



## بررسی تأثیر ۶ هفته تمرینات تناوبی شدید بر بیان ژن پروتئین تیروزین فسفاتاز 1B در بافت عضله رت‌های دیابتی نوع ۲

فرشته سهیلی<sup>۱</sup>، محمد عزیزی<sup>۲\*</sup>، رحمان سوری<sup>۳</sup>، وریا طهماسبی<sup>۲</sup>

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲۵

### چکیده

**هدف:** مقاومت به انسولین نقش مهمی در ایجاد ناهنجاری‌هایی همچون نقص در تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲، چاقی و هیپرلیپیدمی دارد. کشف پروتئین تیروزین فسفاتاز 1B (PTP-1B) به‌نظر می‌رسد نقطه عطفی در بررسی انتقال سیگنال‌دهی انسولین است. لذا هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر ۶ هفته تمرینات تناوبی شدید (HIIT) بر بیان ژن پروتئین تیروزین فسفاتاز 1B در بافت عضله رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌باشد

**روش‌شناسی:** در این تحقیق، ۲۰ سر رت نر ۱۰ هفته‌ای دیابتی شده به طور تصادفی در دو گروه تمرین تناوبی شدید و کنترل تقسیم شدند. گروه تمرین، برنامه HIIT را هر هفته ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای به مدت ۶ هفته در قالب دویدن روی تردمیل انجام دادند، به طوری که سرعت دویدن به تدریج از ۲۵ متر در دقیقه در هفته اول به ۳۵ متر در دقیقه در هفته ششم افزایش یافت، چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین نمونه‌گیری خونی و بافت‌برداری از عضله دوقلوی رت‌ها انجام شد و بیان ژن از طریق روش Real-Time PCR انجام شد. از آزمون شپیرویلیک و آمستقل در سطح معناداری  $P \leq 0.05$  برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که PTP-1B در رت‌های گروه تمرین HIIT کاهش یافت اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.432$ )، درحالی که شاخص مقاومت به انسولین و گلوکز ناشتا کاهش معنی‌داری را نشان دادند ( $P=0.001$ ) اما انسولین سرم به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ( $P=0.003$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج حاصل، به نظر می‌رسد تمرین تناوبی شدید با وجود بهبود در دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین تأثیری بر بیان ژن PTP-1B نداشته باشد.

**واژگان کلیدی:** بیان ژن PTP-1B، دیابت نوع ۲، تمرین تناوبی شدید، مقاومت به انسولین.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، ۲. استادیار دانشگاه رازی، ۳. دانشیار دانشگاه تهران

\*نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: azizimhammad@gmail.com

## مقدمه

عامل ایجاد بسیاری از بیماری‌ها و مرگ‌ومیر ناشی از آن چاقی و بیماری‌های نشأت گرفته از آن می‌باشد که می‌تواند بر اقتصاد سیستم بهداشتی تأثیرگذار باشد؛ چاقی به عنوان عامل اصلی ایجاد دیابت نوع ۲ ذکر شده است و این دو در حال حاضر با تحت تأثیر قرار دادن میلیون‌ها نفر در سراسر جهان به عنوان یکی از بیماری‌های همه‌گیر شناخته شده‌اند (۱). خطر ابتلا به چاقی و در نتیجه دیابت نوع ۲ به عوامل متعددی مانند ژنتیک، شرایط محیطی و زندگی کم تحرک بستگی دارد (۲). از عوامل اولیه ایجاد دیابت نوع ۲، وجود مقاومت به انسولین می‌باشد (۳)، که در نتیجه اختلال در عمل انسولین در بافت‌های چربی، عضلات و کبد که بافت‌های اصلی مصرف‌کننده گلوکز هستند رخ می‌دهد (۴) لذا نقص عملکردی انسولین در مسیر بعد از اتصال به گیرنده و در واقع نقص عملکردی فاکتورهای مولکولی داخل سلول، مسیرهای پیغام‌رسان در جهت فعالیت طبیعی متابولیکی انسولین دچار اختلال می‌شود (۵). در این راستا یکی از مهمترین فاکتورها پروتئین تیروزین فسفاتازها (PTPase) می‌باشند که شامل گروهی از آنزیم‌های همولوگ هستند، این آنزیم‌ها رخدادهای گوناگونی را در انتقال سلولی و متابولیسم تنظیم می‌کنند (۶)، که تنها در ارتباط با PTP-1B شواهد علمی نشان می‌دهد در تضعیف و مهار سیگنال‌دهی انسولین و ایجاد مقاومت به انسولین نقش دارد (۷). بنابراین PTP-1B یک فسفاتاز کلیدی و مهمترین آنزیم بوده که به عنوان تنظیم‌کننده اصلی مسیر پیغام‌رسانی انسولین در وضعیت‌های مقاوم به انسولین مطرح است (۸) که می‌تواند عمل انسولین را با دفسفوریلاسیون

