Journal of Sport and Exercise Physiology
2023,16(4):11-19

Original Article

Effect of high intensity interval training on adipose tissue levels of steroid receptor RNA activator and insulin resistance index in rats with type II diabetes

Aylin Jafarzadeh, Najmeh Rezaeian*

Department of Physical Education, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

Abstract

Background and Purpose: Steroid receptor RNA activator (SRA) is one of the long non-coding RNA (LncRNA) playing a dual role in glucose homeostasis and insulin resistance. Purpose of this study was to investigate the effect of six weeks of high intensity interval training on adipose tissue levels of SRA and insulin resistance index in diabetic rats with high fat diet and streptozotocin.
Materials and Methods: Twenty male wistar rats (10-12 weeks old; 200-300 gr) were selected and type 2 diabetes was induced by six weeks of high-fat diet and streptozotocin injection. Afterwards, obese diabetic rats were randomly divided into experimental and control groups. The rats in the experimental group participated in six weeks of high intensity interval training included 40 seconds of running on a treadmill at 25-35 m/min followed by 2 minutes of active rest at 10 m/min, which was performed for 30 minutes per session, five sessions per week, 6 weeks. All rats were dissected 48 hours after the last training session and adipose levels of SRA, serum levels of insulin and fasting blood sugar were evaluated using appropriate laboratory methods. Data analyses were carried out using independent and paired t-test and Pearson's correlation test at a significance level of less than 0.05.
Results: Six weeks of high intensity interval training resulted in significant decreases in adipose tissue levels of Steroid Receptor RNA Activator ($P=0.001$) in addition to significant decreases in levels of insulin ($P<0.001$), fasting blood glucose ($P<0.001$), insulin resistance index ($P<0.001$) and body weight ($P=0.028$) in the experimental group compared to the control group. Furthermore, six weeks of high intensity interval training in experimental group caused significant decreases in body weight in post- test compared to pre-test ($P<0.001$). However, according to the Pearson's correlation test, there were no significant correlations between the changes in steroid receptor RNA activator levels of adipose tissue and changes in other variables following high intensity interval training ($P>0.05$).
Conclusion: It seems that in addition to improving body composition, six weeks of high intensity interval training play a role in improving insulin resistance through decreasing the levels of SRA.

Keywords: Steroid Receptor RNA Activator (SRA), High Intensity Interval Training, Diabetes, Insulin Resistance, Obesity

How to cite this article: Jafarzadeh A, Rezaeian N Effect of high intensity interval training on adipose tissue levels of steroid receptor RNA activator and insulin resistance index in rats with type II diabetes. J Sport Exerc Physiol. 2024; 16(4):11-19.

*Corresponding Author's E-mail: najmeh.rezaeian@iau.ac.ir
https://doi.org/ 10.48308/joeppa.2023.232415.1179
Received: 17/07/2023 Revised: 25/10/2023 Accepted: 02/11/2023

Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
۱۴۰۲/ دوره ۱۶/ شماره ۴/ صفحه‌های ۱۱-۱۹

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات تناوبی شدید بر سطوح فعال‌کنندۀ RNA گیرندۀ استروئیدی بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو

آیلین جعفرزاده، نجمه رضائیان*
گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

چکیده

زمینه و هدف: RNA گیرندۀ استروئیدی (SRA) از جمله RNAهای طویل رمزگذاری‌نشده است که در هومئوستاز گلوکز و مقاومت به انسولین نقشی دوگانه دارد. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر سطوح RNA گیرندۀ استروئیدی بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین بود.
مواد و روش‌ها: ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۱۰-۱۲ هفته و با وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم) انتخاب شدند و دیابت نوع دو در پی شش هفته رژیم غذایی پرچرب و سپس تزریق استرپتوزوتوسین القا شد. آنگاه موش‌های صحرایی چاقِ دیابتی‌شده به شیوۀ تصادفی به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. موش‌های صحرایی دیابتی در گروه تجربی در شش هفته تمرینات تناوبی شدیدِ دویدن روی نوار گردان با تکرارهای ۴۰ ثانیه‌ای در سرعت ۲۵-۳۵ متر بر دقیقه با دو دقیقه استراحت فعال بین هر تکرار شامل دویدن در سرعت ۱۰ متر در دقیقه، ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته شرکت کردند. همۀ موش‌های صحرایی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسۀ تمرینی تشریح‌شده و سطوح SRA بافت چربی، سطوح سرمی انسولین و گلوکز ناشتای خون با استفاده از روش آزمایشگاهی مناسب ارزیابی شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل و زوجی و آزمون همبستگی پیرسون در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام گرفت.
نتایج: اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید ضمن کاهش معنادار SRA بافت چربی (P=۰/۰۰۱)، با کاهش معنادار در سطوح سرمی انسولین (P<۰/۰۰۱)، گلوکز ناشتای خون (P<۰/۰۰۱)، شاخص مقاومت به انسولین (P<۰/۰۰۱) و وزن بدن (P=۰/۰۲۸) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. افزون بر این، اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید در گروه تجربی با کاهش معنادار وزن بدن در پس آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون همراه بود (P<۰/۰۰۱). با این همه، بنابر یافته‌ها، همبستگی معنادار بین تغییرات سطوح SRA بافت چربی پس از شش هفته تمرینات تناوبی شدید با تغییرات هیچ‌کدام از شاخص‌های مورد بررسی مشاهده نشد (P>۰/۰۵).
نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید ضمن کاهش سطوح SRA در بهبود ترکیب بدن و مقاومت به انسولین نقش دارد.

