The effect 8 weeks resistance training on PTP1B expression in Gastrocnemius muscle, insulin resistance and fasting glucose in type 2 diabetic rats

Amin Boroumand[1], Babisan Askari [2*], Saqqa Farajtabar Behrestaq[2], Amir Taghipour[2]

[1] Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

[2] Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

Received: 25 December 2022; Accepted: 23 February 2023

Abstract

Background and Purpose: This experimental study aimed to determine the effect of 8 weeks resistance training on PTP1B expression in gastrocnemius muscle, glucose and insulin resistance in Wistar male's rats with type 2 diabetes.

Material and Methods: The population consisted of all rats, among which 14 were purchased 10-weeks old rats with a 220 ± 20 g weighing. Then, type 2 diabetes induced by 8 weeks high-fat diet + STZ and divided randomly into resistance training and control groups. Then, the resistance rats participated in 8 weeks resistance training for 5 sessions per week. Fasting glucose, serum insulin and PTP1B expression in gastrocnemius muscle of both groups were measured at 48 hours after last exercise and compared between 2 groups by independent T test.

Results: The resistance training improved fasting glucose compared with control subjects. Insulin resistance was significantly increased and PTP1B expression in gastrocnemius muscle significantly decreased in resistance group when compared with control subjects.

Conclusion: Based on these data, decreased glucose concentration in exercise group can be attributed to decrease PTP1B expression in gastrocnemius muscle in response to resistance training.

Keywords: Resistance Training, Gastrocnemius Muscle, Type 2 Diabetes, PTP1B Expression.

20.1001.1.27834603.1402.3.1.1.6

Corresponding author: Babisan Askari, Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.
E-mail: babisan.askari@gmail.com
Mobile: 09111564238

تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر بیان PTP1B در عضله دوقلو و مقاومت انسولین و گلوکز ناشتا در رت های دیابتی نوع ۲

امین برومند[۱]، بابی‌سان عسکری[۲]*، سقا فرج‌تبار بهرستاق[۲]، امیر تقی پور[۲]

[۱] گروه تربیت بدنی وعلوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

[۲] استادیار گروه تربیت بدنی وعلوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۰۴؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: مطالعه تجربی حاضر با هدف تعیین اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر بیان PTP1B در عضله دوقلو و همچنین سطوح گلوکز و مقاومت انسولین در رت های دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

مواد و روش ها: جامعه آماری را کلیه رت های نر ویستار تشکیل داده‌اند که از بین آنها ۱۴ سر رت ۱۰ هفته ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم خریداری شدند. در ادامه رت های مورد مطالعه تحت اثر ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب و تزریق STZ دیابتی نوع ۲ شدند و به شیوه تصادفی در دو گروه مقاومتی و کنترل قرار گرفتند. سپس گروه مقاومتی در یک دوره تمرینات مقاومتی به مدت ۸ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته شرکت کردند. نهایتا ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، سطوح ناشتایی گلوکز و انسولین و بیان PTP1B در عضله دوقلو هر دو گروه اندازه گیری و توسط آزمون تی مستقل با یکدیگر مقایسه شدند.

نتایج: تمرینات مقاومتی به بهبود سطوح گلوکز ناشتا در مقایسه با گروه کنترل منجر شد. مقاومت انسولین به میزان معنی داری کاهش یافت و بیان PTP1B در عضله دوقلو در گروه مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل به میزان معنی داری کاهش یافت.

نتیجه گیری: بر پایه این یافته ها، کاهش گلوکز در گروه مقاومتی را می توان به کاهش بیان PTP1B در عضله دوقلو در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد.

کلید واژه ها: تمرین مقاومتی، بافت عضلانی، دیابت نوع ۲، بیان PTP1B.

20.1001.1.27834603.1402.3.1.1.6

نویسنده مسئول: بابی‌سان عسکری، استادیار گروه تربیت بدنی وعلوم ورزشی ، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

آدرس پستی: قائمشهر، بعد از پل تلار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر.

آدرس ایمیل: babisan.askari@gmail.com

شماره تماس: ۰۹۱۱۱۵۶۴۲۳۸

مقدمه

با وجود تلاش های گسترده ای که در جهت شناسایی علت مقاومت به انسولین صورت گرفته، مکانیسم ملکولی آن هنوز به طور کامل و دقیق شناسایی نشده است.عواملی نظیر آنتاگونیست های انسولین، تولید انسولین غیر طبیعی از سلول بتای پانکراس، فاکتور ها مانند FFA و TNF-α (از طریق مسیر سیگنالینگ) و نقص رسپتور و سوبسترای رسپتور انسولین در ایجاد مقاومت به انسولین دخیل می باشند ولی در سطح ملکولی مقاومت به انسولین بیشتر از طریق نقص در مسیر انتقال پیام انسولین رخ می دهد که ناشی از موتاسیون ها و تغییرات پس از ترجمه ژنهای دخیل می باشد(۱) .