گیرنده انسولین (IR) ضعیف یا مسدود و به اصطلاح غیرفعال کند (۹)، و عمدتاً یک تنظیم‌کننده منفی در سیگنال‌دهی انسولین است (۱۰). به‌گونه‌ای که شواهد نشان می‌دهد بیان بیش از حد ژن PTP-1B موجب مقاومت به انسولین در انسان می‌شود (۱۱)، نمونه‌های حیوانی نیز در مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که موش‌های فاقد PTP-1B یک افزایش معنی‌داری در حساسیت به انسولین از خود نشان دادند (۱۲). در همین راستا اغلب پژوهشگران بر ترویج سبک زندگی سالمتر که بر ورزش متمرکز باشد تأکید دارند و ذکر کرده‌اند که ورزش درمانی علاوه بر ایجاد کاهش وزن منجر به بهبود مقاومت به انسولین و فاکتورهای دخیل در دیابت می‌شود (۱۳)، بنابراین تدابیری مانند افزایش فعالیت بدنی و ترویج کاهش وزن که حساسیت به انسولین بافت را افزایش می‌دهند، می‌توانند دریافت گلوکز را توسط ترشح انسولین تحریک کنند و در بهبود عدم تحمل گلوکز تأثیر داشته باشند (۱۴). بر همین مبنای مطالعات متعدد نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی سیگنال‌دهی انسولین را در بافت کبد و عضلات بهبود می‌بخشد (۱۵). و همچنین تنظیم منفی سیگنال‌دهی انسولین معکوس شده و موجب بهبود در مقاومت به انسولین می‌شود (۱۶). در میان انواع فعالیت‌های ورزشی امروزه به نقش فعالیت‌های ورزشی تناوبی شدید (HIIT) در جمعیت‌های دیابتی و غیردیابتی توجه زیادی شده است، اما تجویز آن برای افراد دیابتی نوع ۲ به طور کامل بررسی نشده است (۱۷) و در این میان بهبود سلامتی و کاهش خطرات دیابت به شدت تمرین بستگی دارد (۱۸)؛ به عنوان مثال ۶ ماه تمرین با شدت متوسط و تمرین با شدت بالا به ترتیب ۴۰ درصد و ۸۵ درصد حساسیت به

انسولین را بهبود بخشیدند (۱۹) همچنین تمرینات HIIT نشان داده که به میزان بیشتری حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند که متعاقباً موجب افزایش دریافت گلوکز توسط عضله در انسان و حیوانات سالم و چاق می‌شود (۲۰). همچنین این نوع تمرینات در بهبود عملکرد ورزشی، افزایش آمادگی جسمانی افراد سالم و درمان و بازتوانی برخی بیماری‌ها مفید بوده است و از طرفی هزینه انرژی این نوع تمرینات بیشتر است و آمادگی هوازی را بهبود می‌بخشد (۲۱). تحقیقات نشان داده‌اند که کمبود وقت برای پرداختن به فعالیت ورزشی منظم و کاهش قند خون حتی تا ۴۸ ساعت پس از وهله‌های ورزشی تداومی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ از علت‌های اصلی این بیماران برای نپرداختن به فعالیت‌های ورزشی است (۲۲). در نتیجه بر اساس این یافته‌ها تمرینات HIIT برای بیماران دیابتی می‌تواند بسیار مفید باشد. از سوی دیگر، با توجه به اینکه مطالعات متعددی ارتباط بین فاکتورهای ژنتیکی و مارکرهای مؤثر در شیوع دیابت نوع ۲، نظیر مقاومت به انسولین را بررسی نموده‌اند، مطالعه‌ای که پاسخ انواع برنامه‌های ورزشی HIIT را بر بیان ژن PTP-1B بررسی نماید وجود ندارد، بنابراین هدف از این تحقیق بررسی اثر ۶ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن PTP-1B و مقاومت به انسولین در بافت عضله رت‌های دیابتی نوع ۲ بود