واژه‌های کلیدی: گیرندۀ استروئیدی (SRA)، تمرینات تناوبی شدید، دیابت، مقاومت به انسولین، چاقی

نحوه استناد به این مقاله: جعفرزاده آ، رضائیان ن.اثر تمرینات تناوبی شدید بر سطوح فعال‌کنندۀ RNA گیرندۀ استروئیدی بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو.نشریۀ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی.۱۴۰۲؛۱۶(۴):۱۱-۱۹.

* رایانامۀ نویسندۀ مسئول: najmeh.rezaeian@iau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۲۶ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۱۱

مقدمه

همه‌گیری دیابت در سراسر جهان به‌سرعت در حال افزایش است و در این میان ۹۰ درصد از بیماران دیابتی مبتلا به دیابت نوع دو هستند. دیابت نوع دو، بیماری چندعاملی است و عواملی همچون ژنتیک، عوامل محیطی و رفتاری بر بروز و همه‌گیری آن تأثیر دارند. با این همه، تحقیقات نوظهور بر اهمیت عوامل ژنتیکی در پاتوژنز دیابت نوع دو تأکید دارند (۱).

پژوهش‌های انجام‌گرفته روی ژنوم موجب گسترش دانش بشر از عملکرد ژنوم انسانی شده است. از بین ۸۴ درصد از ژنوم‌های رونویسی‌شده، تنها دو درصد به پروتئین‌ها رمزگذاری می‌شود و بیشتر قریب به اتفاق ژنوم‌ها به RNAهایی رونویسی می‌شوند که هیچ پروتئینی را رمزگذاری نمی‌کنند که از جملهٔ این RNA ها می‌توان به RNA های طویل رمزگذاری‌نشده [Long non-Coding RNA (LncRNA)] اشاره کرد (۲،۳). LncRNAها بخش بزرگ RNAهای رمزگذاری‌نشده را شامل می‌شوند که طول آن‌ها بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید است. LncRNAها قادرند بیان ژن‌های هدف خود را با تأثیر بر کنترل اپی‌ژنتیک، شرایط کروماتین، پردازش mRNA و ظرفیت ترجمه، تنظیم کنند (٤). اگرچه عملکرد بسیاری از lncRNAها شناسایی نشده، مطالعات بر همبستگی بین lncRNAها با بروز بیماری‌ها مانند دیابت نوع دو در نمونه‌های انسانی اذعان دارند (٥،٦). فعال‌کنندهٔ RNA گیرندهٔ استروئیدی [Steroid Receptor RNA Activator (SRA)] یکی از lncRNAهاست که با بروز چاقی، دیابت و التهاب همراه با چاقی همبستگی دارد.

فعال‌کنندهٔ RNA گیرندهٔ استروئیدی (SRA) اولین‌بار در سال ۱۹۹۹ (۷) و به‌عنوان فعال‌کنندهٔ RNA شناسایی شد که به افزایش بیان ژنی گیرنده‌های هسته‌ای استروئیدی کمک می‌کند. پس از آن، مشخص شد SRA به‌عنوان یک فعال‌کنندهٔ RNA گیرنده‌های هسته‌ای غیراستروئیدی هم عمل می‌کند (۷،۸) و در میوژنز (۹)، تولید استروئید (۱۰)، تومور سینه (۸) و بیماری عضلهٔ قلب (Cardiomyopathy) (۱۱) نیز نقش دارد. پژوهش‌های اخیر نشان دادند SRA قادر است با افزایش بیان مجدد [Adipose Triglyceride Lipase (ATGL)] در گسترش استئاتوز کبدی (Hepatic Steatosis) نقش داشته باشد (۱۲). افزون بر این، SRA به‌مثابهٔ عامل فعال‌کنندهٔ گیرندهٔ فعال‌کنندهٔ تکثیر پروکسی‌زوم گاما [Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Gamma (PPAR-or PPARG)] عمل می‌کند و در تمایز سلول‌های چربی [آدیپوسیت‌ها (Adipocyte)] و برداشت گلوکز در پی تحریک انسولین در آدیپوسیت‌ها نقش دارد (۱۳). در آدیپوسیت‌های بالغ، SRA با مهار بیان ژن‌های التهابی مرتبط با آدیپوسیت‌ها از یک سو و افزایش بیان ژن رونویسی گیرندهٔ انسولین از سوی دیگر، در سوخت‌وساز گلوکز نقش دارد. SRA قادر است با افزایش بیان گیرندهٔ انسولین و مهار ژن‌های التهابی آدیپوسیت‌ها و عامل نکروزکنندهٔ تومور آلفا [Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-)]، فسفریلاسیون JNK (C-Jun N-terminal kinase) و پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن p۳۸ [P۳۸ (MAPK Mitogen-Aactivated Protein Kinase (P۳۸ را مهار کند و سبب افزایش پیام‌دهی انسولین شود (۱۳،۱٤). در مقابل، حذف ژن SRA در موش‌ها ضمن افزایش مقاومت در برابر بروز چاقیِ ناشی از رژیم غذایی پرچرب، به بهبود حساسیت به انسولین منجر می‌شود؛ به‌طوری‌که سطوح انسولین ناشتا و قند خون در پاسخ به آزمون تحمل انسولین کاهش یافت (۱۵). افزون بر این، SRA در سلول‌های چربی سبب افزایش برداشت گلوکز و فسفریلاسیون Akt [Protein kinase B (PKB or Akt] و پروتئین جعبهٔ سرچنگالی ۱ [Forkhead box protein O۱ (FOXO۱)] در پاسخ به انسولین می‌شود. پژوهش‌ها بر اثر تنظیمی SRA بر سوخت‌وساز چربی‌ها نیز اذعان دارند (۱٦). بنابراین به‌نظر می‌رسد SRA در تنظیم مقاومت به انسولین در شرایط چاقی نقش دارد و شاید بتواند به‌عنوان هدف درمانی در بهبود مقاومت به انسولین ناشی از چاقی به‌کار رود، ضمن اینکه بررسی تأثیر مداخلات درمانی بر SRA می‌تواند به روشن شدن هرچه دقیق‌تر عملکرد SRA نیز کمک کند.