یکی از مهمترین عوامل ایجاد مقاومت به انسولین، نقص عملکردی انسولین در مسیر بعد از اتصال به رسپتور و در واقع نقص عملکردی فاکتورهای ملکولی داخل سلول می باشد که مسیر های پیغام رسانی در جهت فعالیت های طبیعی متابولیکی انسولین را دچار اختلال می کند. در این راستا یکی از مهمترین فاکتورها کینازها و پروتئین فسفاتازها می باشند .یکی از مهمترین فسفاتازهایی که در سلول های هدف انسولینی وجود دارد پروتئین فسفاتاز 1 b ۱(PTP1B) می باشد(۲). از زمان شناسایی، این پروتئین به عنوان اصلی ترین فسفاتاز تنظیم کننده مسیر انتقال پیام انسولین می‌باشد. ژن این پروتئین در محل کروموزوم ۲،۱۳ و ۲۰q ۱۳، ۱ در نزدیکی مارکر های دیابت و چاقی قرار دارد و مطالعات انجام شده ، افزایش بیان این ژن در سلول های بافت چربی و بافت ماهیچه ای افراد چاق و مقاوم به انسولین را نشان می دهد(۳،۴).

در مطالعه ای که بر روی موش های فاقد ژن PTP1B انجام شده ، مقاومت به افزایش وزن در مقابل رژیم پر چربی و همچنین حساسیت به انسولین مشاهده شد در حالی که در موش های با ژنوتیپ طبیعی افزایش وزن و مقاومت به انسولین را نشان دادند(۵). از زمان شناسایی PTP1B و نقش آن به عنوان تنظیم کننده منفی مسیر سیگنالینگ انسولین، اهمیت تغییرات در پاتوژنسیته مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ ، مورد توجه ویژه ای قرار گرفت. یافته ها همچنین از ارتباط قوی بین واریانت های PTP1B با خطر دیابت نوع ۲ حکایت دارد(۶،۷).

در بین واریانت های PTP1B ، پلی مورفیسم (3′UTR(1984insG ، افزایش بیان ژن TPT1B را در پی داشته است، همچنین افراد دارای این پلی مورفیسم تغییر افزایشی در مقادیر بعضی از فاکتور های مرتبط با سندرم مقاومت به انسولین ، چاقی و همچنین سطح بیشتر mRNA را نشان می دادند(۸،۹).

با توجه به نقش PTP1B و واریانت های آن برشیوع دیابت نوع ۲ که توسط مطالعاتی روی جمعیت های ایرانی نیز گزارش شده است. پاسخ به این سوال که آیا تغییر در بیان این ژن به واسطه مداخلات بیرونی با تغییر در مقاومت به انسولین و سطح انسولین و گلوگز خون ، که از تعیین کننده های اصلی دیابت نوع ۲ هستند همراه است دارای اهمیت ویژه ای می باشد. در این ضمینه تعداد محدودی از مطالعات اثر تمرینات ورزشی شدید در کوتاه مدت را بر بیان ژن PTP1B بررسی نموده اند(۱۳-۱۰) اما تا کنون مطالعه ای که به صورت گسترده نقش انواع تمرینات ورزشی را در بلند مدت بر بیان ژن PTP1B در بافت عضلانی و همچنین ارتباط آن با تغییرات در مقاومت به انسولین و سطح گلوکز و انسولین خون در جمعیت های دیابتی نوع ۲ را دنبال نماید یافت نشده است. در این زمینه، اما سوری و همکاران(۲۰۱۷) اشاره نموده اند که ۱۲ هفته تمرین هوازی به تعداد ۵ جلسه در هفته به کاهش بیان PTP1B در عضله اسکلتی رت های دیابتی نوع ۲ غیر چاق منجر می شود(۱۴). با توجه به محدودیت مطالعات در خصوص اندازه گیری همزمان مقاومت انسولین و بیان PTP1B در پاسخ به تمرینات ورزشی در رت های چاق دیابتی، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات مقاومتی بر بیان PTP1B در عضله دوقلو، مقاومت انسولین و گلوکز در رت های دیابتی نوع ۲ چاق انجام می گردد.

1. Protein Tyrosine Phosphatase-1b

روش پژوهش

در مطالعه تجربی حاضر، جامعه آماری را رت‌های نر ویستار حیوان خانه نر انستیتو پاستور ایران تشکیل داده‌اند که از بین آنها ۱۴ سر رت ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم خریداری شدند. رت‌های مورد مطالعه همگی از ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابهی برخوردار بودند و بواسطه مصرف ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب چاق شده و در ادامه، پس از القای دیابت نوع۲ به شیوه تصادفی به ۲ گروه تمرین مقاومتی و کنترل تقسیم شدند. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح)، دما (۳±۲۲ سانتی‌گراد)، و رطوبت (میانگین ۳۰٪) نگهداری شدند. در سرتاسر دوره تحقیق، رت‌ها توسط یک نفر جابجا می‌گردید. همه‌ی رت‌ها به مدت ۲ هفته با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند. در تحقیق حاضر، تمام اعمال انجام شده حیوانات مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی موردتایید پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی با کداخلاق IR.SSRI.REC.1399.813 صورت گرفت.

شیوه القاء دیابت نوع ۲

برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پرچرب برای مدت ۸ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد رت‌های صحرایی که از شرکت خوراک پارس دام خریداری گردید ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد(۱۵،۱۶). یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد(۱۷).