**روش پژوهش**

در تحقیق حاضر ۲۰ سر رت نر ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی  $220 \pm 20$  گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در اتاقی به ابعاد  $10 \times 5$  متر و در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت

تاریکی)، با دمای  $22 \pm 3$  سانتی‌گراد، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ و در قفس‌هایی از جنس پلکسی‌گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر با دسترسی آزادانه آب و غذا نگهداری شدند (۲۳). همچنین پیش از شروع تحقیق مجوز کمیته اخلاق در پژوهش به شماره ۵۶-۱۷۵۶۰ اخذ گردید. برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پرچرب به مدت ۶ هفته با اضافه کردن یک درصد پودر کلسترول و یک درصد روغن ذرت خالص به غذای استاندارد رت‌ها که از شرکت خوراک پارس دام خریداری شده بود و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده استرپتوزوتوسین (STZ) در ۰/۱ مولار بافر سیترات با  $PH = 4/5$  به صورت داخل صفاقی با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد (۲۴). جهت اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت نوع ۲، یک هفته پس از القای دیابت گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و سطح گلوکز خون بین ۱۵۰ الی ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد که میانگین گلوکز رت‌ها ۳۰۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. سپس رت‌ها به صورت تصادفی در دو گروه دیابتی تمرین تناوبی شدید (۱۰ سر) و کنترل (۱۰ سر) تقسیم شدند. برنامه تمرینی براساس جدول شماره ۱ به مدت ۶ هفته تمرین HIIT به تعداد ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای ۴۰ ثانیه‌ای و استراحت فعال دو دقیقه‌ای بین هر تکرار انجام شد به طوری که سرعت دویدن از ۲۵ متر در دقیقه در هفته اول تا ۳۵ متر در دقیقه در هفته ششم افزایش یافت، همچنین شیب تردمیل به اندازه ۵ درصد و تعداد تکرارها به میزان ۲ تکرار در هفته دوم افزایش یافت.

## جدول ۱. برنامه تمرین HIIT در رت‌های دیابتی نوع ۲ گروه تمرین

مدت استراحت فعال بین تکرارها (دقیقه)	مدت هر تکرار (ثانیه)	شیب (درصد)	سرعت (متر/دقیقه)	تکرار	هفته
۲	۴۰	۵	۲۵	۸	۱
۲	۴۰	۱۰	۲۵	۱۰	۲
۲	۴۰	۱۰	۲۸	۱۰	۳
۲	۴۰	۱۰	۳۲	۱۰	۴
۲	۴۰	۱۰	۳۵	۱۰	۵
۲	۴۰	۱۰	۳۵	۱۰	۶

انسولین سرمی به روش الایزای ساندویچی و با استفاده از کیت تجاری شرکت Demeditec کشور آلمان اندازه‌گیری شد و دقت درونی و بیرونی کیت انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ میکروواحد بر میلی‌لیتر بود. شاخص مقاومت به انسولین نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۶).

شاخص مقاومت به انسولین = گلوکز ناشتا (میلی‌مول بر لیتر) × سطح انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)  
 $22/5 \div$

استخراج RNA توسط کیت Rneasy protect mini (شرکت QIAGEN کشور آلمان) مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد، سپس تعیین PTPB1 mRNA توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید و پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتورژن

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۲۵) و با رعایت ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، رت‌های گروه تمرین و کنترل به واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (۱۰ درصد) با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین (۲ درصد) با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند و سپس قفسه سینه حیوان شکافته شد و نمونه خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد، نمونه‌های خونی با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۷ دقیقه و درجه حرارت ۵ درجه سانتی گراد سانترفیوژ شد و پس از جداسازی سرم جهت اندازه‌گیری متغیرهای مورد نیاز در دمای ۷۰- درجه نگهداری شدند. عضله دوقلوی رت‌ها پس از نمونه برداری و شستشو در سرم فیزیولوژیک، در میکروتیوب‌های حاوی مایع RNA later™ با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردید و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون - تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

(جدول ۱). در نهایت جهت کمی سازی بیان PTP1BmRNA، از روش  $\Delta\Delta CT$  مقایسه ای استفاده گردید. داده‌های مطالعه حاضر توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ در سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  تجزیه و تحلیل شدند و پس از تعیین نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون شپیروویلک، جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون t مستقل استفاده شد.

در Real time-PCR شامل:  $42^{\circ}$  به مدت ۲۰ دقیقه،  $95^{\circ}$  به مدت ۲ دقیقه و  $94^{\circ}$  به مدت ۱۰ ثانیه و  $60^{\circ}$  به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای  $50^{\circ}$  تا  $99^{\circ}$  درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان ژن مورد مطالعه استفاده گردید

### جدول ۲. الگوی پرایمرها

ژن	توالی پرایمرها	دما	بانک ژن
<b>For:</b>			
PTPB1	GCAGTTGGAGTTGGAGAACCCTG Rev: CGTGCTCTGGGCTGAGTG	۶۰	NM_001191052.1
<b>For:</b>			
RNA Polymrasell	ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTT	۶۰	XM_008759265.1

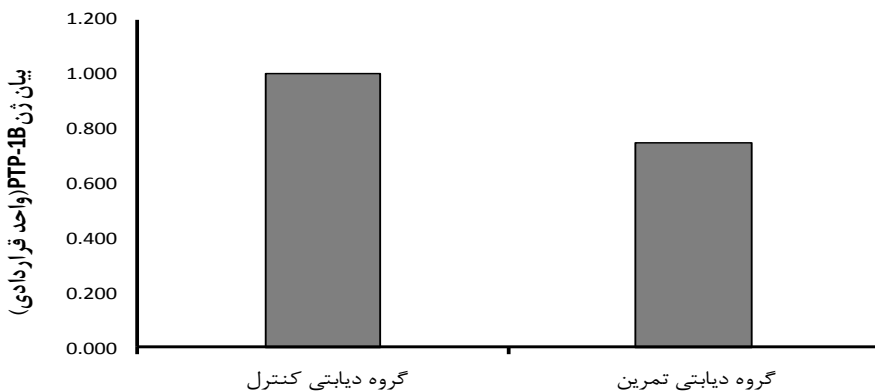
( $P=0/432$ ). میزان PTP-1B گروه‌ها در نمودار ۱ ارائه شده است. با این حال نتایج بیانگر افزایش معنی‌داری در انسولین سرم نسبت به گروه کنترل بود ( $P=0/003$ ). همچنین نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری در گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین بین گروه‌های تحقیق وجود دارد به طوری که هر دو متغیر در گروه دیابتی تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ( $P=0/001$ ).

### یافته‌های پژوهش

تغییرات و داده‌های حاصل از تجزیه و تحلیل متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۳ به صورت خلاصه ارائه شده است. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که میزان بیان ژن PTP-1B در رت‌های گروه تمرین نسبت به گروه کنترل ۱۲ درصد کاهش یافت، اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود

جدول ۳. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل متغیرها در گروه تمرین و کنترل

شاخص	گروه	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	مقادیر t	سطح معنی داری
ژن PTP-1B	کنترل	$1/00 \pm 0/000$	۰/۸۲۳	۰/۴۳۲
	تمرین تناوبی شدید	$0/۸۷۸ \pm 0/۴۶۵$		
مقاومت به انسولین	کنترل	$۴/۵۱ \pm 0/۲۶۴$	۷/۲۳۱	۰/۰۰۱*
	تمرین تناوبی شدید	$۳/۴۹ \pm 0/۳۶۲$		
انسولین سرم (میکروواحد بر میلی لیتر)	کنترل	$۶۰۰۳ \pm 0/۲۷۹$	- ۳/۹۴۰	۰/۰۰۳*
	تمرین تناوبی شدید	$۷/۴ \pm 1/06$		
گلوکز خون	کنترل	$۱۶/۸۴ \pm 0/۸۱$	۱۴/۶۹۱	۰/۰۰۱*
	تمرین تناوبی شدید	$۱۰/۶۹ \pm 1/04$		

