**(10): p. 1269-1274.
26. Sosa, V., et al., *Oxidative stress and cancer: an overview.* Ageing research reviews, 2013. **12**(1): p. 376-390.
27. Skrzep-Poloczek, B., et al., *The oxidative stress markers in the erythrocytes and heart muscle of obese rats: relate to a high-fat diet but not to DJOS bariatric surgery.* Antioxidants, 2020. **9**(2): p. 183.
28. Pakiet, A., et al., *The effect of a high-fat diet on the fatty acid composition in the hearts of mice.* Nutrients, 2020. **12**(3): p. 824.
29. Noeman, S.A., H.E. Hamooda, and A.A. Baalash, *Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats.* Diabetology & metabolic syndrome, 2011. **3**: p. 1-8.
30. Tofas, T., et al., *Exercise-induced regulation of redox status in cardiovascular diseases: the role of exercise training and detraining.* Antioxidants, 2019. **9**(1): p. 13.
31. Davari, F., et al., *Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats.* Archives of physiology and biochemistry, 2022. **128**(5): p. 1215-1220.
32. Luo, D., et al., *Angiopoietin-like 8 improves insulin resistance and attenuates adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice.* Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2020. **128**(05): p. 290-296.
33. Radak, Z., H.Y. Chung, and S. Goto, *Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise.* Free Radical Biology and Medicine, 2008. **44**(2): p. 153-159.
34. Zamboni, M., et al., *How does adipose tissue contribute to inflammageing?* Experimental gerontology, 2021. **143**: p. 111162.
35. Oxenkrug, G., *Insulin resistance and dysregulation of tryptophan–kynurenine and kynurenine–nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways.* Molecular neurobiology, 2013. **48**(2): p. 294-301.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

36. Jelleyman, C., et al., *The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis.* Obesity reviews, 2015. **16**(11): p. 942-961.
37. Etgen Jr, G., et al., *Effects of exercise training on skeletal muscle glucose uptake and transport.* American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1993. **264**(3): p. C727-C733.
38. Hood, M.S., et al., *Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults.* Medicine and science in sports and exercise, 2011. **43**(10): p. 1849-1856.
39. Metcalfe, R.S., et al., *Towards the minimal amount of exercise for improving metabolic health: beneficial effects of reduced-exertion high-intensity interval training.* European journal of applied physiology, 2012. **112**(7): p. 2767-2775.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

The Effects of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training (HIIT) on the Nrf2 Gene Expression, Lipid Peroxidation and Insulin Resistance in Pancreas Tissue of Aged Rats Fed a High-Fat Diet

Yeganeh Golmohammadi Samani[1], Parvaneh Nazarali[1], Rostam Alizadeh[*2], Najmeh Rezaeinezhad[3]

1. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran*
2. *Department of Sports Science, School of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran*
3. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Science and Health, University of Tehran, Tehran, Iran*

ABSTRACT

Background: Aging and consuming a high-fat diet lead to increased oxidative damage to various tissues, oxidative stress is a critical factor in the aging process that can cause direct damage to cellular structure. This study aimed to investigate the Effects of 8 Weeks of HIIT Training on the Nrf2 Gene Expression, lipid peroxidation and Insulin resistance in the pancreas tissue of Aged rats fed a high-fat diet.
Methods: In this experimental study, 20 aged male Wistar rats (age: 18 months and mean weight: 500±100 gr) were randomly divided into four groups including normal food control G1 (n=5), normal food + training G2 (n=5), high-fat food G3 (n=5) and high-fat food +training G4 (n=5). The high intensity interval training program was performed on a treadmill, three days a week for eight weeks. Nrf2 gene expression was performed using real-time PCR and malondialdehyde levels, glucose and insulin were measured using a kit and ELISA method. Data were analyzed by MANOVA test at the $P<0.05$.
Results: The results of the MANOVA statistical test on the interactive effect of training and diet indicated a significant difference in the insulin resistance index ($P = 0.017$ and $F = 7.17$). However, no significant effect was observed for the insulin factor ($P = 0.30$ and $F = 1.13$), glucose ($P = 0.116$ and $F = 2.75$), MDA ($P = 0.87$ and $F = 0.028$), and Nrf2 ($P = 0.816$ and $F = 0.056$).
Conclusion: In general, it can be stated that HIIT training in this research can improve insulin resistance by affecting the expression of the Nrf2 transcription factor gene by reducing the oxidant activity in aged rats.

Keywords: Nrf2, Antioxidant System, High-Fat Food, Aging

* Iran, Pazhuhesh Blvd, Ilam University. Department of Sports Science , Postal code: 69391-77111. Tel: +989126961587 Fax: +988432221635, Email: r.alizadeh@ilam.ac.ir

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-29]

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.