مداخلات درمانی متعدد برای درمان بیماری‌های سوخت‌وسازی همراه با چاقی مانند دیابت نوع دو عنوان شده و در این میان، بر فعالیت بدنی و ورزش به‌منزلهٔ یک راهکار درمانی کم‌خطر و به‌صرفهٔ بیشتر تأکید شده است. با توجه به همبستگی بین SRA و حساسیت به انسولین، گمان می‌رود تمرینات ورزشی به‌واسطهٔ تأثیر بر SRA در بهبود مقاومت به انسولین همراه با چاقی نقش داشته باشد. با این همه، تنها در دو تحقیق تأثیر تمرینات ورزشی بر SRA بررسی شده است؛ از جمله ویو و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند اجرای هشت هفته تمرینات هوازی در موش‌های چاق ضمن بهبود ترکیب بدن و نیمرخ لیپیدی، بیان ژنی SRA را مهار می‌کند (۱۷). در تکمیل این تحقیق،ویو و همکاران (b۲۰۲۲) نشان دادند اجرای هشت هفته تمرینات هوازی در موش‌های چاق به‌واسطهٔ مهار بیان ژنی SRA در بهبود استئاتوز کبدی در موش‌های چاق‌شده با رژیم غذایی پرچرب نقش دارد (۱۸).

از دیرباز اجرای تمرینات هوازی با شدت کم یا متوسط به مدت طولانی، روشی مطلوب برای چربی‌سوزی و کاهش وزن بوده است (۱۹). در این زمینه انجمن دیابت آمریکا بر اجرای حداقل ۲۵ دقیقه تمرین هوازی با شدت متوسط، سه روز در هفته جهت کاهش وزن،

بهبود کنترل گلوکز و کاهش خطر وقوع بیماری‌های قلبی- عروقی تأکید کرده است (۲۰). اما در دهه‌های اخیر، تمرینات تناوبی کم‌حجم اما شدید، در میان مردم محبوبیت زیادی یافته است. تمرینات تناوبی شدید تمریناتی زوداثرند، چراکه در مدت زمانی کوتاه‌تر تغییرات فیزیولوژیکی زیادی به‌همراه دارد و برای مدت بیشتری سوخت‌وساز بدن را بالا نگه می‌دارد و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد (۲۱). بنابراین افرادی که محدودیت زمانی دارند و نمی‌توانند به ورزش‌های درازمدت بپردازند، با صرف زمان کمتر به مزیت‌های تمرینات هوازی سنتی یا حتی فراتر از آن دست پیدا می‌کنند (۲۲). بنابراین روش تمرینی منتخب می‌تواند تمرینات تناوبی شدید باشد. پس با توجه به نقش SRA در تنظیم مقاومت به انسولین در شرایط چاقی و دیابت و محدود بودن تحقیقات انجام‌گرفته در بررسی اثر تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات تناوبی شدید بر تغییرات SRA در شرایط دیابت، پژوهش حاضر درصدد بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر سطوح فعال‌کنندهٔ RNA گیرندهٔ استروئیدی بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی‌شده بود.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: تحقیق حاضر از نوع تجربی- کاربردی با طرح پس‌آزمون بود که با هدف بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر سطوح SRA بافت چربی، سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتای خون، شاخص مقاومت به انسولین و وزن بدن در موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین در دو گروه (یک گروه تجربی و یک گروه کنترل) انجام گرفت. نمونهٔ آماری این تحقیق را به استناد مطالعات مرتبط، ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۰-۱۲ هفته و دامنهٔ وزنی ۲۰۰-۳۰۰ گرم تشکیل می‌دادند که به شیوهٔ تصادفی به‌منظور شرکت در تحقیق انتخاب شدند. در ادامه، پس از القای دیابت نوع دو، موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با ویژگی‌های بدنی و سنی مشابه به شیوهٔ تصادفی در دو گروه تجربی (تمرین تناوبی شدید) و کنترل (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شده و بر پایهٔ خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH-Publication) مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی در شرایط کنترل‌شده از لحاظ نور، دما و رطوبت نگهداری شدند و تمامی اصول «راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات» رعایت شد.