\* سطح معنی داری:  $P \leq 0/05$ 

نمودار ۱. میزان تغییرات بیان ژن PTP-1B در رت‌ها

### بحث و نتیجه‌گیری

همراه بود. با این وجود مقادیر انسولین سرم و حساسیت به انسولین در رت‌های دیابتی گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش یافت که این نتایج احتمالاً بیانگر این مسئله است که تمرینات HIIT قادر است میزان ترشح انسولین را که به دلیل استفاده از STZ دچار اختلال شده بود را

تحقیق انجام شده، بیانگر کاهش در مقادیر بیان ژن PTP-1B در گروه تمرین HIIT نسبت به گروه کنترل بود اما این کاهش از لحاظ آماری معنی دار نبود، همچنین مقادیر مقاومت به انسولین و گلوکز ناشتا در رت‌های دیابتی گروه تمرین نسبت به گروه کنترل با کاهش معنی داری

اندکی که در این زمینه انجام شده است، نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. به عنوان مثال پائولی<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۰)، مورا<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۳) و روپل<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که بیان ژن PTP-1B متعاقب ۳ الی ۶ ساعت فعالیت ورزشی حاد به صورت شنا به طور معنی داری کاهش می یابد، اما این پروتکل ها بر تغییرات شاخص های حساسیت به انسولین و مقاومت به انسولین رت ها اثر نداشتند (۲۸،۲۹). از طرفی کومپ<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۰۵) در رت ها، و ویدلی<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۰۷) در انسان های تمرین نکرده اثرات حاد و سازگاری با تمرینات ورزشی را بر PTP-1B و مقاومت به انسولین مورد ارزیابی قرار دادند و نتایج آن ها نشان داد که همانند مطالعه حاضر با وجود کاهش معنی دار در متغیر مقاومت به انسولین در نتیجه سازگاری با تمرین ورزشی، تغییرات معنی داری در بیان ژن PTP-1B متعاقب هر دو وهله حاد فعالیت ورزشی و یا سازگاری با تمرینات مشاهده نشد (۳۰،۳۱). این مطالعات در نوع استفاده از آزمودنی ها یعنی استفاده از رت های سالم به جای دیابتی و همچنین در نوع پروتکل تمرینی به کار برده شده با تحقیق حاضر تفاوت داشتند؛ به گونه ای که پروتکل تمرینی مطالعه کومپ و همکاران (۲۰۰۵) استفاده از فعالیت ورزشی شنا در رت ها بود و ویدلی و همکاران (۲۰۰۷) از تمرین روی دوچرخه ارگومتر برای افراد به عنوان پروتکل تمرینی استفاده کرده بودند. در هر دوی این پروتکل ها میزان به کارگیری وزن بدن کاهش می یابد لذا گزارش شده که عدم مشاهده تغییرات در بیان ژن PTP-1B به نظر می رسد به همین علت باشد (۳۲)، بر خلاف آن ها و در تضاد با مطالعه

