University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport *Research Paper*
Fall & Winter 2020, 8(16), 154-167
Received: Jun 9, 2019 *Accepted: Oct 14, 2019*

Effects of 8 weeks of moderate continuous and intensive interval training on the expression of Sirtuin-1 and long-chain Acyl-CoA dehydrogenase gene in the heart tissue of obese rats

Zahra Kouhpayeh[1], Sirous Farsi[2]*, Seyed Ali Hosseini[3], Iman Fathi[4]

1. PhD Student in Exercise Physiology, Larestan Branch, Islamic Azad University, Larestan, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Larestan Branch, Islamic Azad University, Larestan, Iran.
3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Vali-e-Asr University, Rafsanjan, Iran.

Abstract

Background and Aim: Obese and overweight people are always at risk of cardiovascular diseases. The purpose of this study was to study the effect of 8 weeks of low intensity continuous and high intensity interval training on sirtuin-1 (SIRT1) and long-chain Acyl-CoA dehydrogenase (LCAD) gene in the heart tissue of the obese rats. **Materials and Methods**: Twenty one Sprague - Dawley obese rats were selected and randomly divided into three groups (n=7) including (1) high intensity interval training (HIIT), (2) low intensity continuous training, and (3) control groups. Interval and continuous training groups were trained three sessions per week with intensity of 80 to 85 and 50 to 55 percent of the maximum running speed on a treadmill for 8 weeks. After RNA extraction from cardiac tissue and cDNA synthesis, the expression of SIRT1 and LCAD genes was quantitatively calculated using real time-PCR. For statistical analysis the Shapiro-Wilk, covariance analysis, one-way ANOVA, and Benferoni post hoc tests were used to analyze data at a significant level of $p \leq 0.05$. **Results**: The expression of SIRT1 gene in HIIT group (p=0.001) and low intensity continuous training (p=0.001) was significantly higher than control group; Moreover, the expression of LCAD gene in the HIIT group was significantly higher than control group (p=0.001) and low intensity continuous training (p=0.001). On the other hand, the weight of the rats in the HIIT group in the post-test was significantly lower than control group (p=0.001) and low intensity continuous training (p=0.001). **Conclusion**: It seems that HIIT as compare to low intensity continuous training has more positive effect on improvement of SIRT1 and LCAD genes expression in the heart tissue of the obese rats.

Keywords: Exercise training, Sirtuin-1 (SIRT1), Long-chain Acyl-CoA dehydrogenase gene (LCAD), Heart tissue, Obesity.

***Corresponding Author, Address: Department of Exercise Physiology, Larestan Branch, Islamic Azad University, Larestan, Iran;**
Email: sirous.farsi@gmail.com **DOI: 10.22077/JPSBS.2019.2330.1483**

نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش مقاله پژوهشی
پاییز و زمستان ۱۳۹۹، دوره ۸، شماره ۱۶، ص ۱۶۷-۱۵۴
تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۲

اثر ۸ هفته تمرین تداومی متوسط و تناوبی شدید بر بیان ژن سیرتوئین- ۱ و استیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند بافت قلب موش‌های صحرایی چاق

زهرا کوهپایه[۱]، سیروس فارسی[۲*]، سید علی حسینی[۳]، ایمان فتحی[۴]

۱. دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد لارستان، لارستان، ایران.
۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد لارستان، دانشگاه آزاد اسلامی، لارستان، ایران.
۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران.
۴. استادیار گروه علوم ورزشی، دانشگاه ولیعصر، رفسنجان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: افراد مبتلا به چاقی و اضافه وزن همواره در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی قرار دارند. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین تداومی کم‌شدت و تناوبی شدید بر بیان ژن سیرتوئین -۱ (SIRT1) و آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز زنجیره بلند (LCAD) بافت قلب موش‌های صحرایی چاق بود. **روش تحقیق:** تعداد ۲۱ سر موش صحرایی نژاد اسپراگو- داولی چاق انتخاب شدند و به طور تصادفی در سه گروه ۷ تایی شامل گروه (۱) تمرین تناوبی شدید، (۲) تمرین تداومی کم‌شدت، و (۳) کنترل تقسیم شدند. گروه های تمرین تناوبی و تداومی به مدت ۸ هفته، سه جلسه در هفته به ترتیب با شدت ۸۰ تا ۸۵ و ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن روی نوار گردان دویدند. پس از استخراج RNA از بافت قلب و سنتز cDNA، با استفاده از روش Real time-PC، بیان ژن های SIRT1 و LCAD به صورت کمی سنجش گردید. جهت تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون شاپیرو - ویلک، تحلیل کوواریانس، تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده گردید و سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** بیان ژن SIRT1 در گروه تناوبی شدید (p=۰/۰۰۱) و تداومی کم شدت (p=۰/۰۰۱) به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود. بیان ژن LCAD در گروه تناوبی شدید به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل (p=۰/۰۰۱) و تمرین تداومی کم شدت (p=۰/۰۰۱) بود. از طرف دیگر، وزن موش های صحرایی پس از تمرین در گروه تناوبی شدید به طور معنی داری پایین تر از گروه های کنترل (p=۰/۰۰۱) و تمرین تداومی کم شدت (p=۰/۰۰۱) بود. **نتیجه‌گیری:** به نظر می رسد تمرین تناوبی شدید نسبت به تمرین تداومی کم شدت، اثرات مثبت بیشتری بر بهبود بیان ژن SIRT1 و LCAD بافت قلب موش‌های صحرایی چاق دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، ژن سیرتوئین -۱ (SIRT1)، ژن استیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند (LCAD)، بافت قلبی، چاقی.

* نویسنده مسئول، آدرس: لارستان، دانشگاه آزاد اسلامی- واحد لارستان، گروه فیزیولوژی ورزشی؛
پست الکترونیک: sirous.farsi@gmail.com
DOI: 10.22077/JPSBS.2019.2330.1483

مقدمه

چاقی و اضافه وزن مشکل مهم بهداشت عمومی در سراسر دنیاست (سکی[1] و دیگران ۲۰۱۰؛ چانگ[2] و دیگران ۲۰۱۱) که در نتیجه نبود توازن بلند مدت در تعادل انرژی، به وجود می آید (آرتربورن[3] و دیگران، ۲۰۰۸)، و با عواملی همچون میزان متابولیسم بدن، اشتها، رژیم غذایی و فعالیت بدنی و ورزش تنظیم می شود. اگرچه این عوامل تحت تاثیر ویژگی های ژنتیکی هستند، ولی اغلب با تغییرات محیطی همانند افزایش جذب غذا و عدم پرداختن به فعالیت بدنی نیز ارتباط دارند (آرتربورن و دیگران، ۲۰۰۸). بیماری های متعددی نظیر فشارخون، دیابت نوع دو، مقاومت به انسولین، بیماری عروق کرونر، تنگی نفس در خواب، افسردگی و برخی سرطان ها از جمله بیماری های مرتبط با چاقی هستند (کیفیت بهداشتی انتاریو[4]، ۲۰۰۹). در واقع، چاقی و مقاومت انسولینی از عوامل اصلی اختلال قلبی هستند و بصورت منفی بر عملکرد و تولید انرژی قلبی اثر می گذارند (لاوی[5] و دیگران، ۲۰۰۹؛ آلپرت[6] و دیگران، ۲۰۰۱؛ کانچایا[7] و دیگران، ۲۰۰۹). هر افزایشی در شاخص توده بدنی[8] (BMI) به میزان ۱ کیلوگرم/ مترمربع، خطر اختلال قلبی را به ترتیب در زنان و مردان ۷ و ۵ درصد افزایش می دهد (کانچایا و دیگران، ۲۰۰۹)؛ اما انتظار می رود با رفع چاقی، این اختلال ها هم بهبود یابند. از این رو، محققان به طور گسترده به دنبال بررسی اثرات مداخله های مختلف بر چاقی و کاهش عوارض آن و در نهایت افزایش طول عمر هستند.