پروتکل تمرینی: (گروه مقاومتی)

این گروه عبارتند از ۷ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای که از طریق رژیم غذایی پرچرب و STZ دیابتی شده و در یک دوره تمرینات مقاومتی به مدت ۸ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۴ ست با ۵ تکرار در هر ست ، شرکت نمودند. فواصل استراحتی بین ست ها ۲ دقیقه و فواصل استراحتی بین تکرارها در هر ست ۳۰ ثانیه بود.تمرینات مقاومتی در هر جلسه در قالب ۴ ست و ۵ تکرار در هر ست در قالب صعود از نردبان ۲۶ پله ای به ارتفاع یک متر با شیب عمودی ۸۰ درصد بود. قبل و بعد از هر جلسه تمرینی ۳ صعود بدون مقاومت روی نردبان جهت گرم و سرد کردن در نظر گرفته شد. اعمال مقاومت به صورت وزنه به دم بود. در این پروتکل که پس از یک هفته آشنایی با استفاده از نردبان با وزنه ۳۰ درصد وزنشان شروع شد. اعمال مقاومت در هفته هشتم به ۱۰۰ درصد وزن بدن رسید(۱۸). ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، کلیه رت‌ها پس از یک گرسنگی شبانه ۱۰ تا ۱۲ ساعته تشریح شدند.

اعمال مقاومت در طول مطالعه به شرح زیر است.

- هفته اول: ۳۰ درصد وزن بدن
- هفته دوم:۴۰ درصد وزن بدن
- هفته سوم: ۵۰ درصد وزن بدن
- هفته چهارم: ۶۰ درصد وزن بدن
- هفته پنجم: ۷۰ درصد وزن بدن
- هفته ششم:۸۰ درصد وزن بدن
- هفته هفتم: ۹۰ درصد وزن بدن
- هفته هشتم: ۱۰۰ درصد وزن بدن

گروه کنترل

گروه کنترل نیز عبارتند از ۷ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای که از طریق مصرف رژیم غذایی پر چـرب و STZ دیـابتی شـدند و در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند و همزمان با گروه تمرین کرده تشریح شدند. هر دو گروه مصرف رژیم غذایی پـر چـرب را تـا انتهای مطالعه ادامه داده اند. نهایتا همه رت ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند.

آنالیز های آزمایشگاهی

رت های مورد مطالعه در هر گروه پس از یک شب ناشتایی بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین - زایلوزین بیهوش شدند و نمونه خون بطور مستقیم از قبل حیوان گرفته شد. در ادامه عضله دوقلوی رت ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater^{TM} با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش های ژنتیک غوطه ور گردید. غلظت گلوکز به روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه گیری شد. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد.

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت(۱۹). تعیین PTP1B 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 دستور العمل شرکت استفاده گردید. از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۱ بیان شده اند.

جدول ۱: الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
PTP1B	For: GCAGTTGGAGTTGGAGAACCTG Rev: CGTGCTCTGGGCTGAGTG	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

آنالیز آماری

کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۲۱ انجام گرفت. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده ها استفاده گردید. برای اندازه گیری و مقایسه وزن بدن بین گروه های مورد مطالعه در شرایط قبل و پس از مداخله تمرینی از آزمون تی مستقل استفاده شد. همچنین از آزمون تی همبسته برای تعیین تغییرات درون گروهی (مقایسه پیش و پس آزمون در هر گروه) استفاده شد. همچنین برای مقایسه متغیرهای وابسته (گلوکز، مقاومت انسولین و PTP1B) بین گروه های مورد مطالعه از آزمون تی مستقل استفاده شد. تغییرات کمتر از ۵ درصد معنی‌دار درنظر گرفته شد.

نتایج

تغییرات وزن بدن در هر دو گروه در شرایط قبل و پس از مداخله ورزشی در جدول ۲ خلاصه شده اند. یافته های حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که در شرایط قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی داری در وزن بدن بین دو گروه وجود ندارد (۰/۶۹۴ = P) از طرفی، مقایسه تغییرات درون گروهی وزن بدن در هر دو گروه توسط آزمون تی همبسته نشان داد که سطوح وزن بدن در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در مقاومتی (۰/۰۰۰۱ > P) و کنترل (۰/۰۰۰۱ > P) به میزان معنی داری افزایش یافته است، همچنین یافته های حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر تفاوت معنی دار وزن بدن بین دو گروه در پایان مطالعه بود. به عبارتی، در پایان مطالعه وزن بدن در گروه مقاومتی به میزان معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود(۰/۰۰۳ = P).

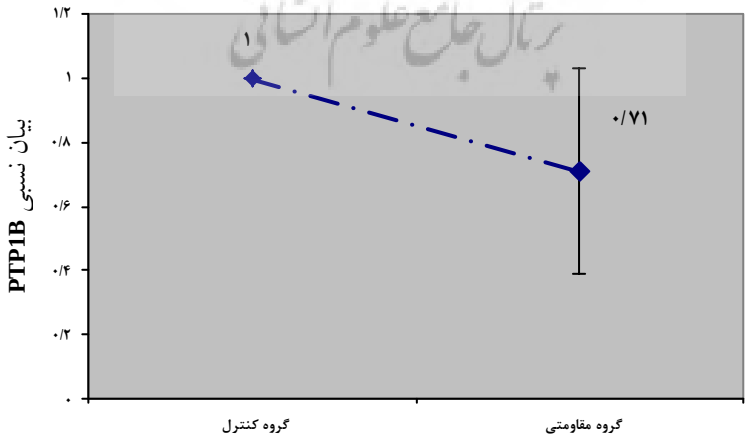
جدول ۲: وزن بدن (گرم) در شرایط قبل مداخله های تمرینی در گروه های مورد مطالعه(انحراف استاندارد + میانگین)