افزایش دهد و همچنین مقاومت به انسولین در رت ها را به دلیل کاهش مقادیر گلوکز خون کاهش دهد. تفاوت در پاسخ تمرینی و یا مدت زمان مورد نیاز برای بهبود پروفایل گلوکز می تواند بر نتایج تأثیرگذار باشد زیرا تحقیقات نشان داده اند که حداقل ۱۶ ساعت و حداکثر ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از اتمام جلسه فعالیت ورزشی بهبود پروفایل گلوکزی مشاهده می شود (۲۷)، در حالی که در برخی مطالعات صورت گرفته انجام این نکته رعایت نشده بود و پس از اتمام جلسه تمرینی نمونه گیری خونی را انجام داده بودند. نتایج مطالعات معدودی که درخصوص فواید تمرینات HIIT بر دیابت نوع ۲ وجود دارد نشان داده اند که این نوع تمرینات به واسطه عضلات اسکلتی در تنظیم متابولیسم انرژی، ترکیب بدنی و مقاومت به انسولین نقش مهمی ایفا می کنند، همچنین ظرفیت اکسیداتیو عضلات اسکلتی را افزایش داده و کنترل گلوکز را در جمعیت های مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود می بخشد؛ همچنین به دنبال تمرینات HIIT حساسیت به انسولین با افزایش ظرفیت انتقال و جابه جایی گلوکز در عضلات اسکلتی توسط میانجی GLUT4 بهبود می یابد، به گونه ای ذکر شده محتوای GLUT4 در عضلات اسکلتی بعد از این نوع تمرینات یک افزایش دو برابری خواهد داشت، در نتیجه پس از انجام تمرینات HIIT غلظت گلوکز خون و غلظت گلوکز پس از وعده غذایی کاهش می یابد که این یافته ها با نتایج پژوهش حاضر، در ارتباط با نشانگرهای دیابت همسو می باشد. در ارتباط با تأثیر فعالیت های حاد و سازگاری با تمرین بر بیان ژن PTP-1B با توجه به مطالعات

می‌تواند متابولیسم گلوکز و انتقال GLUT4 را بهبود ببخشد اما طول دوره تمرینی عامل اصلی در کاهش مقاومت به انسولین است. لذا می‌توان ذکر کرد گرچه این نوع تمرین در کاهش بیان ژن مورد نظر در عضلات اسکلتی رت‌های دیابتی تأثیر دارد اما معنادار نبودن آن می‌تواند ناشی از طول مدت یا شدت به کار برده شده تمرین باشد؛ زیرا با توجه به یکسان بودن مزایای این نوع تمرینات با تمرینات طولانی مدت و یکنواخت هوازی و همچنین با توجه به عدم وجود پیشینه در خصوص تأثیر تمرینات HIIT بر بیان ژن PTP-1B می‌توان احتمال داد که کل مدت دوره تمرینی بر آن اثرگذار باشد. بنابراین انجام یک دوره طولانی‌تر از ۶ هفته احتمالاً می‌تواند اثرات معنی‌داری بر بیان ژن PTP-1B داشته باشد؛ در مجموع با توجه به نتایج مشاهده شده به نظر می‌رسد ۶ هفته تمرینات HIIT می‌تواند در بهبود وضعیت سلامتی بیماران دیابتی مؤثر باشد و این نوع تمرینات برای بیماران دیابتی توصیه می‌شود.

حاضر مدیروس<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۱) اثر تمرین شنا با اضافه‌بار را بر PTP-1B و مقاومت به انسولین رت‌های چاق مورد ارزیابی قرار دادند (۳۳). نتایج بیانگر کاهش در مقادیر انسولین خون و بیان ژن PTP-1B بود، در حالی که تغییرات مقادیر گلوکز خون (مقاومت به انسولین) معنی‌دار نبود. بنابراین با توجه به نتایج مطالعات انجام شده و نتایج بدست آمده در خصوص تأثیر فواید سلامتی ۶ هفته تمرینات HIIT در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌توان نتیجه گرفت که این نوع تمرینات موجب بهبود کنترل قند خون، عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین می‌شود، همچنین در ارتباط با سازگاری با تمرین، سوری و همکاران (۱۳۹۵) با بررسی ۱۲ هفته تمرینات هوازی بر رت‌های دیابتی نوع ۲ نشان دادند که این نوع تمرینات میزان بیان ژن PTP-1B و مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد (۳۲). اما مطالعه حاضر توسط پروتکل به کار برده شده با وجود کاهش مقادیر ژن PTP-1B، تأثیر معنی‌داری بر آن نداشت، با وجود اینکه یک جلسه فعالیت ورزشی