طی سال های اخیر، تحقیقات گسترده ای برای یافتن روش ها، مسیرهای پیام رسانی و مولکول های هدف تاثیرگذار بر سلامت و عملکرد سلولی، انجام شده است. از جمله عواملی که اخیراً به آن ها پرداخته شده است، خانواده پروتئینی سیرتوئین‌ها هستند. طی ۱۰ سال گذشته موج گسترده ای از تحقیقات بر روی پتانسیل درمانی احتمالی فعال سازی سیرتوئین ها، بویژه سیرتوئین-۱[9] (SIRT1) انجام شده است (لومبارد[10] و دیگران، ۲۰۱۱؛ تویبر[11] و دیگران، ۲۰۱۱؛ زانگ[12] و دیگران، ۲۰۱۱). این پروتئین ها فرآیندهای بیولوژیکی مختلفی از بازسازی DNA[13] و پایداری ژنوم[14] تا هومئوستاز چربی و گلوکز را تنظیم می کنند (میکان[15] و دیگران، ۲۰۰۷). نشان داده شده است که این آنزیم ها از تنظیم کننده های کلیدی بقای سلولی[16] و طول عمر ارگانیسم هستند (گورنت[17] و دیگران، ۲۰۰۵). همچنین چندین مطالعه اثبات کرده‌اند که تجمع ذرات اکسیژن واکنشی[18] (ROS) فعالیت سیرتوئین ها را تعدیل می کند (یانگ[19] و دیگران، ۲۰۰۸). به‌طور ویژه، SIRT1 می تواند بقا[20] و پاسخ استرس سلولی را از طریق تنظیم P۵۳ یا نگهبان ژنوم (وزیری[21] و دیگران، ۲۰۰۱)، پیام رسانی فاکتور هسته ای تقویت کننده زنجیره سبک عامل هسته ای کاپا بی[22] (NF-kB) (یونگ[23] و دیگران، ۲۰۰۴) و عامل نسخه برداری FOXO[24] (برونت[25] و دیگران، ۲۰۰۴) تنظیم کند. همچنین برخی مطالعات نشان داده اند که SIRT1 تنظیم گر کلیدی متابولیسم سلولی (کری جرس[26] و دیگران، ۲۰۰۸) در پاسخ به فشارهای بیرونی است (سایو[27] و دیگران، ۲۰۰۶). به علاوه، نشان داده شده است که در موارد انفارکتوس و کاردیومیوپاتی، SIRT1 از سیتوپلاسم به هسته کاردیومیوسیت ها جا به جا می شود و مرگ سلولی ناشی از ROS را از طریق تحریک سوپراکسید دسمیوتاز وابسته به منگنز (MnSOD) کاهش می دهد (تانو[28] و دیگران، ۲۰۱۰). محدودیت کالریک، SIRT1 هسته ای را از طریق سیگنالینگ نیتریک اکساید[29] (NO) افزایش می دهد و تحمل ایسکمی قلبی را بالا می برد (شینموراو[30] دیگران، ۲۰۰۸)؛ روندی که خود ممکن است با فعال سازی نیتریک اکساید سنتاز[31] (eNOS) بوسیله SIRT1 افزایش بیشتری پیدا کند (متاگاجازینگ[32] و دیگران، ۲۰۰۷). در همین رابطه تحقیقات نشان داده اند که مداخله هایی همچون ورزش منظم در افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی نقش موثر و مفیدی دارد و می‌تواند بوسیله فعالیت SIRT1 (راداک[33] و دیگران، ۲۰۰۸) تعدیل شود. بر اساس مطالعات، سوخت و ساز اسیدهای چرب به وسیله سیرتوئین‌ها به ویژه SIRT1 کنترل می‌شود، تغییراتی که در نهایت موجب کاهش التهاب‌های ناشی از سندرم متابولیک

1. Seki
2. Chang
3. Arterburn
4. Health quality ontario
5. Lavie
6. Alpert
7. Kenchaiah
8. Body mass index
9. Sirtuins
10. Lombard
11. Toiber
12. Zhong
13. DNA repair
14. Genome stability
15. Michan
16. Cell survival
17. Guarente
18. Reactive oxygen specie
19. Ying
20. Survival
21. Vaziri
22. Nuclaer factor kappa B
23. Yeung
24. Forkhead Fox O
25. Brunet
26. Kerry Jersey
27. Sauve
28. Tanoo
29. Nitric oxide
30. Shinmura
31. Nitric oxide synthase
32. Mattagajasingh
33. Radak

می گردند (واچهارانجانی[1] و دیگران، ۲۰۱۶). علاوه بر این ها، یکی از عوامل مهم در سوخت و ساز چربی ها، استیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند[2] (LCAD) می باشد که نقشی کلیدی در اختلال لیپیدوز[3] قلبی و کبدی دارد (لی[4] و دیگران، ۲۰۰۰). عامل LCAD یک فلاوو آنزیم میتوکندریایی مهم و درگیر در بتا اکسیداسیون اسید چرب زنجیره بلند[5] (LCFA) می باشد که در بافت هایی مانند کبد و قلب انسان به سختی قابل تشخیص است (ماهر[6] و دیگران، ۲۰۱۰). در مدل های جهش یافته نقص LCAD، اختلال عملکرد عضلانی با میوپاتی مشاهده شده است (کاکس[7] و دیگران، ۲۰۰۱).