گروه	قبل از مداخله	پس از مداخله	Sig (تی همبسته)
کنترل	۳۳۲ ± ۱۰	۳۷۷ ± ۱۳	< ۰۰۰۱
مقاومتی	۳۳۰ ± ۱۱	۴۰۰ ± ۱۰	< ۰۰۰۱
Sig (تی مستقل)	۰/۶۹۴	۰/۰۰۳	-----

نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر کاهش معنی دار بیان PTP1B در عضله دوقلو در پاسخ به تمرینات مقاومتی است. به عبارتی، تمرینات مقاومتی به کاهش معنی دار در بیان نسبیPTP1B در عضله دوقلو گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل منجر شد. (جدول۳ ، نمودار ۱).

جدول ۳: بیان نسبی PTP1B در گروه های مقاومتی و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه مقاومتی	Sig
بیان نسبی PTP1B	۱	۰/۷۱ ± ۰/۳۲	۰/۰۳۲

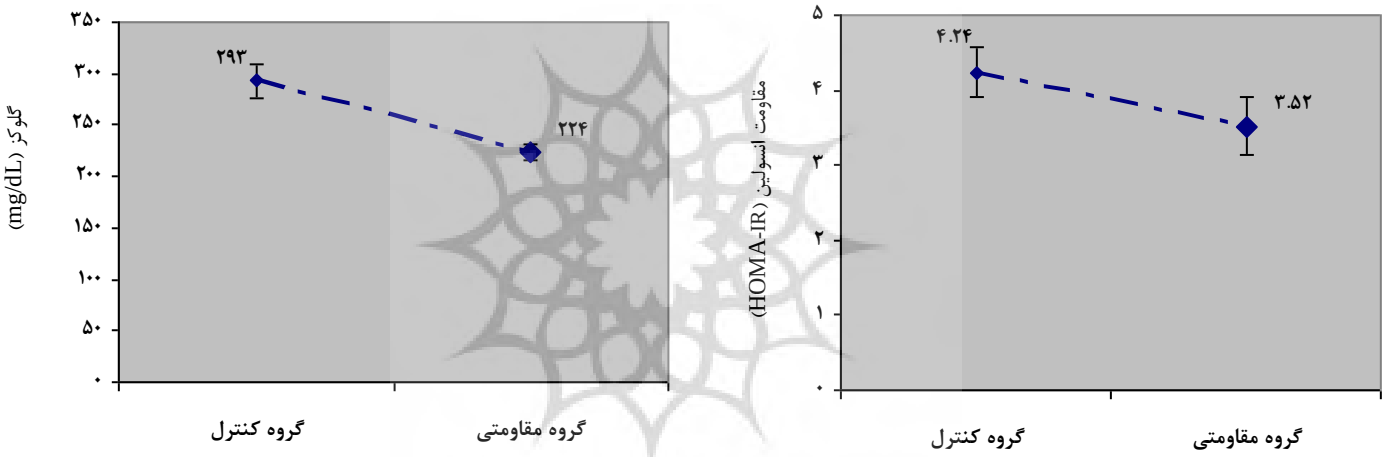


نمودار ۴-۱: الگوی تغییرات بیان نسبی PTP1B در گروه های مورد مطالعه

نتایج آماری همچنین معرف تفاوت معنی دار گلوکز و مقاومت انسولین بین دور گروه مورد مطالعه است. به عبارتی، تمرینات مقاومتی همچنین به کاهش معنی دار سطوح گلوکز ناشتا($P < ۰/۰۰۰۱$) و مقاومت انسولین($P = ۰/۰۰۳$) در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند منجر شد(جدول۴، نمودار ۲ و ۳).

جدول ۴: سطوح گلوکز ناشتا در گروه های مقاومتی و کنترل

متغیر	گروه کنترل	گروه مقاومتی	Sig
گلوکز (mg/dL)	۲۹۳ ± ۱۶	۲۲۴ ± ۸	< ۰۰۰۱
مقاومت انسولین (HOMA-IR)	۴/۲۴ ± ۰/۳۴	۳/۵۲ ± ۰/۳۹	۰/۰۰۳



نمودار ۳: الگوی تغییرات مقاومت انسولین در گروه های مورد مطالعه

نمودار ۲: الگوی تغییرات گلوکز ناشتا در گروه های مورد مطالعه

بحث

در مطالعه حاضر، ۸ هفته تمرین مقاومتی به بهبود سطوح گلوکز خون منجر شد. به عبارتی، ۵ جلسه تمرین مقاومتی برای مدت ۸ هفته توسط رت های دیابتی نوع ۲ به بهبود گلوکز خون در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند منجر شد. با این وجود، برخی مطالعات انسانی و حیوانی به عدم تغییر گلوکز خون در پاسخ به متدهای تمرینی مختلف اشاره نموده اند. برای مثال، برخلاف یافته های ما، در مطالعه مالتایس و همکاران(۲۰۱۶) ۴ ماه تمرین مقاومتی به تغییری در سطوح گلوکز و انسولین در ۲۶ مرد سالمند دارای اضافه وزن منجر نشد اگرچه توده چربی بدن به میزان معنی داری کاهش یافت(۲۰). همچنین در مطالعه دیگری، ۲۰ هفته فعالیت ورزشی در قالب ۳ الی ۵ جلسه با شدت ۷۰ درصد VO2max درهفته به تغییری در هموگلوبین گلیکوزیله به عنوان برآیندی از تغییرات طولانی مدت گلوکز منجر نشد (۲۱). در مطالعه ای دیگری نیز، ۶ هفته تمرین ورزشی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد VO2max به تغییر معنی داری در گلوکز منجر نشد(۲۲). از طرفی، در حمایت از یافته های ما، در مطالعه شو و همکاران(۲۰۰۴)، ۱۲ هفته تمرین هوازی در ترکیب با رژیم غذایی به کاهش معنی دار گلوکز همراه با افزایش آدیپونکتین در زنان چاق غیر دیابتی منجر شد(۲۳). در مطالعه دیگری، ۱۲ هفته فعالیت ورزشی به تعداد سه جلسه ۶۰ دقیقه ای

در هفته در قالب پیاده روی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا منجر شد(۲۴). در یک مطالعه دیگر توسط گلانز و همکاران(۲۰۰۹)، متعاقب ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی، بهبود بالاتر در سطوح گلوکز خون در آن دسته از بیمارانی که با شدت بیشتری فعالیت داشتند مشاهده شد (۲۵). مرور یافته ها به این نکته اشاره داد که تناقض در یافته ها ریشه در تفاوت در نوع، مدت و شدت برنامه تمرینی همچنین نوع جمعیت مورد مطالعه و سطوح گلوکز پایه در شرایط قبل از مداخله تمرینی دارند.

اگرچه عوامل متعددی در پاسخ گلوکز به تمرینات ورزشی دخیل هستند اما به نظر می رسد تغییر در عملکرد انسولین در پاسخ به تمرینات ورزشی از جایگاه ویژه ای برخوردار باشد. به عبارتی، بهبود سطوح گلوکز خون در پاسخ به ورزش به شدت ریشه در کاهش مقاومت انسولین دارد. لازم به اشاره است در مطالعه حاضر علاوه بر کاهش گلوکز ناشتا، تمرینات مقاومتی ۸ هفته ای همچنین به بهبود قاومت انسولین نیز منجر شد. از این رو، بر پایه شواهد علمی کاهش گلوکز ناشتا را شاید بتوان به بهبود مقاومت انسولین نسبت داد. در این زمینه، عبدالقادر و همکاران(۲۰۱۳)، بهبود گلوکز ناشتا وهموگلوبین گلیکوزیله متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط با به کاهش مقاومت انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ نسبت داده اند(۲۶). در مطالعه لوپز و همکاران (۲۰۱۶) نیز ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی + هوازی) به کاهش معنی دار گلوکز و مقاومت انسولین در دختران دارای اضافه وزن منجر شد(۲۷). با این وجود، در مطالعه دانگز و همکاران(۲۰۱۳) ۱۲ هفته تمرین استقامتی و مقاومتی با تغییر معنی داری در عملکرد انسولین و انتقال سلولی گلوکز در مردان چاق میانسال همراه نبود(۲۸).

جدا از مولفه های متابولیکی یا هورمونی، مطالعات آزمایشگاهی به شدت از نقش مولفه های ژنتیکی در عملکرد انسولین در بافت هدف نظیر بافت چربی یا عضلات اسکلتی حمایت نموده اند(۳۰،۲۹). از این رو، افزایش عملکرد انسولین در پاسخ به تمرینات مقاومتی در رت های مورد مطالعه را شاید بتوان به تغییرات در سطوح پروتئین یا بیان ژن های موثر در مسیرهای سیگنالینگ انسولین در عضلات اسکلتی یا بافت چربی نسبت داد. برخی آنها نظیر GLUT4 نیز انتقال گلوکز را مستقیما یا بواسطه تاثیر بر مکانیسم های سیگنالینگ انسولین در بافت هدف متاثر می کنند(۳۱). از این رو، تصور می شود تغییر در بیان یا سطوح پروتئین آنها بواسطه محرک های داخلی یا خارجی، مسیرهای سیگنالینگ انسولین یا انتقال غشایی گلوکز را در بافت های هدف نظیر عضله، قلب یا بافت چربی متاثر کند. از طرفی، برخی مطالعات عدم تغییر در بیان ژن یا رونویسی GLUT4 را در پاسخ به تمرین ورزشی گزارش نموده اند(۳۳،۳۲). برخی مطالعات دیگر نیز عدم افزایش بیان پروتئین GLUT4 را پس از ورزش گزارش نموده اند(۳۵،۳۴).

از طرفی، مطالعات ژنتیکی به نقش موثر مولفه های ژنتیکی متعددی در مسیرهای سیگنالینگ انسولین اشاره داشته اند. در این میان، PTP1B از اهمیت ویژه ای برخوردار است. بطوریکه افزایش بیان آن با اختلال عملکرد انسولین همراه است. لازم به یادآوری است یافته های مطالعه حاضر بیانگر کاهش سطوح گلوکز خون و مقاومت انسولین همراه با کاهش بیان PTP1B در عضله دوقلو در پاسخ به تمرینات مقاومتی در رت های دیابتی نوع ۲ است لازم به یادآوری است یافته های مطالعه حاضر بیانگر کاهش سطوح گلوکز خون و مقاومت انسولین همراه با کاهش بیان PTP1B در عضله دوقلو در پاسخ به تمرینات HIIT در رت های دیابتی نوع ۲ است. از این رو، با استناد به نقش موثر PTP1B در عملکرد انسولین، کاهش مقاومت انسولین یا به عبارتی افزایش عملکرد انسولین در رت های دیابتی در مطالعه حاضر را شاید بتوان به کاهش بیان PTP1B نسبت داد. در شرایط مقاومت به انسولین نظیر رژیم غذایی پر چرب، نقص لپتین، هایپرگلیسیمی یا آسیب سیگنالینگ انسولین وابسته به سن بویژه در حضور چاقی، بیان PTP1B در بافت های حساس به انسولین افزایش می یابد(۳۷،۳۶). از طرفی، افزایش بیان PTP1B به عنوان یکی از مهمترین تنظیم کننده های سیگنالینگ انسولین از عوامل موثر در افزایش استرس رتیکولوم اندوپلاسمیک و پیامد آن مقاومت انسولین معرفی شده است(۳۸). اشاره شده است که مهارکننده های PTP1B بدون ایجاد هایپوگلیسیمی قادر به بهبود مقاومت انسولین، سطوح انسولین و بهبود گلوکز خون هستند(۳۹). از این رو، به نظر می رسد که کاهش سطوح پروتئین یا بیان آن در بافت های هدف نظیر بافت چربی یا عضلانی بواسطه محرک های دارویی یا غیر دارویی با بهبود عملکرد انسولین در بافت هدف یا کاهش سطوح گلوکز خون همراه باشد. به هنگام پیوند انسولین و رسپتورهای انسولین، PTP1B رسپتورهای انسولین و سوبسترای گیرنده

انسولین (IRS) را کاتالیز می کند که با تعادل فسفوریلاسیون و د فسفوریلاسیون tyrosine residues همراه است و پیامد آن تنظیم منفی انتقال سیگنالینگ انسولین است(۴۰). افزایش بیان PTP1B بواسطه تغییر در فعالیت PTKs (۴۱) به عدم پیوند انسولین با رسپتورهای انسولین در سطوح بافت هدف نظیر ماهیچه های اسکلتی می شود و مقاومت انسولین، نقص لپتین، چاقی و دیابت نوع ۲ از پیامدهای آن است(۴۲). از طرفی، مشخص شده است که حذف PTP1B در موش ها با سطوح پایین تری از بافت چربی، افزایش حساسیت انسولین و افزایش جذب انرژی همراه است(۴۴،۴۳). این امکان وجود دارد که کاهش PTP1B در پاسخ به تمرینات HIIT مستقیما یا به طور غیر مستقیم مسیرهای سیگنالیگ انسولین را متاثر کند. در این زمینه، مشخص شده است که موش با نقص PTP1B به کاهش مقاومت انسولین وابسته به TNF-α و افزایش حساسیت انسولین در عضلات اسکلتی منجر می شود. بطوریکه حذف PTP1B در عضله اسکلتی با بهبود جذب گلوکز و سیگنالینگ انسولین در عضلات اسکلتی موش های دارای رژیم غذایی پر چرب همراه است(۴۵). این امکان نیز وجود دارد که کاهش PTP1B در پاسخ به تمرینات ورزشی بواسطه مهار استرس رتیکولوم اندوپلاسمیک ناشی از رژیم غذایی پر چرب و رادیکال های آزاد به بهبود عملکرد انسولین در بافت هدف منجر شود. در این زمینه اشاره شده است که افزایش PTP1B از طریق افزایش استرس رتیکولوم اندوپلاسمیک بواسطه فعال کردن ROS-NF-kB در بافت هدف به افزایش پروتئین های محرک مقاومت انسولین در شرایط چاقی منجر می شود(۴۶).

نتیجه گیری

تمرینات مقاومتی به کاهش معنی دار گلوکز ناشتا در رت های دیابتی نوع ۲ منجر می شود. با استناد به شواهد آزمایشگاهی این کاهش را می توان به نوعی به کاهش بیان PTP1B در عضله اسکلتی در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد بطوریکه کاهش سطوح بیان PTP1B بواسطه تاثیر بر مسیرهای سیگنالینگ انسولین در بافت هدف به کاهش سطوح گلوکز خون منجر می شود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر می باشد که نویسندگان از حمایت‌های آنان تشکر می نمایند. . بدینوسیله از همکاری کارکنان انستیتو پاستورکه در اجرای این مطالعه همیاری نموده اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع: این پژوهش هیچگونه تعارض منافع را برای نویسندگان به دنبال نداشته است.

References

1. Andrea J, Prexij S. Human protein tyrosine phosphates 1b. *Journal Endocrinology*, 2005; 185:21-35.
2. Anderson A, Joannu S, Nunzio B, Friedberg H. Protein tyrosine phosphatasisees in the human genome. *Cell*, 2004; 117:699-711.
3. Forsel PKAL, Boie Y, Montaliber J, Collins S, Kennedy BP. Genomic characterization of the human and mous protein tyrosine phosphatase 1b genes. *Gene*, 2000; 260:143-5. [Doi: 10.1016/S0378-1119(00)00464-9]
4. Hanson RL, Ehm MG, Pettitt DG, Prochazka M, Thompson DB, Timberlake D. An autosimal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body mass index in Pima Indians. *Am J Hum Genet*, 1998; 63:1130-8.
5. Goldstein BJ. Protein tyrosine phosphatase (PTP1B) a novel therapeutic target for type 2 diabetes mellitus, obesity and related states of insulin resistance. *Curr Drug Tar Immune Endocr Metabol Disord*, 2001; 1:265-75. [Doi: 10.2174/1568008013341163]
6. Mok A, Cao H, Sinman B, Hanley AJG, Harris SB, Kenddy BP. Asingle nucleotide polymorphism in protein tyrosine phosphatase PTP1B is associated with protection fram diabetes or impaired glucose tolerance in Oji Cree. *J Clin Endocr Meta*,. 2002; 87:724-7. [Doi: 10.1210/jcem.87.2.8253]
7. Elchebli M, Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrodine phosphatase 1b gene. *Science*, 1999; 283:1544-8. [Doi: 10.1126/science.283.5407.1544]
8. Paole RD, Frittitta L, Misco G, Bozzali M, Baratta B, Centra M et al. Avariation in 3 utr of hptp 1b increases specific gen expression and associateds with insulin resistance. *A Mj Hum Genet*, 2002;70:806-12.

9. Marruccle A, Cosmo S, Pucci L, Penno E, Ciociola S. Lack of evidence for the 1484insG of 3′UTR of the PTP B gene as a genetic determinant of risk for kidney disease in 1 type diabetes patients. *Endo and Metab Journa,*. 2003; 3:425-31.
10. Leandro PDM, Luciana SSP, Dennys EC, Claudio TDS, Adelino SRDS, Rodolfo M et al. Acute exercise decreases PTP 1B protein level and improves insulin signaling in the liver of old rats. *Immunity Ageing*, 2013; 10:1-8. [Doi: 10.1186/1742-4933-10-8]
11. Rodolfo M, Leandro PDM, Barbara DAR, Luciana SSP, Adelino SRDS, Eloize CCR et al. Effects of different intensities of physical exercise on insulin sensitivity and protein kinas B/Akt activity in skeletal muscle of obese. *Einstein*, 2014; 12(1):82-9. [Doi: 10.1590/S1679-45082014AO2881]
12. Eloize CCR, Luciana SSP, Carlos KK, Gustavo DP, Paty KP, Vagner RRS et al. Acute exercise suppresses hypothalamic PTP 1B protein level and improves insulin and leptin signaling in obese rats. *Am J Physol Endocrinol Metab*, 2013; 305:649-59. [Doi: 10.1152/ajpendo.00272.2013]
13. Jose RP, Eduardo RR, Dennys EC, Claudio TDS, Adelino SR, Juliana CM et al. Acute exercise reverses aged induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2010;131:323-9. [Doi: 10.1016/j.mad.2010.03.004]
14. Soori R, Fardin Sohrabi F, Choobineh S, Ravasi A, Baesi K, Abbasian S. The Effect of 12-Week Aerobic Training on Protein Tyrosine Phosphatase 1B Gene Expression and Insulin Resistance in Diabetic Rats. *J Arak Uni Med Sci*, 2017; 19 (11): 57-67. [In Persian]
15. Davidson EP, Holmes A, Coppey LJ, Yorek MA. Effect of combination therapy consisting of enalapril, α-lipoic acid, and menhaden oil on diabetic neuropathy in a high fat/low dose streptozotocin treated rat. *Eur J Pharmacol*, 2015 Oct 15;765:258-67. [Doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.015]
16. Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. Six Weeks Resistance Training Effect on FTO Expression in Type II Diabetes Rats. *IJDO*, 2018;10(4):216-22. [In Persian]
17. Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The Effect of Three Months of Resistance Training on TCF7L2 Expression in Pancreas Tissues of Type 2 Diabetic Rats. *Avicenna J Med Biochem*, 2016 June;4(1):e34014. [Doi:10.17795/ajmb-34014] [In Persian]
18. 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. *IJDO*, 2018;10(1):42-9. [In Persian]
19. Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, et al. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. *Obesity (Silver Spring)*, 2007;15(3):640-5. [Doi: 10.1038/oby.2007.556]
20. Maltais ML, Perreault K, Courchesne-Loyer A, Lagacé JC, Barsalani R, Dionne IJ. Effect of Resistance Training and Various Sources of Protein Supplementation on Body Fat Mass and Metabolic Profile in Sarcopenic Overweight Older Adult Men: A Pilot Study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2016 Feb;26(1):71-7. [Doi: 10.1123/ijsnem.2015-0160]
21. Vancea DM, Vancea JN, Pires MI, Reis MA, Moura RB, Dib SA. Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*, 2009;92(1):23-30. [In Persian]
22. Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*, 1997 Aug;93(2):127-35.
23. Sheu, WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, Tseng LN. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (Silver Spring)*, 2004;16(5);1033-8.
24. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care*, 2003 Jan;26(1):24-9. [Doi: 10.2337/diacare.26.1.24]
25. Glans F, Eriksson KF, Segerström A, Thorsson O, Wollmer P, Groop L. Evaluation of the effects of exercise on insulin sensitivity in Arabian and Swedish women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009 Jul;85(1):69-74. [Doi: 10.1016/j.diabres.2009.04.018]
26. Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci*, 2013 Dec;13(4):857-63. [DOI: 10.4314/ahs.v13i4.1]
27. Lopes WA, Leite N, da Silva LR, Brunelli DT, Gáspari AF, Radominski RB, Chacon-Mikahil MP, Cavaglieri CR. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *J Sports Sci*, 2016 Feb 6:1-11. [Doi: 10.1080/02640414.2016.1142107]

28. Donges CE, Duffield R, Guelfi KJ, Smith GC, Adams DR, Edge JA. Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. *Appl Physiol Nutr Metab,* 2013 Jul;38(7):779-88. [Doi: 10.1139/apnm-2012-044]
29. Dowell P, Otto TC, Adi S, Lane MD. Convergenece of proxisome activated receptor gamma and FOXO1 signaling pathways. *J Biol Chem,* 2003;278:45485-91. [Doi: 10.1074/jbc.M309069200]
30. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: The diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem,* 2008;77:289-12. [Doi: 10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829]
31. Thorens HGJB. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members. *Molecular Membrane Biology,* 2001;18:247-56. [Doi: 10.1080/09687680110090456]
32. Hansen PA, Nolte LA, Chen MM, Holloszy JO. Increased GLUT-4 translocation mediates enhanced insulin sensitivity of muscle glucose transport after exercise. *J Appl Physiol,* 1998;85:1218-22. [Doi: 10.1152/jappl.1998.85.4.1218]
33. Funai K, Schweitzer GG, Sharma N, Kanzaki M, Cartee GD. Increased AS160 phosphorylation, but not TBC1D1 phosphorylation, with increased postexercise insulin sensitivity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 2009;297:E242-E51. [Doi: 10.1152/ajpendo.00194.2009]
34. Frosig C, Roepstorff C, Brandt N, Maarbjerg SJ, Birk JB, Wojtaszewski JF, Richter EA, Kiens B. Reduced malonyl-CoA content in recovery from exercise correlates with improved insulin stimulated glucose uptake in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 2009;296:E787-E95. [Doi: 10.1152/ajpendo.90556.2008]
35. Leick L, Plomgaard P, Gronlokke L, Al-Abaiji F, Wojtaszewski JF, Pilegaard H. Endurance exercise induces mRNA expression of oxidative enzymes in human skeletal muscle late in recovery. *Scand J Med Sci Sports,* 2010;20:593-9. [Doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.00988.x]
36. Pauli J, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, da Silva ASR, et al. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mechanisms of Ageing and Development,* 2010;131:323-9. [Doi: 10.1016/j.mad.2010.03.004]
37. Gonzalez-Rodriguez A, Gutierrez JAM, Sanz-Gonzalez S, Ros M, Burks DJ, et al. Inhibition of PTP1B restores IRS1-mediated hepatic insulin signaling in IRS2-deficient mice. *Diabetes,* 2010;59:588-99. [Doi: 10.2337/db09-0796] [PubMed: 20028942]
38. Popov D. Endoplasmic reticulum stress and the on site function of resident PTP1B. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 2012;422:535-8. [Doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.048]
39. Liu G. Protein tyrosine phosphatases 1B (PTP 1B) inhibition: opportunities and challenges. *Curr Med Chem,* 2003; 10(15):1407-21. [Doi: 10.2174/0929867033457296]
40. Salmeen A, Andersen JN, Myers MP, et al. Molecular basis for the dephosphorylation of the activation segment of the insulin receptor by protein tyrosine phosphatase 1B. *Mol Cell,* 2000;6(6):1401-12.
41. He RJ, Yu ZH, Zhang RY, et al. Protein tyrosine phosphatases as potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin,* 2014;35(10):1227-46. [Doi: 10.1038/aps.2014.80]
42. Barr AJ. Protein tyrosine phosphatases as drug targets: strategies and challenges of inhibitor development. *Future Med Chem,* 2010; -2(10):1563-76. [Doi: 10.4155/fmc.10.241]
43. Klaman LD, Boss O, Peroni OD, Kim JK, Martino JL, et al. Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Molecular and Cellular Biology,* 2000;20:5479-89. [Doi: 10.1128/MCB.20.15.5479-5489.2000]
44. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science,* 1999;283:1544-8.
45. Delibegovic M, Bence KK, Mody N, Hong E-G, Ko HJ, et al. Improved glucose homeostasis in mice with muscle-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase 1B. *Molecular and Cellular Biology,* 2007;27:7727-34. [Doi: 10.1128/MCB.00959-07]
46. Panzhinskiy E, Ren J, Nair S. Protein Tyrosine Phosphatase 1B and Insulin Resistance: Role of Endoplasmic Reticulum Stress/Reactive Oxygen Species/Nuclear Factor Kappa B Axis. *PLoS One,* 2013 Oct 18;8(10):e77. [Doi: 10.1371/journal.pone.0077228]