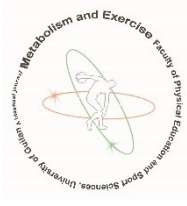
## منابع

1. Kretowski A, Ruperez FJ, Ciborowski M. (2016). Genomics and Metabolomics in Obesity and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.*
2. Bouret S, Levin BE, Ozanne SE. (2015). Gene-environment interactions controlling energy and glucose homeostasis and the developmental origins of obesity. *Physiological reviews*, 95(1):47-82.
3. de Moura LP, Pauli LSS, de Souza CT, da Silva ASR, Marinho R, et al. (2013). Acute exercise decreases PTP-1B protein level and improves insulin signaling in the liver of old rats. *Immunity & Ageing*, 10: 8.
4. Ramzany N, Gaeini A, Choobineh S, Kordi M, Hedayati M. (2016). Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats. *Metabolism and Exercise*, 5:89-98. [Farsi]
5. Bakhtiari S, Moshkani R, Taghi Khani M, Larijani B. (1389). Effect of reducing gene expression of Protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) on the rate of glucose



- uptake and concentration of triglycerides muscle cells treated with palmitate. diabetes and lipid of iran ,1: 39-47. [Farsi]
6. Qu CK. (2000). The SHP-2 tyrosine phosphatase: signaling mechanisms and biological functions. *Cell research*, 10: 279-288.
  7. Cheṭa DM. (2006).The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 29: 176-177.
  8. Seely BL., Staubs PA, Reichart DR, berhanu P, Milarski KL, Saltiel AR, et al. (1385). Protein tyrosine phosphatase 1B interacts with the activated insulin receptor. *Diabetes*.45: 1379-1385.
  9. Kenner KA,Anyanwu E, Olefsky JM, Kusari Y. (1996).Protein-tyrosine phosphatase 1B is a negative regulator of insulin-and insulin-like growth factor-I-stimulated signaling. *Journal of Biological Chemistry*,271: 19810-19816.
  10. Boduła A, Wdowczyk M, Adamiec R. (2005). The role of protein tyrosine phosphatase (PTP-1B) in insulin resistance. *Postepy Hig Med Dosw(online)*, 59: 203-207.
  11. Ahmad F, Goldstein BJ. (1995). Increased abundance of specific skeletal muscle protein-tyrosine phosphatases in a genetic model of insulin-resistant obesity and diabetes mellitus. *Metabolism*, 44: 1175-1184.
  12. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy AL, et al. (1999). Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science*,283: 1544-1548.
  13. Soori R, Goodarzvand F, Akbarnejad A, EffatPanah M, Ramezankhani A. (2016). Effect of high intensity interval training on serum interleukin 13 and insulin resistance in adolescent girls and boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Metabolism and Exercise*. 6(1):45-58. [Farsi]
  14. Olefsky JM, Saltiel AR.(2000). PPAR $\gamma$  and the treatment of insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*,11: 362-368.
  15. Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, et al. (2011). Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes*,60: 784-796.
  16. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, De Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. (2006).Reversal of diet induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS1 serine phosphorylation. *The Journal of physiology*, 577(3):997-1007.
  17. CurryM, Mehta SP, Chaffin JC, Duran E, Washington B, Bose SS.(2015).The effect of low-volume, high-intensity interval training on blood glucose markers, anthropometric measurements, and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*, 27: 2015 - dl.begellhouse.com.
  18. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al.(2011) Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of applied physiology*,111: 1554-1560.
  19. Houmar J, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE.(2004). Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology*,96: 101-106.

20. Pelletier C, Dai S, Roberts KC, Bienek A. (2012). Report summary Diabetes in Canada: facts and figures from a public health perspective. *Chronic diseases and injuries in Canada*, 33: 53-4.
21. Abedi B, Akhvat E. (2016). The effect of eight weeks of high intensity periodic exercises on serum adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetic women. *Journal of Sport Sciences*, 8 (3): 411-425. [Farsi]
22. Neil Thomas, G., Q Jiang, C., Taheri, S., H Xiao, Z., Tomlinson, B., MY Cheung, B., et al. (2010). "A systematic review of lifestyle modification and glucose intolerance in the prevention of type 2 diabetes". *Current diabetes reviews.*, Vol.6 No.6 PP:378-387.
23. Van Sluyters RC, Obernier JA. (2004). Guidelines for the care and use of mammals in neuroscience and behavioral research. *Contemporary topics in laboratory animal science*, 43: 48.
24. Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. (2015). Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *Journal of diabetes research*, 5: 1-8.
25. Mogharnasi M, Gaeini A, Sheikholeslami Vatani D. (2010). Comparing the effects of two training methods of aerobic and anaerobic on some pre-inflammatory cytokines in adult male rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 11: 191-198. [Farsi]
26. Ha CH, Swearingin B, Jeon YK, Lee M. (2015). Effects of combined exercise on HOMA-IR, HOMA  $\beta$ -cell and atherogenic index in Korean obese female. *Sport Sciences for Health*, 11: 49-55.
27. Ross R. (2003). Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care*, 26: 944-945.
28. Pauli JR, Ropelle E, Cintra D, De Souza C, da Silva A, Moraes J, et al. (2010). Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mechanisms of ageing and development*, 131: 323-329.
29. de Moura LP, Pauli LS, Cintra D, de Souza CT, da Silva AS, Marinho R, et al. (2013). Acute exercise decreases PTP-1B protein level and improves insulin signaling in the liver of old rats. *Immunity & Ageing*, 10: 8.
30. Kump DS, Booth FW. (2005). Alterations in insulin receptor signalling in the rat epitrochlearis muscle upon cessation of voluntary exercise. *The Journal of physiology*, 562: 829-838.
31. Wadley GD, Konstantopoulos N, Macaulay L, Howlett KF, Garnham A, Hargreaves M, et al. (2007). Increased insulin-stimulated Akt pSer 473 and cytosolic SHP2 protein abundance in human skeletal muscle following acute exercise and short-term training. *Journal of applied physiology*, 102: 1624-1631.
32. Soori R, Sohrabi F, Choobineh S, Ravasi AA, Baesi K, Abbasian S. (1395). The Effect of 12-Week Aerobic Training on Protein Tyrosine Phosphatase 1B Gene Expression and Insulin Resistance in Diabetic Rats Arak Medical University Journal (AMUJ), 19: 57-67. [in prtsion].
33. Medeiros C, Frederico MJ, da Luz G, Pauli JR, Silva AS, Pinho RA, et al. (2011). Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet-induced obesity rats. *Journal of cellular physiology*, 226(3): 666-74.



## **The effect of 6 weeks high intensity interval training (HIIT) on expression of PTP-1B in muscle tissue in type 2 diabetic rats**

**Soheili F<sup>1</sup>, Azizi M<sup>2\*</sup>, Soori R<sup>3</sup>, Tahmasebi W<sup>2</sup>**

Received: 15/1/2018

Accepted: 1/9/2018

### **Abstract**

**Aim:** Insulin resistance plays an important role in the development of abnormalities such as impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, obesity, and hyperlipidemia. The discovery of protein tyrosine phosphatase 1b (PTP-1B) seems to be a milestone in the investigation of insulin signaling transmission. Thus the purpose of this study was to evaluate the effect of 6 weeks of high intensity interval training (HIIT) on expression of PTP-1B in the muscle tissue in type 2 diabetic rats..

**Method:** In this study, 20, ten week old diabetic male rats were randomly divided into high intensity interval and control groups. The training group performed training protocol on a treadmill for 6 weeks and 5 session/week, with gradual increase in speed (25-35 m/min) during scheduled runs. Forty-eight hours after the last training session blood and tissue (from gastrocnemius) sampling were carried out in diabetic rats and PTP-1B gene expression was evaluated by Rea-Time PCR method. Data was analyzed using independent t-test and Shapiro Wilk at a significant level of  $p \leq 0/05$ .

**Results:** Findings show that PTP-1B was decreased in the diabetic rats of HIIT group but was not significant ( $P=0.432$ ). Also, insulin resistance index and fasting glucose significantly were decreased in HIIT group ( $P=0.001$ ), but serum insulin was increased ( $P=0.001$ ).

**Conclusion:** According to the results, it seems that HIIT does not affect PTP-1B gene expression, but it improves type 2 diabetes and insulin resistance.

**Keywords:** PTP-1B gene expression, type 2 diabetes, high intensity interval training, insulin resistance.

1. Msc Student in Exercise Physiology, 2. Assistant Professor, University of Razi,  
3. Associate Professor, University of Tehran

\*Email: azizimhammad@gmail.com