تحقیقات نشان داده اند که سیرتوئین ها از طریق داستیلاسیون[8] و در نتیجه، فعال سازی LCAD ، اکسیداسیون اسید چرب را افزایش می دهند (هیرسچی[9] و دیگران، ۲۰۱۰). بنابراین شرایطی که سیرتوئین ها را فعال کنند (مانند فعالیت ورزشی)، از پتانسیل لازم برای درمان اختلالات متابولیکی مانند چاقی و آترواسکلروزیس برخوردارند. تحقیقات زیادی در ارتباط با تاثیر تمرینات ورزشی با پروتکل های متفاوت (به عنوان روشی غیردارویی) بر عوامل مرتبط با چاقی انجام گرفته است، به نحوی که اکثر آن ها کاهش وزن متعاقب فعالیت بدنی را عاملی اثر گذار در بهبود عوارض سندروم متابولیک می دانند (شیخ الاسلامی و دیگران، ۲۰۱۸). به عنوان مثال، تمرینات شنای ۲ هفته‌ای موجب کاهش سطوح تری آسیل گلیسرول و درصد بافت چربی و افزایش کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز –۱[10] (CPT1)، بتا هیدروکسیل کو آنزیم آ دهیدروژناز[11] (HAD) و استیل کوآ اکسیداز[12] گردیده است (موری فوجی[13] و دیگران، ۲۰۰۶)؛ همچنین تمرینات استقامتی بلندمدت موجب کاهش وزن، درصد چربی بدن، استیل کوآ کربوکسیلاز[14] و استیل کوآ سنتتاز- ۵، در موش صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو شده اند (هونگ[15] و دیگران، ۲۰۱۵). در مطالعه ای دیگر مشاهده شده که تمرین تناوبی شدید[16] (HIIT) موجب افزایش سطوح ژن گیرنده فعال کننده تکثیر کننده پراکسی‌زوم- آلفا[17] (PGC-1α) و SIRT1 در عضلات اسکلتی انسان می گردد (گارد[18] و دیگران، ۲۰۱۳). علاوه بر این، نشان داده شده است که HIIT موجب افزایش بیان SIRT1 در موش های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می گردد (حاجی قاسم و دیگران، ۲۰۱۸). در تحقیقی دیگر که به بررسی مقایسه اثر تمرین های تناوبی و تداومی بر سطوح SIRT3 بافت عضله نعلی موش های صحرایی چاق پرداخته شده است، افزایش بیشتر سطوح SIRT3 در گروه تمرین تناوبی نسبت به تمرین تداومی مشاهده گردیده است (فتحی و دیگران، ۲۰۱۵).

در کل، به نظر می رسد که پاسخ های فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی تمرین تناوبی نسبت به تمرین تداومی متفاوت است. بنابراین تعیین پروتکل تمرین ورزشی مطلوب که بتواند موجب تعدیل و بهبود متابولیسم و همچنین افزایش کالری مصرفی در افراد چاق گردد، از اهمیت ویژه ای برخوردار است. از این رو، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر ۸ هفته تمرین تداومی و تناوبی بر بیان SIRT1 و LCAD در بافت قلب موش‌های صحرایی چاق انجام شد.

روش تحقیق

در این تحقیق تجربی، ابتدا ۲۱ سر موش صحرایی نژاد اسپراگو- داولی[19] ۸ هفته‌ای در محدوده وزنی ۳۰ ±۱۵۰ گرم از مرکز تکثیر و خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت خریداری شدند. پس از انتقال به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی، حیوانات در شرایطی استاندارد با دمای محیطی ۲۲ تا ۲۷ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و نور کنترل شده (چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی) نگهداری شده و دوره سازش‌پذیری ۷ روزه را طی کردند. دسترسی حیوانات به آب و غذا در طول دوره آزاد بود. ابتدا برای چاق کردن موش‌ها از رژیم غذایی پرچرب استفاده شد. بدین منظور تمام موش‌ها به مدت ۸ هفته رژیم غذایی در دسترس پرچرب که شامل ۴۵ درصد انرژی کل از چربی مشتق از روغن حیوانی بود و ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم (تقریبا معادل ۴۷۶ کیلوکالری انرژی در هر ۱۰۰ گرم) از آن وجود داشت را دریافت کردند (هولمز[20] و دیگران ۲۰۱۵). این نکته قابل ذکر است که غذای

1. Vachharajani
2. Long chain Acyl Co A dehydrogenase
3. Lipidosis
4. Lea
5. Long-chain fatty acid
6. Maher
7. Cox
8. Deacetylation
9. Hirschey
10. Carnitine palmitoyltransferase
11. Beta hydroxyacyl Co A dehydrogenase
12. Acyl-CoA oxidase
13. Morifuji
14. Acetyl-Co A carboxylase
15. Hung
16. High-intensity interval tranning
17. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
18. Gurd
19. Sprague Dawley
20. Holmes

پرچرب توسط پلت ساری انستیتو سرم سازی رازی تهیه شد. پس از ۸ هفته، جهت اندازه‌گیری معیارهای چاقی از شاخص لی[1] (۱۹۲۹) استفاده گردید. طبق این معیار، موش‌های صحرایی بالای ۳۱۰ گرم موش چاق شناخته می شوند. سپس موش‌های صحرایی چاق به طور تصادفی بر اساس توان هوازی (حداکثر سرعت دویدن) به ۳ گروه ۷ تایی شامل (۱) گروه HIIT، (۲) گروه تمرین تداومی کم شدت، و (۳) گروه کنترل؛ تقسیم شدند.

پروتکل HIIT و تمرین تداومی کم شدت: جهت برآورد حداکثر سرعت دویدن، آزمون عملکرد ورزشی فزآینده با شیب صفر درجه اجرا شد. جهت انجام این آزمون و پس از آشناسازی موش‌ها با نوارگردان، ابتدا موش‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع به دویدن کردند و در ادامه، سرعت نوارگردان به ازای هر ۱ دقیقه، یک متر بر دقیقه افزایش یافت. این روند تا وقتی ادامه داشت که موش‌های صحرایی دیگر قادر به دویدن (واماندگی) نبودند (خلفی و دیگران، ۲۰۱۶). پس از بر آورد سرعت، گروه HIIT به مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن تمرین کردند. تمرینات HIIT از ۶ وهله تمرینی شدید در هر جلسه (همراه با ۶ وهله سبک یک دقیقه ای بین وهله های شدید) در هفته اول، به ۱۲ وهله تمرینی شدید در هر جلسه در هفته آخر رسید (توماس[2] و دیگران، ۲۰۰۷). گروه تمرین تداومی کم شدت نیز با مدت و تکرار مشابه، با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر دویدن به تمرین پرداختند. تمرینات تداومی کم شدت به گونه‌ای بود که مدت زمان تمرین در هفته اول از ۱۹ دقیقه شروع و در هفته آخر به ۴۷ دقیقه رسید. جزئیات هر دو پروتکل تمرینی در جدول ۱ خلاصه شده است. این نکته قابل ذکر است که در هر دو گروه تمرینات تداومی کم شدت و HIIT، هر ۵ موش صحرایی (روی نوارگردان ۵ کاناله) به طور همزمان با یک سرعت معین در هر جلسه می دویدند. در پایان دوره تحقیق

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرینات HIIT و تداومی کم شدت

HIITتمرینات			
زمان	**سرد کردن**	**تمرین اصلی**	**گرم کردن**
هفته اول	۵ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ سرعت بیشینه	۶ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۶ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	۵ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ حداکثر سرعت
هفته دوم		۶ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۶ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	
هفته سوم		۷ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۷ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	
هفته چهارم		۸ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۸ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	
هفته پنجم		۹ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۹ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	
هفته ششم		۱۰ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۱۰ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	
هفته هفتم		۱۱ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۱۱ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	
هفته هشتم		۱۲ تکرار با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت دویدن همراه با ۱۲ تکرار سبک یک دقیقه ای بین تکرارهای شدید	
تمرینات تداومی کم شدت			
زمان	**گرم کردن**	**تمرین اصلی**	**سرد کردن**
هفته اول تا هشتم	۵ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ حداکثر سرعت	۱۹ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن در هفته اول تا ۴۷ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن در هفته آخر	۵ دقیقه دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ حداکثر سرعت