روش اجرای پژوهش: در مرحلهٔ اول پژوهش، القای دیابت نوع دو انجام گرفت. برای القای دیابت نوع دو، از رژیم غذایی پرچرب به مدت شش هفته و سپس، محلول تازهٔ تهیه‌شدهٔ استرپتوزوتوسین (STZ) در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به‌صورت داخل‌صفاقی با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. به‌منظور تهیهٔ غذای پرچرب به غذای استاندارد موش‌های صحرایی -که از شرکت‌های معتبر خریداری شده بود- یک درصد پودر کلسترول و یک درصد روغن ذرت ۱۰۰ درصد خالص اضافه شد (۲۳) و استفاده از رژیم غذایی پرچرب (شامل ۴۵ درصد چربی، ۳۴ درصد کربوهیدرات و ۲۱ درصد پروتئین) برای هر دو گروه تا پایان تحقیق ادامه داشت. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری شد و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌های صحرایی به دیابت نوع دو در نظر گرفته شد (۲۴).

در ادامه، پس از القای دیابت نوع دو، موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابه به شیوهٔ تصادفی در دو گروه تجربی و کنترل (ده سر در هر گروه) تقسیم شدند. موش‌های صحرایی در اتاقی به ابعاد پنج در ده متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی؛ شروع روشنایی شش صبح و شروع خاموشی شش عصر)، دما (۳±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد) و رطوبت (۳۰-۶۰) نگهداری شدند. در سراسر دورهٔ پژوهش، جابه‌جایی موش‌های صحرایی توسط یک نفر انجام گرفت. افزون بر این، همهٔ موش‌های صحرایی به مدت حداقل دو هفته با شرایط زندگی در حیوان‌خانه و نحوهٔ دویدن روی نوار گردان آشنا شدند.

با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند دستگاه تجزیه‌وتحلیل گازهای تنفسی، از روش غیرمستقیم برای تعیین میانگین سرعت بیشینهٔ موش‌ها استفاده شد (۲۵). بدین‌ترتیب که پس از پنج دقیقه گرم کردن در شدت کم (که نزدیک به معادل با هشت متر در دقیقه روی نوار گردان مخصوص جوندگان بود)، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی انجام گرفت. این آزمون با سرعت ده متر در دقیقه شروع شد و به ازای هر سه دقیقه، سه متر بر سرعت آن افزوده شد تا جایی که حیوان دیگر قادر به دویدن نباشد (۲۶). سپس میانگین سرعت بیشینهٔ موش‌های صحرایی در گروه تمرین تناوبی برای طراحی برنامهٔ تمرین محاسبه شد.

روش تمرینی موش‌های صحرایی در گروه تجربی شامل شش هفته تمرینات تناوبی شدید در قالب تناوب‌های ۴۰ ثانیه دویدن روی نوار گردان در شدت ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه با تناوب استراحت فعال در قالب دو دقیقه دویدن در شدت ۳۰-۴۰ درصد سرعت بیشینه، ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته بود (۲۷) (جدول ۱).

جدول ۱. الگوی اجرای تمرینات تناوبی به تفکیک هفته و سرعت دویدن در مرحلهٔ تمرین و استراحت فعال در گروه تجربی

هفته	تناوب فعالیت سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	تناوب استراحت سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	شیب نوار گردان
اول	۲۵	۱۰	۵
دوم	۲۵	۱۰	۱۰
سوم	۲۸	۱۰	۱۰
چهارم	۳۲	۱۰	۱۰
پنجم	۳۵	۱۰	۱۰
ششم	۳۵	۱۰	۱۰

*** مدت زمان دویدن در تناوب فعالیت ٤٠ ثانیه و در تناوب استراحت دو دقیقه است**

اجرای تمرینات تناوبی در ساعت معینی از روز انجام گرفت. همهٔ موش‌های صحرایی ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی تشریح شدند و شاخص‌های مورد بررسی با استفاده از روش آزمایشگاهی مناسب ارزیابی شد.

روش‌های آزمایشگاهی: ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی (پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی)، موش‌های صحرایی مورد بررسی در هر گروه به‌دنبال تزریق درون‌صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین دو درصد و با دوز ده میلی‌گرم بر کیلوگرم بی‌هوش شدند. در ادامه، بافت چربی موش‌های صحرایی نمونه‌برداری شد و پس از شست‌وشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور شد تا به‌منظور انجام آزمایش‌های بعدی استفاده شود. سطوح SRA بافت چربی به روش الایزا و با استفاده از کیت ویژهٔ موش شرکت زل بیو (ZellBio) آلمان با حساسیت چهار پیکوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فناوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس‌آزمون تهران با حساسیت پنج میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات ٤/٥ درصد اندازه‌گیری شد. سطوح انسولین سرم نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت تجاری شرکت مرکودیا (Mercodia) ساخت سوئد با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۵/۳ درصد اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) از حاصل‌ضرب مقدار گلوکز (میلی‌مول در لیتر) در انسولین ناشتا (میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر) تقسیم بر ۲۲/۵ محاسبه شد (۲۸).

تحلیل آماری: طبیعی بودن توزیع آماری داده‌ها با استفاده از شاپیروویلک بررسی شد. تفاوت بین‌گروهی برای سطوح SRA بافت چربی، سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتای خون و وزن بدن با استفاده از آزمون تی مستقل ارزیابی شد. برای تعیین تغییرات درون‌گروهی وزن بدن در دو گروه از آزمون آماری تی همبسته استفاده شد. از آزمون همبستگی پیرسون به‌منظور بررسی همبستگی بین شاخص‌های مورد بررسی استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۱ و در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام گرفت.

نتایج

میانگین و انحراف معیار سطوح SRA بافت چربی، سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتای خون و وزن بدن به تفکیک گروه‌های پژوهش در جدول ۲ آورده شده است.

بنابر نتایج آزمون تی مستقل ضمن کاهش معنادار سطوح SRA بافت چربی (t=٤/١١٢،P=٠/٠٠١)، سطوح سرمی انسولین (t=٧/١٧٤،P<٠/٠٠١)، گلوکز ناشتای خون (t=١٠/٧٢١،P<٠/٠٠١)، شاخص مقاومت به انسولین (t=٨/٥٩٢،P<٠/٠٠١) و وزن بدن (t=٢/٣٩٣،P=٠/٠٢٨) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل با کاهشی معنادار همراه بود.

بنابر نتایج آزمون تی زوجی اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید با کاهش معنادار وزن بدن در گروه تجربی در پس‌آزمون در مقایسه با پیش آزمون همراه بود (t=٧/٨٧٩،P<٠/٠٠١).

جدول ۲. انحراف معیار ± میانگین شاخص‌های خونی در گروه تجربی و کنترل در پیش‌آزمون و پس‌آزمون

گروه‌ها متغیرها		تجربی (n=۱۰)	کنترل (n=۱۰)
SRA* (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	پس‌آزمون	۲۲۵/۳۳±۲/۹۰	۲۱۸/۴۲±۴/۴۶
انسولین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	پس‌آزمون	۶/۲۱±۰/۸۸	۷/۴۵±۰/۸۰
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	پس‌آزمون	۱۴۴/۱±۸/۶۰	۱۸۵/۱±۱۰/۸۲
شاخص مقاومت به انسولین	پس‌آزمون	۲/۲۵±۰/۳۶	۳/۴۱±۰/۵۴
	پیش‌آزمون	۳۷۵±۱۱/۶۵	۳۶۵/۶±۱۴/۷
وزن بدن (گرم)	پس‌آزمون	۳۶۳/۵±۱۰/۰۲	۳۸۰/۱±۱۹/۵۱
	درصد تغییرات	٪-۳/۰۷	٪ ۳/۹۶

* فعال‌کنندهٔ RNA گیرندهٔ استروئیدی (SRA)

بنابر نتایج آزمون همبستگی پیرسون بین تغییرات سطوح SRA بافت چربی پس از شش هفته تمرینات تناوبی شدید با تغییرات انسولین، گلوکز ناشتای خون، شاخص مقاومت به انسولین و وزن بدن در موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین همبستگی معنادار در دست نیست (P>۰/۰۵) (جدول ۳).

جدول ۳. همبستگی بین تغییرات SRA و شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌های پژوهش

متغیرها			انسولین	گلوکز ناشتا	شاخص مقاومت به انسولین	وزن بدن
*SRA	تجربی	ارزش r	۰/٤٧٤	۰/۰۸۲	۰/۳٦٥	۰/۲٦۳
		ارزش p	۰/۱٦۷	۰/۸۲۳	۰/۲۹۹	۰/٤٦۳
	کنترل	ارزش r	-۰/۲۸۷	-۰/۰٥۱	-۰/۲۰۸	۰/۰٤۹
		ارزش p	۰/٤۲۲	۰/۸۸۸	۰/٥٦٥	۰/۸۹٤

* فعال‌کنندهٔ RNA گیرندهٔ استروئیدی (SRA)

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی‌های انجام‌گرفته، به‌نظر می‌رسد پژوهش حاضر اولین تحقیق انجام‌گرفته در بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر سطوح SRA بافت چربی، نیمرخ سوخت‌وسازی و وزن بدن در موش‌های صحرایی دیابتی بود. بنابر نتایج تحقیق حاضر اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید با کاهشی معنادار در سطوح SRA بافت چربی همراه بود. همراستا با نتایج این تحقیق، ویو و همکاران (۲۰۲۲a) در بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر آدیپوژنز در موش‌های چاق نشان دادند اجرای هشت هفته تمرینات هوازی سوخت‌وساز چربی را در موش‌های چاق بهبود بخشیده است و احتمالاً این تغییر به‌واسطهٔ تنظیم مسیر سیگنالی lncSRA/p38/JNK/PPARγ باشد (۱۸). به‌طوری‌که اجرای هشت هفته تمرینات هوازی ضمن کاهش وزن بدن و وزن چربی سفید و بهبود سطوح چربی‌ها، بیان ژنی SRA را کاهش داده، مسیر سیگنالی p38/JNK را فعال کرده و متعاقباً بیان ژنی PPARγ و ژن‌های هدف پایین‌دست را مهار کرده و در مجموع به بهبود چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب منجر شده است (۱۸).

بیان ژنی SRA در بافت چربی در مقایسه با دیگر بافت‌ها بیشتر است (۱۵) و در فرایند آدیپوژنز نقشی محوری ایفا می‌کند. آدیپوژنز فرایندی پیچیده است که به‌دنبال عملکرد هم‌افزایی عوامل رونویسی و مولکول‌های پیام‌رسانی متعدد رخ می‌دهد. از جمله PPARγ پیش‌برندهٔ بسیار مهم آدیپوژنز است (۲۹،۳۰) و در مقابل، فعال شدن P38MAPK آدیپوژنز را مهار می‌کند (۳۱). زو و همکاران نشان دادند SRA در آدیپوسیت‌های 3TS-L1 به PPARγ متصل شده و فعالیت رونویسی آن را افزایش می‌دهد (۱۳). از سوی دیگر، افزایش بیان ژنی SRA فسفریله شدن MAPK و JNK را در سلول‌های پیش‌ساز اولیهٔ مزانشیمی ST2 مهار می‌کند (۱٤). اگرچه در تحقیق حاضر، عوامل تنظیم‌کنندهٔ آدیپوژنز مانند P38MAPK، JNK و PPARγ ارزیابی و اندازه‌گیری نشد، با توجه به وجود ارتباط بین SRA و P38MAPK، JNK و PPARγ (۱۳،۱٤)، گمان می‌رود اجرای شش هفته تمرین تناوبی شدید در موش‌های چاق دیابتی به‌واسطهٔ کاهش SRA و متعاقباً اثر بر عوامل تنظیم‌گر آدیپوژنز سبب تعدیل فرایند آدیپوژنز و وزن بدن شده باشد. بنابر نتایج پژوهش حاضر، اجرای شش هفته تمرین تناوبی شدید با کاهش معنادار وزن بدنِ موش‌های دیابتی‌شده با STZ و رژیم غذایی پرچرب همراه بود.

نتایج تحقیقات انجام‌گرفته نشان می‌دهد که بیان ژنی SRA1 در بافت چربیِ افرادی که به دیابت نوع دو مبتلا نبوده اما چاق هستند، در مقایسه با افراد سالم و با وزن طبیعی، بیشتر است و به‌نظر می‌رسد بیان ژنی SRA1 بافت چربی با شاخص‌های سوخت‌وسازی همچون BMI، درصد چربی بدن، انسولین سرم و مقاومت به انسولین همبستگی مستقیم دارد (۳۲،۳۳). در تحقیق حاضر سطوح انسولین سرم و شاخص مقاومت به انسولین پس از اجرای روش تمرینی با کاهش معنادار همراه بود، بنابراین گمان می‌رود کاهش سطوح SRA بافت چربی و وزن بدن از دلایل بهبود حساسیت به انسولین در موش‌های چاق و دیابتی بوده باشد. با این همه، بنابر نتایج آزمون همبستگی پیرسون همبستگی معنادار بین تغییرات SRA بافت چربی با تغییرات وزن بدن و شاخص مقاومت به انسولین پس از شش هفته تمرین تناوبی شدید مشاهده نشد. از آنجا که التهاب مزمن بافت از علل اصلی در بروز مقاومت به انسولین ناشی از چاقی است (۳٤)، ممکن است بهبود شرایط التهابی همراه با چاقی به‌دنبال کاهش وزن ناشی از تمرینات ورزشی از علل بهبود شرایط مقاومت به انسولین در تحقیق حاضر باشد، چراکه مهار مسیرهای پیام‌رسانی التهابی ممکن است به افزایش حساسیت به انسولین در موش‌های فاقد ژن SRA کمک کند (۱۵).

به‌نظر می‌رسد الگوی بیان ژنی SRA1 در بافت چربی اغلب با شاخص‌های ایمنی همخوانی دارد که ذاتاً پیش‌برندهٔ التهاب هستند (۳۲،۳۳)، به‌طوری‌که نتایج

مطالعات انجام‌گرفته بر وجود همبستگی مثبت بین SRA بافت چربی و سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌برندهٔ التهاب و گیرنده‌های آنها مانند لیگاند موتیف کموکاین C-X-C ۹ [C-X-C motif ligand-9 (CXCL9)]، CXCL10، CXCL11، TNF-α، عامل رشد تغییردهندهٔ (تراریختی) بتا [Transforming Growth Factor-β (TGFβ)]، زنجیرهٔ آلفا گیرندهٔ اینترلوکین ۲ [Interleukin-2 Receptor Alpha Chain (IL2RA)] و اینترلوکین ۱۸ اذعان دارند (۳۲، ۳۳). ضمن اینکه TGF-β و اینترلوکین ۱۸ می‌توانند یک شاخص پیشگوکنندهٔ مستقل برای SRA1 در افرادی باشند که مبتلا به دیابت نوع دو نیستند. این در حالی است که TNF-α و IL2RA شاخص پیشگوکنندهٔ مستقل برای SRA1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو است (۳۲، ۳۳). افزون بر این، TNF-α می‌تواند بیان ژنی SRA1 در بافت چربی افراد چاق و با وزن طبیعی را بدون در نظر گرفتن شرایط دیابت پیشگویی کند (۳۲،۳۳).

در تحقیق حاضر، سطوح عوامل پیش‌برندهٔ التهاب ارزیابی و اندازه‌گیری نشد. با این همه، همسو با نتایج تحقیق حاضر،ویو و همکاران (۲۰۲۲) در بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر استئاتوز کبدی در موش‌های چاق نشان دادند اجرای هشت هفته تمرینات هوازی به‌واسطهٔ مهار بیان ژنی SRA و متعاقباً فسفریلاسیون FoxO1 سبب افزایش بیان ژنی و فعالیت ATGL و در نتیجه پیشرفت لیپولیز و کاهش سطوح داخل کبدی تری‌گلیسرید می‌شود. افزون بر این، تمرینات هوازی با افزایش سطوح کبدی mRNA شاخص‌های پیش‌برندهٔ التهاب مانند اینترلوکین-٦، TNF-α و CD68 و کاهش شاخص‌های ضدالتهابی همچون اینترلوکین-۱۰ همراه بود (۱۸). بنابراین گمان می‌رود اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید در موش‌های چاق و دیابتی ضمن کاهش سطوح SRA بافت چربی به‌واسطهٔ تعدیل چاقی و شاخص‌های التهابی در بهبود مقاومت به انسولین همراه با چاقی نقش داشته باشد.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید در موش‌های صحرایی دیابتی ضمن کاهش معنادار سطوح SRA بافت چربی با کاهش معنادار سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین و وزن بدن در گروه تجربی در مقایسه با کنترل همراه بود. اگرچه عدم امکان اندازه‌گیری سطوح SRA در مراحل گوناگون پژوهش و عدم اندازه‌گیری برخی شاخص‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی و عوامل تنظیم‌کنندهٔ آدیپوژنز از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر به‌شمار می‌رود، با توجه به نقش تنظیمی SRA در التهاب و آدیپوژنز و بروز بیماری‌های گوناگون قلبی و سوخت‌وسازی و سرطان شاید SRA بتواند از عوامل مهم در میانجی‌گری آثار حفاظتی انواع گوناگون تمرینات ورزشی در برابر انواع متفاوت بیماری‌های مرتبط با چاقی و التهاب باشد. بنابراین انجام پژوهش‌های گسترده با هدف بررسی نقش SRA در بیماری‌های متفاوت به‌ویژه در پاسخ به تمرینات ورزشی ضروری به‌نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامهٔ مقطع کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد بجنورد است. بدین‌وسیله از همهٔ عزیزانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

حامی/ حامیان مالی

مقالهٔ حاضر برگرفته از پایان‌نامهٔ دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد بوده و بدون هیچ‌گونه حمایت مالی اجرا شده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندهٔ اول دانشجو و نویسندهٔ دوم استاد راهنماست.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

منابع

1. Bonnefond A, Froguel P. Rare and common genetic events in type 2 diabetes: what should biologists know? Cell Metab. 2015; 21:357–368.
2. Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM, Frankish A, Diekhans M, Harrow J, Vazquez J, Valencia A, Tress ML. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. Hum Mol Genet. 2014; 23: 5866–5878.
3. Hangauer MJ, Vaughn IW, McManus MT. Pervasive transcription of the human genome produces thousands of previously unidentified long intergenic noncoding RNAs. PLoS Genet. 2013; 9:e1003569.
4. Harries LW. Long non-coding RNAs and human disease. *Biochem Soc Trans*. 2012; 40 (4): 902–906.
5. Kumar V, Westra HJ, Karjalainen J, Zhernakova DV, Esko T, Hrdlickova B, Almeida R, Zhernakova A, Reinmaa E, Vosa U, Hofker MH, Fehrmann RS, Fu J, Withoff S, Metspalu A, Franke L, Wijmenga C. Human disease-associated genetic variation impacts large intergenic non-coding RNA expression. PLoS Genet. 2013; 9:e1003201.
6. Chen G, Qiu C, Zhang Q, Liu B, Cui Q. Genome-wide analysis of human SNPs at long intergenic noncoding RNAs. Hum Mutat. 2013; 344–34:338.

7. Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, Albrecht U, Wong J, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex. Cell. 1999; 97:17–27.
8. Lanz RB, Razani B, Goldberg AD, O'Malley BW. Distinct RNA motifs are important for coactivation of steroid hormone receptors by steroid receptor RNA activator (SRA) Proc Natl Acad Sci U S A.2002 ; 99:16081–16086.
9. Hubé F, Velasco G, Rollin J, Furling D, Francastel C. Steroid receptor RNA activator protein binds to and counteracts SRA RNA-mediated activation of MyoD and muscle differentiation. Nucleic Acids Research. 2011; 39, 513–525.
10. Xu B, Yang WH, Gerin I, Hu CD, Hammer GD, Koenig RJ. Dax-1 and steroid receptor RNA activator (SRA) function as transcriptional coactivators for steroidogenic factor 1 in steroidogenesis. Mol Cell Biol. 2009; 29(7):1719-34.
11. Friedrichs F, Zugck C, Rauch Gj, Ivandic B, Weichenhan D, Müller-Bardorff M, Meder B, Mokhtari NE, Regitz-Zagrosek V, Hetzer R, Schäfer A, Schreiber S, Chen J, Neuhaus I, Ji R, Siemers NO, Frey N, Rottbauer W, Katus HA, Stoll M. HBEGF, SRA1, and IK: Three cosegregating genes as determinants of cardiomyopathy. Genome Res. 2009; 19(3): 395–403.
12. Chen G, Yu D, Nian X, Liu J, Koenig R, Xu B, Sheng L. LncRNA SRA promotes hepatic steatosis through repressing the expression of adipose triglyceride lipase (ATGL). Sci Rep. 2016;6:35531 .
13. Xu B, Gerin I, Miao H, Vu-Phan D, Johnson CN, Xu R, Chen XW, Cawthorn WP, MacDougald OA, Koenig RJ. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity. PLoS One. 2010;5 :e14199.
14. Liu S, Xu R, Gerin I, Cawthorn WP, Macdougald OA, Chen XW, Saltiel AR, Koenig RJ, Xu B. SRA regulates adipogenesis by modulating p38/JNK phosphorylation and stimulating insulin receptor gene expression and downstream signaling. PLoS One.2014 ; 9:e95416.
15. Liu S, Sheng L, Miao H, Saunders TL, MacDougald OA, Koenig RJ, Xu B. SRA gene knockout protects against diet-induced obesity and improves glucose tolerance. J Biol Chem. 2014;13009–289:13000 .
16. Yang S, Sun J. LncRNA SRA deregulation contributes to the development of atherosclerosis by causing dysfunction of endothelial cells through repressing the expression of adipose triglyceride lipase. Mol Med Rep. 2018; 18:5207-5214.
17. Wu B, Ding J, Chen A, Song Y, Xu C, Tian F, Zhao J. Aerobic exercise improves adipogenesis in diet-induced obese mice via the lncSRA/ p38/JNK/PPARγ pathway. Nutrition Research. 2022a; 105: 20-32
18. Wu B, Xu C, Tian Y, Zeng Y, Yan F, Chen A, Zhao J, Chen L. Aerobic exercise promotes the expression of ATGL and attenuates inflammation to improve hepatic steatosis via lncRNA SRA. Scientific Reports. 2022b; 12: 5370.
19. Abedi B, Okhovat E. The Effect of 8 Weeks of High-Intensity Interval Training (HIIT) on Serum Adiponectin Levels and Insulin Resistance of Women with Type 2 Diabetes. Journal of Sport Biosciences. 2016; 8(3): 411-426. [In Persian]
20. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes care. 2006; 29(6):1433-8.
21. Alamdar S, Avendi SM. The Effect of high intensity interval training with nigella sativa supplementation on lipid profile, fasting blood sugar and body composition of overweight young women. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2023; 16(1): 35-45. [In Persian]
22. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol. 2012; 590(5):1077-84.
23. Sun YP, Lu NC, Parmley WW, Hollenbeck CB. Effect of cholesterol diets on vascular function and Atherogenesis in rabbits. Proc Soc Exp Bio Med; 2000.224(3): 166-71.
24. 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 Journal of Medical Biochemistry. 2016. 4(1):e34014.
25. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nature Reviews Endocrinology. 2017. 13:633–43.
26. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology and Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2007. 14(6), 753–760.

27. Kalhor H, Peeri M, Matin Homaee H, Izadi M. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HITT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats. Iranian Journal of Diabetes and Obesity. 2018. 10(1): 42-9. [In Persian]
28. Mathews ST, Chellam N, Srinivas PR, Cintron VJ, Leon MA, Goustin AS, Grunberger G. α2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. Molecular and Cellular Endocrinology. 2000. 164(1-2), 87-98.
29. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011; 12: 722–734.
30. Siersbaek R, Nielsen R, Mandrup S. Transcriptional networks and chromatin remodeling controlling adipogenesis. Trends Endocrinol Metab. 2012; 23: 56–64.
31. Aouadi M, Binetruy B, Caron L, Le Marchand-Brustel Y, Bost F. Role of MAPKs in development and differentiation: lessons from knockout mice. Biochimie. 2006; 88:1091–1098.
32. Kochumon S, Arefanian H, Sindhu S, Shenouda S, Thomas R, Al-Mulla F, Tuomilehto J, Ahmad R. Adipose tissue steroid receptor rna activator 1 (sra1) expression is associated with obesity, insulin resistance, and inflammation. Cells. 2021; 10: 2602.
33. Kochumon SH, Arefanian H, Sindhu S, Thomas R, Jacob T, Al-Sayyar A, Shenouda S, Al-Rashed F, Koistinen HA, Al-Mulla F, Tuomilehto J, Ahmad R. Expression of Steroid Receptor RNA Activator 1 (SRA1) in the Adipose Tissue Is Associated with TLRs and IRFs in Diabesity. Cells. 2022; 11(24): 4007.
34. Daloii Abbassi A, Abdi A, Firozabadi Sadeghpour E. Effect of Aerobic Training with Aqueous Allium sativum L on IL-17, IL-22 Expression and Insulin Resistance in Diabetic Rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 16(1):1-11. [In Persian]