1. Lee
2. Thomas
3. Ketamine
4. Xylazine

و پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها جهت اندازه‌گیری پارامترهای مورد مطالعه، تحت جراحی قرار گرفتند. موش‌های صحرایی با کتامین[3] ۱۰ درصد (با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین[4] ۲ درصد (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سپس بافت قلب آن ها توسط متخصصین استخراج و پس از قرار دادن در کرایوتیوب در نیتروژن مایع قرار داده شد و برای بررسی‌های بعدی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

نحوه بیان ژن و استخراج RNA: استخراج RNA بر اساس دستورالعمل کیت استخراج RNA ساخت شرکت یکتا تجهیز، با استفاده از محلول‌های کیت استخراج و پروتکل پیشنهادی شرکت سازنده انجام شد. سنتز cDNA طبق دستورالعمل موجود در کیت فرمنتاز (K1622) تهیه گردید و جهت انجام RT-PCR مورد استفاده قرار گرفت. بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از مخلوط PCR، RealQ 2x Master mix Green Dye (ساخت AMPLQON آلمان) طبق دستورالعمل کیت و به وسیله دستگاه Real-time PCR (Applied Biosystems® StepOne) صورت گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

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

ژن	(۳´- ۵´) رفت	(۳´- ۵´) برگشت	سایز محصول (bp)
B2m	CGTGCTTGCCATTCAGAAA	ATATACATCGGTCTCGGTGG	۲۴۴
LCAD	CCCGATTGCAAAAGCCTACG	ACTGACGATCTGTCTTGCGA	۱۷۴
SIRT 1	TCCTGTGGGATACCTGACTT	AAAGGAACCATGACACTGAATGA	۱۳۴

روش های آماری: برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو - ویلک[1] و جهت بررسی همگنی واریانس ها از آزمون لون[2] استفاده شد. با توجه به این که تفاوت معنی داری در سطوح پیش آزمون وزن موش های صحرایی وجود داشت، بررسی اثرات تمرین تداومی کم شدت و HIIT بر وزن، با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی[3] صورت گرفت. با این حال، به منظور بررسی تغییرات SIRT1 و LCAD در گروه های تحقیق، آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی بکار گرفته شدند. تمام محاسبات آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد و سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ منظور گردید.

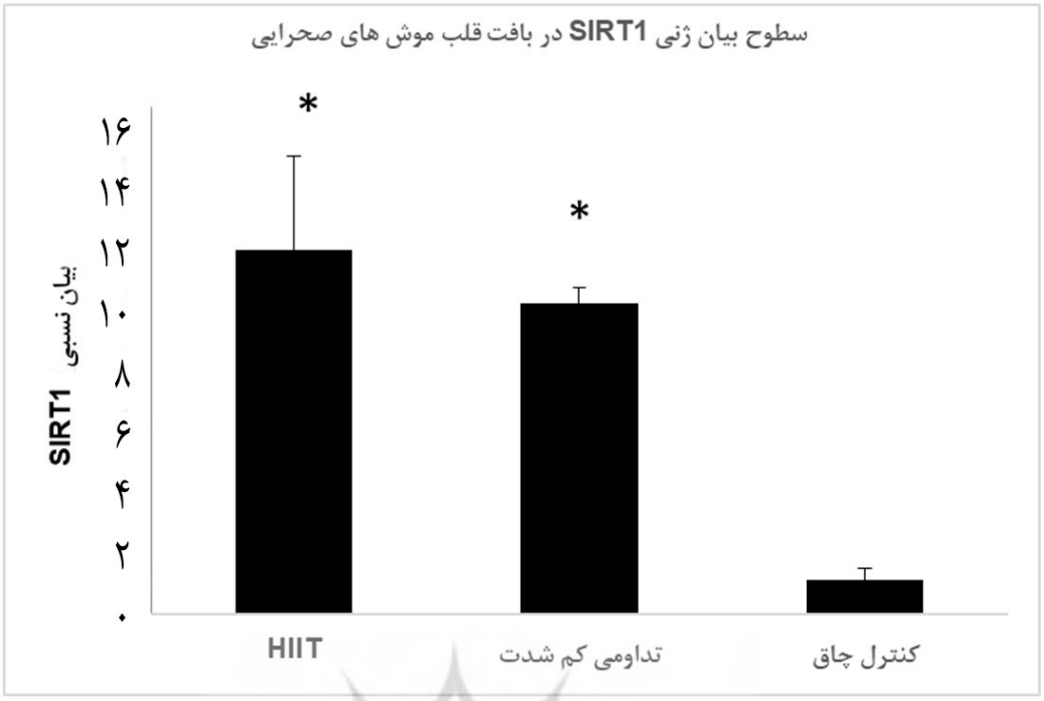
یافته ها

سطوح بیان ژنی SIRT1 و LCAD موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق در شکل های ۱ و ۲ و سطوح پیش آزمون و پس آزمون وزن موش‌های صحرایی، در شکل ۳ نشان داده شده است.

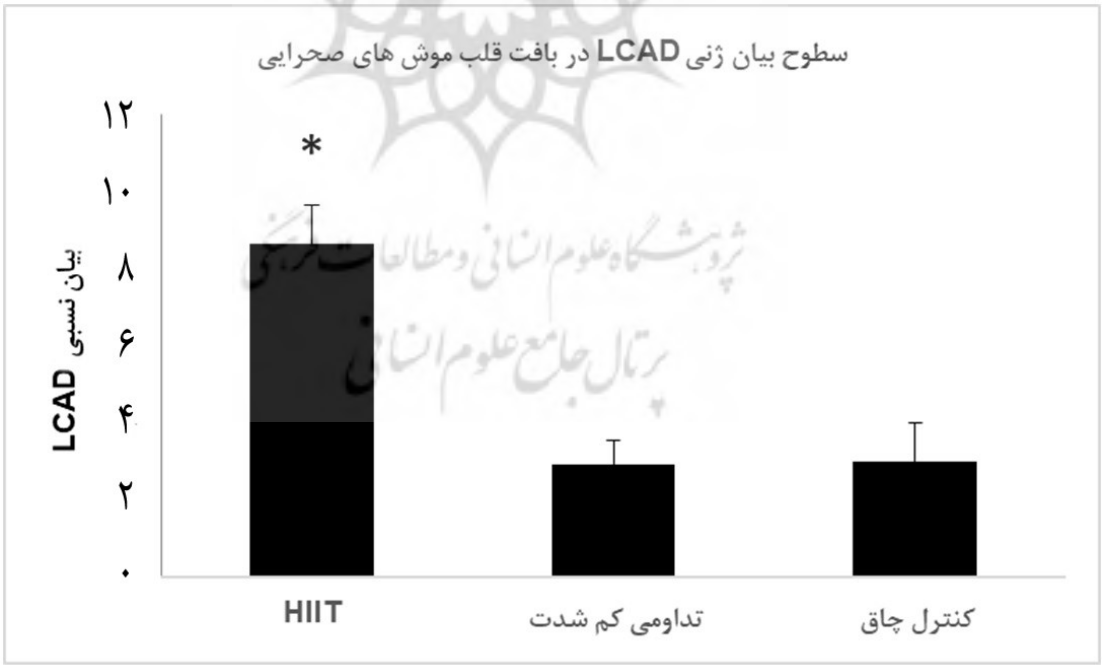
نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در بیان ژنی SIRT1 ($p=۰/۰۰۱$ و $F=۹۴/۵۷$) و LCAD ($p=۰/۰۰۱$ و $F=۷۲/۸۷$) در بافت قلب موش‌های صحرایی چاق در گروه‌های تجربی و کنترل وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که سطوح بیان ژن SIRT1 در گروه HIIT ($p=۰/۰۰۱$)، و تمرین تداومی کم شدت ($p=۰/۰۰۱$) به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل است؛ اما تفاوت معنی‌داری ($p=۰/۳۷$) در سطوح بیان ژن SIRT1 دو گروه تمرینی وجود نداشت (شکل ۱). از طرف دیگر، سطوح بیان ژن LCAD در گروه HIIT به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل ($p=۰/۰۰۱$) و تمرین تداومی کم شدت ($p=۰/۰۰۱$) بود؛ با این وجود، تفاوت معنی داری ($p=۰/۹۹$) در سطوح بیان ژن LCAD گروه های تمرین تداومی کم شدت و گروه کنترل مشاهده نگردید (شکل ۲).

نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد که در سطوح پس آزمون وزن موش های صحرایی گروه های تجربی و کنترل، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p=۰/۰۰۱$ و $F=۱۷/۸۷$). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که وزن موش های صحرایی در گروه HIIT در پس آزمون به طور معنی‌داری پایین تر از گروه‌های کنترل ($p=۰/۰۰۱$) و تمرین تداومی کم شدت ($p=۰/۰۰۱$) است؛ با این وجود، تفاوت معنی داری در وزن پس آزمون گروه‌های تمرین تداومی و کنترل ($p=۰/۲۳$) مشاهده نشد (شکل ۳).

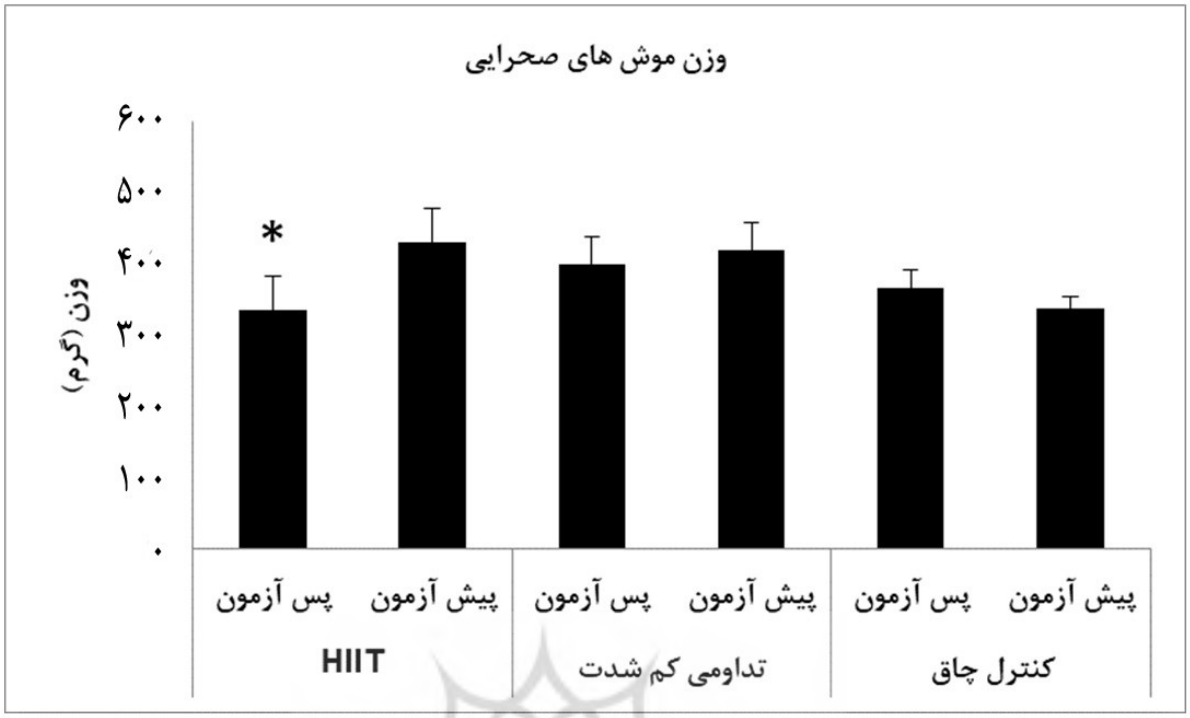
1. Shapiro– Wilk
2. Levene
3. Bonferroni



شکل ۱. مقایسه بیان ژن SIRT1 در بافت قلب موش‌های صحرایی گروه‌های شرکت کننده در تحقیق.
***نشانه افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل در سطح p=۰/۰۰۱.**



شکل ۲. مقایسه بیان ژنی LCAD در بافت قلب موش‌های صحرایی گروه‌های تحقیق.
***نشانه افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه‌های کنترل (p=۰/۰۰۱) و تمرین تداومی کم‌شدت (p=۰/۰۰۱).**



شکل ۳. مقایسه وزن موش های صحرایی شرکت کننده در مطالعه.

***نشانه کاهش معنی‌دار وزن در پس آزمون در مقایسه با گروه های کنترل (p=۰/۰۰۱) و تمرین تداومی کم‌شدت (p=۰/۰۰۱).**

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۸ هفته تداومی کم‌شدت و HIIT، اثر افزایشی بر بیان ژنی SIRT1 در بافت قلب موش‌های صحرایی چاق دارد. همچنین HIIT نسبت به تمرین تداومی کم‌شدت، اثر غیر معنی دار بیشتری بر افزایش بیان ژنی SIRT1 در بافت قلب موش‌های صحرایی چاق داشت. به علاوه، نتایج مطالعه حاضر حاکی از کاهش وزن در نتیجه تمرینات تداومی کم‌شدت و HIIT است. این نتایج با نتایج برخی مطالعات همسو می باشد. به عنوان مثال، مشاهده شده است که ۱۰ هفته HIIT (۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب) اثر معنی‌داری بر SIRT1 زنان دارای اضافه وزن دارد (قاسمی و دیگران، ۲۰۱۶)؛ در مطالعه ای دیگر، محققین نشان داده اند که کاهش وزن با استفاده از رژیم غذایی، اثر معنی‌داری بر افزایش بیان SIRT1 در بافت چربی مردان چاق دارد (راپو[1] و دیگران، ۲۰۱۶). همچنین ۱۲ هفته تمرین شنای استقامتی اثر معنی‌داری بر افزایش بیان SIRT1، PGC-1α و FOXO3a در بافت عضله موش‌های صحرایی سه ماهه، ۱۲ ماهه و ۱۸ ماهه داشته (هوآنگ[2] و دیگران، ۲۰۱۶) و ۹ هفته تمرین اختیاری با چرخ دوار با افزایش معنی‌دار SIRT1 در موش‌های صحرایی همراه بوده است (منزیس[3] و دیگران، ۲۰۰۹). این نتایج نشان از آن دارد که بیان پروتئین SIRT1 پس از تمرین ورزشی در عضله اسکلتی افزایش می یابد و در نتیجه، باعث بهبود وضعیت سلول می شود.

فعالیت آنزیمی سیرتوئین ها نیازمند NAD^+ به عنوان یک کوفاکتور می باشد و بنابراین در شرایط استرس انرژیتیکی مانند محدودیت کالریک (CR)، گرسنگی و فعالیت ورزشی؛ سیرتوئین‌ها به طور معنی داری افزایش می یابند (کینکید[4] و دیگران، ۲۰۱۳). این موضوع در تحقیقات دیگر نیز مشاهده شده است و افزایش NAD^+ به طور بالقوه باعث افزایش فعالیت سیرتوئین ها می شود (چن[5] و دیگران، ۲۰۰۸) و بنابراین از دلایل اصلی افزایش میزان SIRT1 در نتیجه تمرین تناوبی و تداومی در تحقیق حاضر نیز احتمالا همین استرس انرژیتیکی و سازگاری های ناشی از افزایش چگالی میتوکندریایی و در نتیجه، افزایش محتوای $NAD^+/NADH$

1. Rappou
2. Huang
3. Menzies
4. Kincaid
5. Chen

می باشد. در شرایط استراحتی، محتوای کل NAD^+ و NADH عضله اسکلتی به ترتیب حدود ۱/۵ تا ۱/۹ و ۰/۰۸ تا ۰/۲۰ میلی مول در هر کیلوگرم وزن خشک عضله تخمین زده شده است (سالین[1] و دیگران، ۱۹۹۰) و نسبت بیشتر NAD^+/NADH سیتوزولی نسبت به میتوکندریایی در عضله اسکلتی استراحتی، گزارش شده است. هم چنین برآورد شده که در کل بیش از ۹۵ درصد NADH سلولی، در میتوکندری ها می باشد (وایت[2] و دیگران، ۲۰۱۲؛ پوتمن[3] و دیگران، ۱۹۹۸). در شرایط استرس انرژیتیک مانند محدودیت کالریکی و یا فعالیت ورزشی، جهت حفظ شارژ انرژی سلولی و نسبت ATP مصرفی با ATP تولیدی، مقدار خیلی بیشتری از NADH (حاصل از چرخه کربس و اکسیداسیون چربی ها) اکسیده شده و در نتیجه، محتوای NAD^+ افزایش می یابد. بنابراین فعالیت SIRT1 که وابسته به NAD^+ می‌باشد، نیز افزایش می یابد. در شرایط طولانی مدت نظیر تمرینات ورزشی، سازگاری عمده متابولیک که در عضله اسکلتی ایجاد می شود، افزایش چگالی (حجم و تعداد) میتوکندریایی است و بنابراین، محتوای NAD^+ و NADH و حساسیت میتوکندریایی افزایش و در نتیجه، محتوای کل SIRT1 میتوکندریایی و همچنین پاسخ آن به تغییرات NAD^+/NADH افزایش می یابد؛ تغییراتی که در تحقیق حاضر نیز دیده شد و در هر دو گروه تمرینی، شاهد افزایش محتوای SIRT1 بافت عضلانی بودیم.

از سوی دیگر، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فقط ۸ هفته HIIT اثر معنی‌دار افزایشی بر بیان ژنی LCAD بافت قلبی موش‌های چاق دارد، درحالی که تمرین تداومی کم شدت اثر معنی‌داری بر بیان ژنی LCAD بافت قلبی موش‌های چاق نداشت. سیرتوئین ها (به ویژه SIRT-3) از طریق دی استیلاسیون و در نتیجه فعال سازی LCAD، اکسیداسیون اسید چرب را افزایش می دهند (هیرسچی و دیگران، ۲۰۱۰). بنابراین شرایطی که سیرتوئین ها را فعال کند، پتانسیلی برای درمان اختلالات متابولیکی مانند چاقی و آترواسکلروزیس محسوب می شود. در تحقیق حاضر نیز در گروه HIIT، SIRT1 افزایش قابل ملاحظه ای داشت و با توجه به ارتباط این شاخص با LCAD ، افزایش آنزیم LCAD نیز قابل انتظار بود. با این وجود، این آنزیم در گروه تمرین تداومی تغییر معنی‌داری نداشت. انرژی مورد نیاز بدن برای اعمال مختلف، مستلزم وجود ATP است و بدن برای تولید انرژی پیوسته، از مواد مغذی (کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌ها) استفاده می‌کند. از این بین، چربی‌ها به صورت تری‌گلیسرید در بافت چربی و عضلات اسکلتی ذخیره می‌شوند و در موقع نیاز عضلات، طی فرآیندی که بتا- اکسیداسیون[4] نامیده می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرند (لورد[5] و دیگران، ۲۰۰۹)؛ از این رو بتا - اکسیداسیون نقشی کلیدی در تنظیم و هموستاز بدن ایفا می کند. گزارش ها گواه آن هستند که نقص در متابولیسم چربی‌ها از طریق بررسی میزان و عملکرد استیل کوآ دهیدروژنازها[6] و آنزیم‌های شرکت‌کننده در متابولیسم اسیدهای چرب، قابل تشخیص است. از این جهت، LCAD به عنوان آنزیمی که نقش عمده‌ای در بتا - اکسیداسیون و در نتیجه متابولیسم چربی دارد، می‌تواند نشانگر مناسبی جهت تشخیص نقص متابولیک باشد. محققین به این نکته اشاره کرده‌اند که نقص در آنزیم LCAD در نمونه‌های حیوانی، معادل نقص در آنزیم VLCAD در نمونه‌های انسانی است. همچنین نشان داده شده است که کمبود LCAD در نمونه‌های حیوانی با مرگ ناگهانی، سوءتغذیه، هیپوگلیسمی- هیپوکتوتیک[7] (افزایش کتون‌ها متعاقب نقص در سوخت چربی‌ها)، افزایش حجم چربی ذخیره در بافت کبد و قلب ارتباط مستقیم دارد (لورد و دیگران، ۲۰۰۹). بر اساس شواهد، اگرچه به نظر می‌رسد میزان مصرف کالری حین انجام فعالیت‌های بدنی و شدت فعالیت ورزشی با سیستم تولید انرژی رابطه دارد؛ HIIT می‌تواند با ایجاد سازگاری‌های بلندمدت، موجب مصرف کالری بیشتر حین ورزش و افزایش آزادسازی یون کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی و تنظیم مثبت واسطه‌های استیل کوآ دهیدروژنازها گردند (ریگز[8] و دیگران، ۲۰۱۰).

افزایش LCAD و کاهش وزن پس از HIIT در مقایسه با کاهش غیرمعنی‌دار LCAD و عدم تغییر وزن متعاقب تمرینات تداومی کم شدت در تحقیق حاضر، احتمالا نشان‌دهنده تاثیر شدت تمرین بر

1. Sahlin
2. White
3. Putman
4. Beta oxidation
5. Lord
6. Acyl Co A dehydrogenase
7. Hypoketotic-Hypoglycemia
8. Riggs

بهبود متابولیسم چربی در موش‌های صحرایی می باشد. در رابطه با تاثیر تمرین و بررسی نقش استیل کوآ دهیدروژنازها مطالعاتی انجام شده است، همسو با مطالعه حاضر، لورد و دیگران (۲۰۰۹) عنوان نموده اند که ۲۴ ساعت پس از یک جلسه فعالیت ورزشی فزآینده با سرعت ۳۱ متر بر دقیقه همراه با شیب افزایشی، تغییر معنی‌دار LCAD در موش‌های کوچک دارای نقص بیان LCAD در مقایسه با گروه کنترل دارای نقص بیان LCAD، وجود دارد. ریگز و دیگران (۲۰۱۰) نیز به این نتیجه رسیده اند که ۸ هفته HIIT با تکرار ۳ جلسه در هفته، اثر معنی‌داری بر افزایش فعالیت VLCAD[1] در بافت قلب موش‌های صحرایی دارای کمبود VLCAD دارد. با این وجود، تعدادی از موش‌های دارای کمبود VLCAD دچار مرگ ناگهانی شدند. مطالعات در ارتباط با تاثیر شدت‌های مختلف فعالیت ورزشی بر LCAD در نمونه‌های انسانی و حیوانی محدود است، از این رو مطالعه‌ای یافت نشد که به بررسی تاثیر شدت‌های مختلف ورزشی بر این متغیر پرداخته باشد. این در حالی است که مطالعات پیشین نشان داده اند تمرینات شنای دو هفته‌ای موجب کاهش سطوح تری آسیل گلیسرول و درصد بافت چربی و افزایش CPT1، HAD و استیل کوآ اکسیداز می گردد (موری فوجی و دیگران، ۲۰۰۶). همچنین تمرین استقامتی بلندمدت موجب کاهش وزن، کاهش درصد چربی بدن، استیل کوآ کربوکسیلاز، استیل کوآ سنتتاز- ۵، CPT1، HAD، و MCAD در موش صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو گردیده است (هونگ و دیگران، ۲۰۱۵). عدم کنترل مقدار کالری دریافتی و کالری مصرفی از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر به شمار می‌آیند؛ بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی و در مطالعه ای مشابه با پروتکل حاضر، رابطه بین کالری مصرفی و این متغیر بررسی گردد. به نظر می‌رسد در نظر گرفتن نشانگرهای زیستی و متابولیکی بیشتری از جمله سیترات سنتتاز[2] و کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز-۱ نیز دارای اهمیت ویژه‌ای در متابولیسم چربی‌ها هستند که در تحقیق حاضر اندازه‌گیری نشده اند. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی به بررسی این متغیرها متعاقب تمرینات ورزشی تداومی طولانی مدت در موش‌های صحرایی چاق پرداخته شود.

نتیجه‌گیری: با توجه به افزایش بیان SIRT1 در نتیجه هر دوی تمرینات تداومی کم‌شدت و تناوبی شدید و ارتباط SIRT1 با آنزیم LCAD (آنزیمی کلیدی در اکسیداسیون چربی ها)، استفاده از تمرینات ورزشی، به ویژه HIIT می تواند بر بهبود روندها و سازگاری های متابولیک اثرگذار باشد. از این رو پیشنهاد می شود جهت جهت کسب سریعتر سازگاری های متابولیک، از فعالیت های ورزشی تداومی کم‌شدت و تناوبی شدید استفاده شود.

قدردانی و تشکر

با توجه به این‌که مقاله حاضر مستخرج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد لارستان می باشد، بدین‌وسیله از معاونت پژوهش و فناوری این واحد دانشگاهی تشکر و قدردانی می‌گردد.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

منابع

Alpert, M. A. (2001). Obesity cardiomyopathy.pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *The American Journal of Medical Science, 321***(4), 225-236.**

Arterburn, D., DeLaet, D., & Schauer, D. (2008). Obesity in adults. *BMJ Clinical Evidence, 18***, 0604.**

Bonzo, J.A., Brocker, C., Jiang, C., Wang, R.H., Deng, C.X., Gonzalez, F.J. (2014). Hepatic sirtuin 1 is dispensable for fibrate-induced peroxisome proliferator-activated receptor-α function in vivo. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 306***(7), 824-837.**

1. Very long chain acyl CoA dehydrogenase
2. Citrate synthase

Brunet, A., Sweeney, L. B., Sturgill, J. F., Chua, K. F., Greer, P. L., Lin, Y., ... & Hu, L. S. (2004). Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science, 303***(5666), 2011-2015.**

Chang, S. H., Stoll, C. R., & Colditz, G. A. (2011). Cost-effectiveness of bariatric surgery: should it be universally available?. *Maturitas, 69***(3), 230-238.**

Chen, D., Bruno, J., Easlon, E., Lin, S. J., Cheng, H. L., Alt, F. W., & Guarente, L. (2008). Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes & Development, 22***(13), 1753-1757.**

Cox, K. B., Hamm, D. A., Millington, D. S., Matern, D., Vockley, J., Rinaldo, P., ... & Wood, P. A. (2001). Gestational, pathologic and biochemical differences between very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and long-chain acyl -CoA dehydrogenase deficiency in the mouse. *Human Molecular Genetics, 10***(19), 2069-2077.**

Crujeiras, A. B., Parra, D., Goyenechea, E., & Martínez, J. A. (2008). Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction. *European Journal of Clinical Investigation, 38***(9), 672-678.**

Fathi, I., Noorshahi, M., Haghparast, A., & Fallahhoseini, H. (2015). Effect of eight-week aerobic continuous and high intensity interval training on levels of SIRT3 in skeletal muscle tissue of Wistar rats. *Physiology of Sport and Physical Activity, 8***(2), 1277-1289. [Persian]**

Ghasemi, E., Afzalpour, M. E., & Zarban, A. (2016). The effects of 10 weeks of high-intensity interval training and green tea supplementation on serum levels of sirtuin 1 and catalase in overweight women. *Sport Physiology*, *8***(32), 169-184. [Persian]**

Guarente, L., & Picard, F. (2005). Calorie restriction—the SIR2 connection. *Cell, 120***(4), 473-482.**

Gurd, B. J., Perry, C. G., Heigenhauser, G. J., Spriet, L. L., & Bonen, A. (2010). High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 35***(3), 350-357.**

Hajighasem, A., Farzanegi, P., Mazaheri, Z., Naghizadeh, M., & Salehi, G. (2018). Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver. *PeerJ- The Journal of Life & Environmental Sciences, 6,* **e5522.**

Hirschey, M. D., Shimazu, T., Goetzman, E., Jing, E., Schwer, B., Lombard, D. B., ... & Stevens, R. D. (2010). SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation. *Nature, 464***(7285), 121-125.**

Holmes, A., Coppey, L. J., Davidson, E. P., & Yorek, M. A. (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, 2015***, 1-8.**

Huang, C. C., Wang, T., Tung, Y. T., & Lin, W. T. (2016). Effect of exercise training on skeletal muscle SIRT1 and PGC-1α expression levels in rats of different age. *International Journal of Medical Sciences, 13***(4), 260-270.**

Hung, Y. H., Linden, M. A., Gordon, A., Scott Rector, R., & Buhman, K. K. (2015). Endurance exercise training programs intestinal lipid metabolism in a rat model of obesity and type 2 diabetes. *Physiological Reports, 3***(1), e12232.**

Kenchaiah, S., Sesso, H. D., & Gaziano, J. M. (2009). Body-mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation, 119***(1), 44-52.**

Khalafi, M., Shabkhiz, F., Azali Alamdari, K., & Bakhtiyari, A. (2016). Irisin response to two types of exercise training in type 2 diabetic male rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences, 19***(6), 37-45. [Persian]**

Kincaid, B., & Bossy-Wetzel, E. (2013). Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience, 5***, 48.**

Lavie, C. J., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2009). Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology, 53***(21), 1925-1932.**

Le, W., Abbas, A. S., Sprecher, H., Vockley, J., & Schulz, H. (2000). Long-chain acyl-CoA dehydrogenase is a key enzyme in the mitochondrial β-oxidation of unsaturated fatty acids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 1485***(2-3), 121-128.**

Lee, M. O. (1929). Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *American Journal of Physiology-Legacy Content, 89***(1), 24-33.**

Lombard, D. B., Tishkoff, D. X., & Bao, J. (2011). Mitochondrial sirtuins in the regulation of mitochondrial activity and metabolic adaptation. *In Histone Deacetylases: the Biology and Clinical Implication***. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 163-188.**

Lord, E. M. (2009). Department of cardiac function in Icad deficient mice after a single bout of endurance exercise. *Inquiry: The University of Arkansas Undergraduate Research Journal, 10***(1), 12.**

Maher, A. C., Mohsen, A. W., Vockley, J., & Tarnopolsky, M. A. (2010). Low expression of long-chain acyl-CoA dehydrogenase in human skeletal muscle. *Molecular Genetics and Metabolism, 100***(2), 163-167.**

Mattagajasingh, I., Kim, C. S., Naqvi, A., Yamamori, T., Hoffman, T. A., Jung, S. B., ... & Irani, K. (2007). SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 104***(37), 14855-14860.**

Menzies, K. J., Singh, K., Saleem, A., & Hood, D. A. (2013). Sirtuin 1-mediated effects of exercise and resveratrol on mitochondrial biogenesis. *Journal of Biological Chemistry, 288***(10), 6968-6979.**

Michan, S., & Sinclair, D. (2007). Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochemical Journal, 404* **(1), 1-13.**

Morifuji, M., Sanbongi, C., & Sugiura, K. (2006). Dietary soya protein intake and exercise training have an additive effect on skeletal muscle fatty acid oxidation enzyme activities and mRNA levels in rats. *British Journal of Nutrition, 96* **(3), 469-475.**

Putman, C. T., Jones, N. L., Hultman, E., Hollidge-Horvat, M. G., Bonen, A., McConachie, D. R., & Heigenhauser, G. J. F. (1998). Effects of short-term submaximal training in humans on muscle metabolism in exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 275***(1), E132-E139.**

Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology and Medicine, 44***(2), 153-159.**

Rappou, E., Jukarainen, S., Rinnankoski-Tuikka, R., Kaye, S., Heinonen, S., Hakkarainen, A., ... & Virtanen, K. A. (2016). Weight loss is associated with increased NAD+/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 101***(3), 1263-1273.**

Rezaei, Z., Kohan, L., & Yavarian, M. (2017). Role of SIRT-1 rs7895833 polymorphism in susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, 24***(11), 861-867. [Persian]**

Riggs, C. E., Michaelides, M. A., Parpa, K. M., & Smith-Blair, N. J. (2010). The effects of aerobic interval training on the left ventricular morphology and function of VLCAD-deficient mice. *European Journal of Applied Physiology, 110***(5), 915-923.**

Sahlin, K., Katz, A., & Broberg, S. (1990). Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise. *American Journal of Physiology-Cell Physiology, 259***(5), C834-C841.**

Sauve, A. A., Wolberger, C., Schramm, V. L., & Boeke, J. D. (2006). The biochemistry of sirtuins. *Annual Review of Biochemistry, 75***, 435-65.**

Secretariat, M. A. (2009). Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series, 9***(22), 1-23.**

Seki, Y., & Kasama, K. (2010). Current status of laparoscopic bariatric surgery. *Surgical Technology International, 20***, 139-144.**

Sheikholeslami-vatani, D., & Ebrahimi A. (2018). The effect of moderate-intensity continuous training Vs. high-intensity interval training on visceral and subcutaneous fats in obese women. *Journal of Rafsanjan University of Medical Science, 16* **(11), 999-1012. [Persian]**

Shinmura, K., Tamaki, K., & Bolli, R. (2008). Impact of 6-mo caloric restriction on myocardial ischemic tolerance: possible involvement of nitric oxide-dependent increase in nuclear Sirt1. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 295***(6), H2348-H2355.**

Tanno, M., Kuno, A., Yano, T., Miura, T., Hisahara, S., Ishikawa, S., ... & Horio, Y. (2010). Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *Journal of Biological Chemistry, 285***(11), 8375-8382.**

Thomas, C., Bishop, D., Moore-Morris, T., & Mercier, J. (2007). Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 293***(4), E916-E922.**

Toiber, D., Sebastian, C., & Mostoslavsky, R. (2011). Characterization of nuclear sirtuins: molecular mechanisms and physiological relevance. *In Histone Deacetylases: the Biology and Clinical Implication* **(pp. 189-224). Springer, Berlin, Heidelberg.**

Vachharajani, V. T., Liu, T., Wang, X., Hoth, J. J., Yoza, B. K., & McCall, C. E. (2016). Sirtuins link inflammation and metabolism. *Journal of Immunology Research, 2016***, 8167273**.

Vaziri, H., Dessain, S. K., Eaton, E. N., Imai, S. I., Frye, R. A., Pandita, T. K., ... & Weinberg, R. A. (2001). hSIR2SIRT1 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell, 107***(2), 149-159.**

White, A. T., & Schenk, S. (2012). NAD+/NADH and skeletal muscle mitochondrial adaptations to exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 303***(3), E308-E321.**

Yeung, F., Hoberg, J. E., Ramsey, C. S., Keller, M. D., Jones, D. R., Frye, R. A., & Mayo, M. W. (2004). Modulation of NF-KB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *The EMBO Journal, 23***(12), 2369-2380.**

Ying, W. (2008). NAD+/NADH and NADP+/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxidants & Redox Signaling, 10***(2), 179-206.**

Zhong, L., & Mostoslavsky, R. (2011). Fine tuning our cellular factories: sirtuins in mitochondrial biology. *Cell Metabolism, 13***(6), 621-626.**

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی