مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۳۶۷ ـ ۳۶۱ (آذر ـ دی ۱۳۹۵)

مقاله‌ی پژوهشی

تأثیر پنج هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن‌های miR-23a و Atrogin-1 عضله‌ی دوقلوی موش‌های صحرایی نر دیابتی

شیوا خرم شاهی[۱]، دکتر محمدرضا کردی[۱]، دکتر مریم دلفان[۲]، دکتر عباسعلی گائینی[۱]، دکتر مجید صفا[۳]

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۲) گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران؛ ۳) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی و گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، امیر آباد شمالی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران، ساختمان ظفر، دکتر محمد رضا کردی؛ e-mail: mrkordi@ut.ac.ir

چکیده

مقدمه: یکی از عوارض ناشی از دیابت، آتروفی عضلانی است، با توجه به نقش ورزش در کنترل عوارض بیماری دیابت، هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر پنج هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن‌های miR-23a و Atrogin-1 عضله‌ی دوقلوی موش‌های صحرایی نر دیابتی بود. مواد و روش‌ها: ۱۴ سر موش صحرایی نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۰±۲۶۰ گرم، پس از القای دیابت (تزریق ۵۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) به شکل تصادفی به دو گروه شاهد (۷ سر) و تجربی (۷ سر) تقسیم شدند. برنامه‌ی گروه تجربی، اجرای HIIT شامل چهار تناوب سه دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد VO2max و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۳۰ تا ۳۵ درصد VO2max بین هر دوره‌ی تناوب بود. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، حیوانات قربانی و بافت عضله‌ی دوقلو جدا شد و بیان miR-23a و Atrogin-1 با روش qreal timePCR مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: اجرای HIIT، بیان miR-23a و Atrogin-1 را در عضله‌ی دوقلو به ترتیب افزایش معنی‌دار و کاهش معنی‌داری داد (p≤۰/۰۵). هم‌چنین گلوکز پلاسما در گروه تجربی نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری یافت (p≤۰/۰۵). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین تناوبی با شدت بالا به دلیل بهبود هایپرگلایسمی، می‌تواند با تغییر بیان miR-23a و Atrogin-1 عامل موثری برای کاهش عوارض دیابت، از جمله آتروفی عضلانی، باشد.

واژگان کلیدی: دیابت، تمرین تناوبی با شدت بالا، عضله‌ی دوقلو، آتروفی عضلانی، miR-23a، Atrogin-1

دریافت مقاله: ۹۵/۲/۱۸- دریافت اصلاحیه: ۹۵/۵/۱۹ ـ پذیرش مقاله: ۹۵/۷/۲۸

مقدمه

بیماری دیابت شایع‌ترین بیماری ناشی از اختلالات متابولیسمی و به تعبیری شایع‌ترین بیماری آندوکراین است.[۱] آتروفی عضلانی یکی از شاخص‌های دیابت است، به طوری که از بین رفتن عضله‌ی اسکلتی همراه با افزایش تجزیه‌ی پروتئین در مدل‌های آزمایشگاهی دیابت، و هم‌چنین در بیماران دیابتی، مشاهده شده است.[۲] یکی از دلایل وقوع آتروفی عضلانی در بیماران دیابتی، پایین بودن سطح هورمون شبه انسولین[i] IGF-1 و ایجاد شرایط هایپرگلایسمی است و باعث عدم تعادل در چرخه‌ی ساخت و تجزیه‌ی پروتئین می‌شود. نتایج پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد، مهار عوامل آتروفی عضلانی به سطح قند خون، میزان انسولین و IGF-1 بستگی دارد. نقش مهم IGF-1 در دیابت زمانی روشن می‌شود که به رابطه‌ی آن با تنظیم ساخت و تجزیه‌ی پروتئین و هم‌چنین جلوگیری از آتروفی عضلانی پی برده شود.[۳-۵] تا چند سال پیش تصور بر این بود که تمام تنظیمات بدن و سلول‌ها توسط پروتئین‌ها کنترل می‌شوند، اما در چند دهه‌ی اخیر پژوهش‌های مختلفی به بررسی نقش MicroRNAs در ایجاد بیماری‌های مختلف، نظیر چاقی و دیابت، پرداخته‌اند. MicroRNA ها در فرایندهای مختلفی مانند تکوین جنینی، تمایز و سیکل سلولی، پیری، تکوین قلب، متابولیسم چربی‌ها، هموستاز سلولی و

i- Insulin-like growth factor-1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

تقریبا در تمام فرایندهای سلولی نقش دارند.[۶-۹] *miR-23a* یکی ازMicroRNA های مهم در بدن انسان است که نقش کلیدی در حفظ سلامت عضلات اسکلتی دارد.[۱۰] مشخص شده است افزایش *miR-23a* در موش‌ها سبب هایپرتروفی عضلانی نشده، اما از آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند.[۳] *miR-23a* در بافت‌هایی هم‌چون چربی، عضله قلب و اسکلتی بیان می‌شود و نقش‌های متنوع فیزیولوژیک از جمله خواص ضد آتروفی عضلانی[۱۱] از طریق سرکوب هدف‌های ژنی عوامل آتروفی، از جمله *Atrogin-1* و FOXO[i] را داراست.[۱۲] در مطالعه‌های اخیر مشخص شده است تنظیم بیان *Atrogin-1* از طریق اتصال MicroRNAs رخ می‌دهد[۱۳] و *miR-23a* می‌تواند با اتصال به رونوشت *Atrogin-1* از ترجمه‌ی آن جلوگیری نماید.[۳] طبق پژوهش یانگ و همکارانش[ii] به نظر می‌رسد الگوی بیان *miR-23a* در بیماران دیابتی تغییر می‌کند و میزان بیان آن کاهش می‌یابد.[۱۴]

مطالعات نشان داده است که تغییر در شیوه‌ی زندگی می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار در سطح گلوکز خون بیماران دیابتی شود.[۱۵،۱۶] به نظر می‌رسد، تمرینات ورزشی منظم، مداخله‌ی غیر دارویی کارآمدی برای کنترل و درمان دیابت و بهبود حساسیت انسولینی آن است.[۱۷،۱۸] نکته مهم، حجم و شدت تمرین‌ها است. توصیه شده است، تمرین بهینه برای بیماران دیابتی، ۳۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت متوسط است[۱۸،۱۹] به نظر می‌رسد این شیوه‌ی سنتی تمرین ضعف‌هایی دارد. با توسعه‌ی زندگی ماشینی و کمبود وقت، این مدل تمرینی با استقبال کمتری روبرو می‌شود، هم‌چنین به علت یکنواختی و ایجاد خستگی مرکزی بیمار را نسبت به انجام آن بی‌رقبت و بی‌انگیزه می‌کند. در مقابل آن تمرین‌های تناوبی شدید[iii] (HIIT) قرار دارد که شامل تناوب‌هایی از فعالیت بدنی با شدت نزدیک به حداکثر اکسیژن مصرفی و تناوب‌های استراحتی فعال با شدت بسیار پایین است.[۲۰-۲۳] پژوهش‌های اندک نشان داده‌اند، اجرای HIIT با توجه به تنوع، هزینه‌ی زمانی کم، آثار متابولیکی مشابه با فعالیت‌های هوازی، بر نوسازی قلبی، کنترل گلوکز خون و بسیاری از عوارض بالینی بیماری دیابت دارا می‌باشد.[۲۱،۲۲]

لیتل[iv] (۲۰۱۱) و اسنولینگ و همکارانشان[v] گزارش کردند، اجرای HIIT باعث کاهش هایپرگلایسمی در بیماران دیابتی می‌شود.[۲۴،۲۵] زاچارویکس و همکارانش[vi] نشان دادند، تمرین ورزشی با شدت بالا، احتمالاً در کنترل گلوکز خون در بیماران دیابتی بهتر و موثرتر است.[۲۶]

با توجه به نقش ورزش در کنترل هایپرگلایسمی و تاثیر آن بر آتروفی عضلانی، و عدم بررسی آن در سازوکارهای ریز مولکولی موثر بر اختلالات عضلانی بیماران دیابتی، در این پژوهش تجربی برای نخستین بار، تغییرات سطح بیان miR-23a و Atrogin-1 در پاسخ به پنج هفته تمرین تناوبی با شدت بالا در موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شد. مطالعه بر روی ۱۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (تهیه شده از موسسه انیستیتو پاستور ایران) با میانگین (± انحراف معیار) وزن ۱۰±۲۶۰ گرم انجام شد؛ حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-۴۰ درصد، دوره‌ی روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲) نگه‌داری شدند و همگی به شکل آزادانه به غذای استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی تهیه شده از موسسه‌ی انستیتو پاستور ایران و آب دسترسی داشتند. اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد توجه قرار گرفت. کد کمیته‌ی اخلاق و کارآزمایی بالینی این پژوهش EC-00312 است. القای دیابت، به واسطه‌ی تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) (۵۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن) و محلول در بافر سیترات (PH:۴/۵) به شکل تک دوز و داخل صفاقی انجام شد. برای تایید ایجاد دیابت، سه روز پس از تزریق، میزان قند خون ناشتا به وسیله‌ی گلوکومتر صفر-یک (ساخت ژاپن) اندازه‌گیری شد و سطح گلوکز خون ۲۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر به عنوان شاخص ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد.[۲۷] موش‌های صحرایی دیابتی هیچ‌گونه درمان با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند.

i- Forkhead box O
ii-Zhangping Yang et all
iii- High Intensity Interval Training

iv- Little JP et al (2011)
v-Snowling NJ et al (2012
vi - Zacharewicz E et al (2013)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

یک هفته پس از القای دیابت، موش‌های صحرایی به شکل تصادفی به دو گروه شاهد (۷ سر) و تمرین تناوبی شدید (۷ سر) تقسیم شدند. در طول این یک هفته، موش‌های صحرایی با دویدن روی تردمیل نیز آشنا شدند (ابتدا پایلوت پروتکل‌ها برای دو سر موش صحرایی انجام شد). گروه شاهد در هیچ‌گونه برنامه فعالیت ورزشی شرکت داده نشدند، ولی برای ایجاد شرایط کاملا یکسان پنج بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط بر روی نوارگردان بی حرکت قرار داده شدند. هر جلسه تمرین ۲۵ دقیقه دویدن روی تردمیل بود که شامل پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۳۰ تا ٤٠ درصد VO2max، چهار تناوب (سه دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد VO2max و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۳۰ تا ۳۵ درصد VO2max بین هر تناوب) و پنج دقیقه سرد کردن با شدت ۳۰ تا ٤٠ درصد VO2max بود.

پروتکل پنج روز در هفته به مدت پنج هفته انجام شد. روز ششم هر هفته، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) بر اساس پروتکل لندرو و همکارانش[i] اندازه‌گیری می‌شد.[۲۸] روز هفتم هر هفته برای استراحت در نظر گرفته شد. در طول برنامه‌ی تمرینی از هیچ نوع شوک الکتریکی استفاده نشد. در شرایط حرکت نکردن روی تردمیل فشار اندک دم سبب تحریک و دویدن موش‌های صحرایی شد. ٢٤ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی، موش‌های صحرایی به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین ۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بی‌هوش شدند و بلافاصله نمونه‌ی خونی، مستقیم از قلب موش‌های صحرایی توسط سرنگ هپارینه کشیده شد و جداسازی پلاسما با سانتریفیوژ کردن در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد؛ هم‌چنین بافت عضله‌ی دوقلو بلافاصله استخراج و پس از شست وشو با سرم فیزیولوژی در نیتروژن مایع منجمد شد و تا زمان آزمایش، پلاسما و بافت استخراج شده در فریزر ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

استخراج RNA و microRNA به وسیله‌ی کیت (۵۰) miRNeasy Mini (Qiagen، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت انجام شد.

نسبت جذبی ۲٦۰/۲۸۰ نانومتر برای تمامی نمونه‌های استخراج شده بین ۲-۱/۸ بود. سپس برای بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگارز یک درصد استفاده شد. پیش از سنتز cDNA، برای اطمینان از عدم وجود DNA در نمونه‌ی استخراج شده DNAs treatment انجام شد.

برای سنتز cDNA ژن *Atrogin-1* از کیت Transcriptor first strand cDNA synthesis تهیه شده (roche، آلمان) و برای سنتز cDNA ژن*miR-23a* از کیت miScript II RT (Qiagen، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت‌های مذکور استفاده شد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از دستگاه Real time (Rotrogene 6000, Corbet) انجام شد. برنامه Real time برای بررسی میزان بیان Atrogin-1 گروه تجربی نسبت به گروه شاهد بر اساس SYBER – Green (ampliqon، دانمارک) و شامل یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و به دنبال آن ٤٠ چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه و ٦٠ درجه سانتی‌گراد برای ٦٠ ثانیه انجام شد. برنامه Real time برای *miR-23a* بر اساس miScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen، آلمان) و شامل یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و به دنبال آن ٤٠ چرخه با ۹٤ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه، ۵۵ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه انجام شد. تغییرات بیان در گروه ورزشی نسبت به گروه شاهد برای ژن *Atrogin-1* با ژن خانه‌داری GAPDH و برای *miR-23a* با ژن خانه‌داری Snord٦١، با استفاده از روش $^{-\Delta\Delta CT}$ ۲ محاسبه و به صورت رتبه تغییر[ii] نشان داده شد.

پرایمرهای مورد استفاده برای تکثیر miR-23a از شرکت کیاژن (Cat number: MS00033327) تهیه شد و برای تکثیر آتروژن از پرایمرهای با توالی ذیل استفاده شد.

(Forward 5'-CCA TCA GGA GAA GTG GAT CTA TG-3'), (Reverse 5'-TAT CAG CTC CAA CAG CCT TAC-3')

گلوکز پلاسما به روش رنگ سنجی آنزیمی و بر اساس واکنش گلوکز اکسیداز و به وسیله‌ی کیت ویژه‌ی آن (پارس آزمون) با ضریب تغییر ۰/۰۵ اندازه‌گیری شد.

i - Leandro CG et al

ii -Fold Change

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

تمامی داده‌ها به شکل میانگین±انحراف معیار توصیف شدند. از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و توصیف داده‌ها استفاده شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه و پس از تایید طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون آماری t مستقل برای مقایسه‌ی بین دو گروه استفاده شد. سطح معنی‌داری برای همه آزمون‌های آماری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism نسخه‌ی ٦ انجام گرفت.

یافته‌ها

در جدول ۱ مقادیر مربوط به تغییرات وزن و گلوکز پلاسما در گروه‌های شاهد و تجربی (HIIT) آورده شده است.

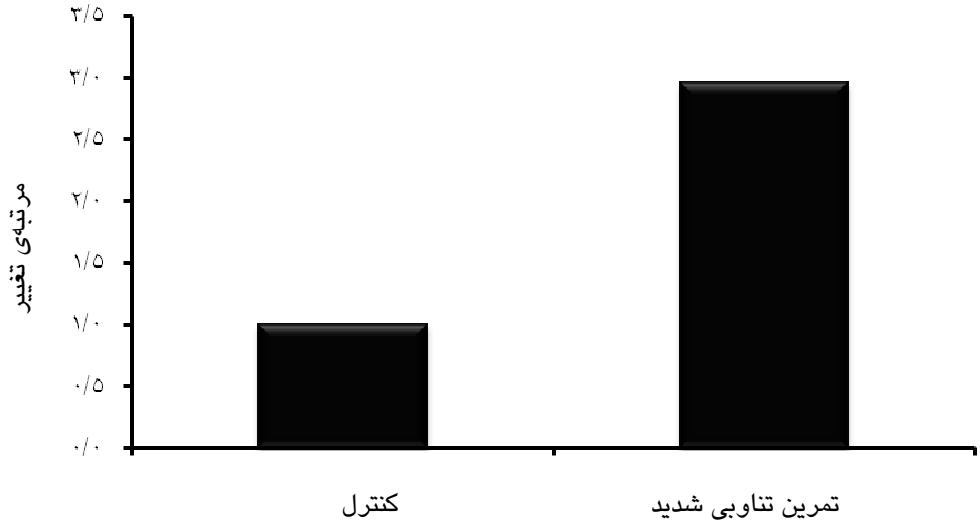
جدول۱- میانگین و انحراف معیار وزن و غلظت گلوکز پلاسمای موش‌های صحرایی

گروه	گلوکز (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	وزن نهایی
شاهد (۷=تعداد)	۵۷۷/۵۷±۱۱/٤۷۳	۲۳۸/۱۷±۱۷/۹
تمرین (۷=تعداد)	۵۰۲/٦۰±۱۰/۱۸۳*	۲۷٦/٤±۱٦/۵*

* نشانه‌ی معنی‌داری نسبت به به گروه شاهد (P<۰/۰۵)

وزن موش‌های صحرایی در گروه تجربی، پس از پنج هفته تمرین به شکل معنی‌داری نسبت به گروه شاهد افزایش یافت ($p\leq ۰/۰۵$). در واقع می‌توان بیان کرد که تمرین (HIIT) باعث جلوگیری از کاهش وزن موش‌های صحرایی در گروه تجربی شد. هم‌چنین گلوکز پلاسما در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت ($p\leq ۰/۰۵$).

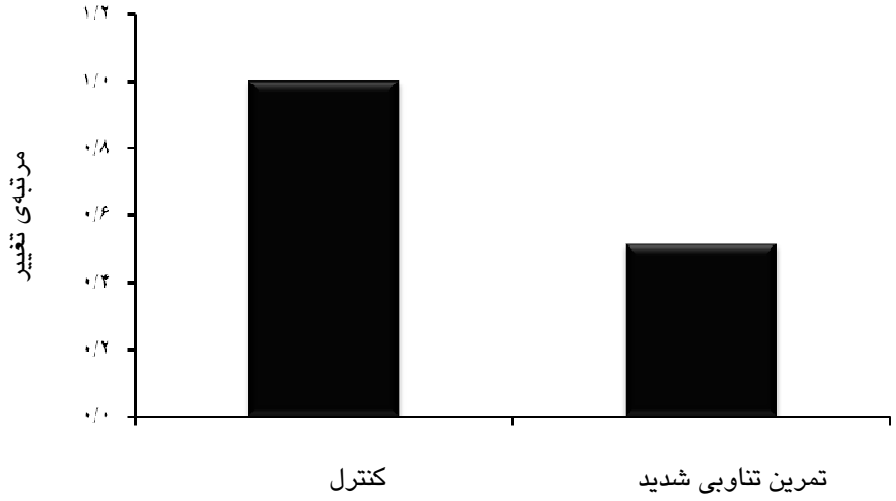
در نمودار ۱، میزان بیان *miR-23a* آورده شده است. با توجه به اجرای HIIT در گروه تجربی، بیان *miR-23a* در عضله‌ی دوقلو موش‌های صحرایی نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۳۱). و حدود سه برابر افزایش بیان این ژن مشخص شد.



نمودار۱- تغیرات بیان miR-23a

در نمودار ۲، میزان بیان *Atrogin-1* آورده شده است. با توجه به اجرای HIIT در گروه تجربی، بیان ژن *Atrogin-1* در عضله‌ی دوقلوی موش‌های صحرایی نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری یافت (P=۰/۰۲۳) و بیان این ژن حدود به نصف کاهش پیدا کرد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]



نمودار ۲- تغیرات بیان Atrogin-1

بحث

با توجه به اهداف پژوهش حاضر و با توجه به نقش شناخته شده‌ی ژن‌های *miR-23a* و *Atrogin-1* در آتروفی عضلانی در بیماران دیابتی، این تحقیق جهت آشکارسازی این موضوع که تمرین تناوبی با شدت بالا، چه تاثیری بر میزان تغییرات در بیان *miR-23a* و *Atrogin-1* دارد، انجام شد. نتایج مطالعه‌ی حاضر آشکار کرد که تمرین تناوبی با شدت بالا باعث افزایش سه برابری در سطح بیان *miR-23a*، کاهش تقریباً ۵۰ درصدی سطح بیان *Atrogin-1* و کاهش گلوکز پلاسمایی گروه تمرین می‌شود و از طرفی وزن گروه تمرینی نسبت به گروه شاهد را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد.

لیتل و همکارانش گزارش کردند، اجرای HIIT باعث کاهش هایپرگلایسمی در بیماران دیابتی می‌شود[۲۴] که همسو با نتایج پژوهش حاضر است. در پژوهش دیگر، اسنولینگ و همکارانش گزارش کردند، اجرای HIIT، پاسخ گلوکز پس از صرف غذا و هم‌چنین هایپرگلایسمی را در بیماران دیابتی کاهش می‌دهد.[۲۵] بر اساس نتایج پژوهش‌ها به نظر می‌رسد، تمرین ورزشی با شدت بالا، احتمالاً در کنترل گلوکز خون بیماران دیابتی بهتر و موثرتر است،[۲۶] تمامی نتایج این تحقیقات و نتایج پژوهش حاضر بیانگر تأثیر فعالیت بدنی بر بهبود هایپرگلایسمی و کاهش میزان گلوکز پلاسمایی خون است و افزایش و تنظیم حساسیت انسولینی اساس ترین نقش فعالیت بدنی در بهبود هایپوگلایسمی در بیماران دیابتی است.[۲۹-۳۳]

با توجه به نتایج پژوهش متیو و همکارانش[i]، به نظر می‌رسد علت کاهش بیان *miR-23a* وجود گلوکز پلاسمایی بالا و افزایش عوامل آتروفی *Atrogin-1* باشد،[۳۴] در این راستا از نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر مشخص شد گلوکز پلاسمایی در گروه تمرین کرده نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشته است، که می‌توان نتیجه گرفت، احتمالاً افزایش *miR-23a* در این پژوهش به دلیل کاهش گلوکز پلاسمایی و جلوگیری از کاهش کمتر وزن گروه تمرین کرده است که باعث جلوگیری از آتروفی عضلانی شده است.

مشخص شده است، مهار شدن *Atrogin-1* به سطح گلوکز خون بستگی دارد.[۴،۵] وادا و همکارانش[ii] مشاهده کردند، *Atrogin-1* و پروتئین FOXO در شرایط آتروفی افزایش می‌یابند و *miR-23a* خواص ضد آتروفی دارد. آن‌ها مشاهده کردند، *miR-23a* از طریق چسبیدن به ′۳ UTR از ترجمه‌ی رونوشت *Atrogin-1* در شرایط آتروفی جلوگیری می‌کند.[۱۲] گولر و روسل[iii] نشـان دادند، در طی یک جلسه‌ی تمرین استقامتی دویدن، بیان *miR-23a* درموش‌های داوطلب کاهش می‌یابد.[۳۵] هم‌چنیـن زاچارویکس و همکارانش، نتیجه‌گیری کردند، در طول سه ساعت تمرین استقامتی تک جلسه‌ای، *miR-23a* کاهش می‌یابد.[۲۶] لین و همکارانش[i] گزارش کردند، هدف *miR-23a* دقیقا ′۳ UTR است و

i- Matthew B et all
ii- Wada S et al (2009)
iii- Guller I and Russell AP (2010)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

جالب این که در ورزش استقامتی بیان *miR-23a* تا ۸۴ درصد کاهش می‌یابد.[۱۱]

با توجه به نتایج مطالعه‌های گذشته[۱۱،۲۶،۳۵] و پژوهش حاضر شاید بتوان به این نکته اشاره کرد که تمرینات استقامتی در مقابل تمرینات تناوبی با شدت بالا در بیماران دیابتی که با مشکلات آتروفی عضلانی مواجه هستند روش تمرینی خوبی برای مقابله با این مشکل نخواهد بود.

چن و همکارانش[ii]، نشان دادند دیابت ایجاد شده باSTZ با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن باعث کاهش مشخص وزن عضله دوقلو در گروه دیابتی در مقایسه با گروه شاهد می‌شود و هشت هفته تمرین هوازی توانست که تا حدی از کاهش وزن عضله در موش‌های صحرایی دیابتی جلوگیری کند. این گروه نشان دادند، میزان بیان و پروتئین عامل آتروفیک MURF-1 در گروه دیابتی به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد و تمرین هوازی می‌تواند بیان MURF-1 را در موش‌های صحرایی دیابتی کاهش دهد که این مطلب پیشنهادکننده آن است که ورزش در مهار بیان MURF-1 در دیابتی‌ها نقش دارد.[۳۶] در پژوهش حاضر نیز با اندازه‌گیری وزن موش‌های صحرایی در هر دو گروه مشخص شد موش‌های صحرایی گروه شاهد طی پنج هفته ارزیابی، با کاهش وزن مواجه شدند، در حالی که گروه اجرای HIIT با افزایش معنی‌دار وزن روبه رو بودند. در گروه تمرین، ورزش انجام شده از کاهش وزن جلوگیری کرده و حتی تا حدودی باعث افزایش وزن شده است.

با توجه به افزایش وزن گروه تجربی، نسبت به گروه شاهد، به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی با شدت بالا از مهار مسیر عامل آتروفی Atrogin از طریق افزایش miR-23*a* افزایش توانسته تأثیر مثبت خود را در پیشگیری از تخریب بیشتر دیابت بر بافت عضلانی و آتروفی عضلانی بگذارد.

عدم کنترل فعالیت آزمودنی‌ها در دوره‌ی شبانه و هم‌چنین با توجه به ضرورت ارزیابی VO2max موش‌های صحرایی، یک روز در هفته به صورت هوازی تمرین می‌کردند که ناچار از دو مدل تمرین اجباری استفاده شد که این عوامل را می‌توان به عنوان محدودیت‌های پژوهش حاضر دانست. با بیان این موضوع و مشاهدات محقق، می‌توان خاطر نشان کرد که موش‌های صحرایی برای اجرای HIIT تمایل بیشتری نسبت به تمرین هوازی داشتند و در وهله‌های تمرین هوازی سعی در امتناع در اجرا و ادامه‌ی تمرین داشتند.

با در نظر گرفتن نتایج پژوهش حاضر و دیگر پژوهش‌ها به نظر می‌رسد تمرین‌های تناوبی با شدت بالا احتمالاً به دلیل بهبود هایپر گلایسمی، جلوگیری از کاهش وزن، کاهش عوامل آتروفی و افزایش *miR-23a* می‌تواند مداخله‌ی غیر دارویی مناسبی برای بیماران دیابتی که خود درگیر مسئله‌ی آتروفی عضلانی هستند، باشد. با توجه به اثرات دیابت نوع ۱، تمرین تناوبی با شدت بالا خواهد توانست در حفظ توده‌ی عضلانی این بیماران موثر باشد؛ البته برای اطمینان یافتن از این موضوع نیاز به پژوهش‌های بیشتری است.

i- Zacharewicz
ii-Lin et all(2009)
iii- Chen GQ et all (2011) -

References

1. Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common diseases in Iran. Press Khosravi; 2009.
2. Halvatsiotis P, Short KR, Bigelow M, Nair KS. Sy nthesis rate of muscle proteins, muscle functions, and amino acid kinetics in type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 2395-404.
3. Wada S, Kato Y, Okutsu M, Miyaki S, Suzuki K, Yan Z, et al. Translational suppression of atrophic regulators by microRNA-23a integrates resistance to skeletal muscle atrophy. J Biol Chem 2011; 286: 38456-65.
4. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Pi card A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell 2004; 117: 399-412.
5. Dehoux M, Van Beneden R, Pasko N, Lause P, Verniers J, Underwood L, et al. Role of the insulin-like growth factor I decline in the induction of atrogin-1/MAFbx during fasting and diabetes. Endocrinology 2004; 145: 4806-12.
6. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. Int J Obes(Lond) 2008; 32: 684-91.
7. Chaudhuri K, Chatterjee R. MicroRNA detection and target prediction: integration of computational and experimental approaches. DNA Cell Biol 2007; 26: 321-37.
8. Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology. Nature Reviews Cardiology 2009; 6: 419-29.
9. Miura P, Jasmin BJ. Utrophin upregulation for treating Duchenne or Becker muscular dystrophy: how close are we?. Trends Mol Med 2006; 12: 122-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

10. Safdar A, Abadi A, Akhtar M, Hettinga BP, Tarnopolsky MA. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice. PLoS One 2009; 4: e5610.
11. Lin Z, Murtaza I, Wang K, Jiao J, Gao J, Li PF. miR-23a functions downstream of NFATc3 to regulate cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 12103-8.
12. Wada S, Kato Y, Okutsu M, Miyaki S, Suzuki K, Asahara H, et al. miR-23a attenuates skeletal muscle atrophy by targeting MAFbx/atrogin-1 and MuRF1. In Journal of Physiological Sciences 2009; 59: 216-216.
13. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. Science 294: 1704–8.
14. Yang Z, Chen H, Si H, Li X, Ding X, Sheng Q, et al. Serum miR-23a, a potential biomarker for diagnosis of pre-diabetes and type 2 diabetes Acta Diabetol 2014; 51: 823-31.
15. Li Y, Wu H, Khardori R, Song YH, Lu YW, Geng YJ. Insulin-like growth factor-1 receptor activation prevents high glucose-induced mitochondrial dysfunction, cytochrome-c release and apoptosis. Biochem Biophys Res Communs 2009; 384: 259-64.
16. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. Acta Diabetol 2010; 47: 15-22.
17. Harding AH, Williams DE, Hennings SH, Mitchell J, Wareham NJ. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity?. Metabolism 2001; 50: 1186-92.
18. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2000; 32: 1345-60.
19. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 2010; 33: 2692-6.
20. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 684-91.
21. Meyer P, Normandin E, Gayda M, Billon G, Guiraud T, Bosquet L, et al. High-intensity interval exercise in chronic heart failure: protocol optimization. J Card Fail 2012; 18: 126-33.
22. Buchan DS, Ollis S, Young JD, Thomas NE, Cooper SM, Tong TK, et al. The effects of time and intensity of exercise on novel and established markers of CVD in adolescent youth. Am J Human Biol 2011; 23: 517-26.
23. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011; 300: R1303-10.
24. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. J Appl Physiol 2011; 111: 1554-60.
25. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients a meta-analysis. Diabetes Care 2006; 29: 2518-27.
26. Zacharewicz E, Lamon S, Russell AP. MicroRNAs in skeletal muscle and their regulation with exercise, ageing, and disease. Front Physiol 2013; 4: 266.
27. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 2155-62.
28. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhas-De-Castro R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. J Strength Cond Res 2007; 21: 751-6.
29. Karstoft K,Winding K, Knudsen SH, James NG, Scheel MM, Olesen J, et al. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemiac control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2014; 57: 2081–93.
30. Mikus CR, Oberlin DJ, Libla J, Boyle LJ,Thyfault JP. Glycaemic control is improved by 7days of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012; 55: 1417–23.
31. Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose etoleranceand insulin resistanc. Briefre view and some preliminary results. Acta Med Scand Suppl 1986; 711: 55–65.
32. Kjaer M, Hollenbeck CB, FreyHewitt B, Galbo H, Haskell W, Reaven GM. Glucoregulation and hormonal responses to maximal exercise in non-insulin-dependent diabetes. J Appl Physiol (1985) 1990; 68: 2067–74.
33. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z, Tarnopolsky MA, Riddell MC, Gibala MJ. Acutehigh-intensity interval exercise reduces the post prandial glucose response and prevalen ceofhypergly caemiain patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 575–7.
34. Hudson MB, Woodworth-Hobbs ME, Zheng B, Rahnert JA, Blount MA, Gooch JL, et al. miR-23a is decreased during muscle atrophy by a mechanism that includes calcineurin signaling and exosome-mediated export. Am J Physiol Cell Physiol 2014; 306: C551-C8.
35. Güller I, Russell AP. MicroRNAs in skeletal muscle: their role and regulation in development, disease and function. J Physiol 2010; 588: 4075-87.
36. Chen GQ, Mou CY, Yang YQ, Wang S, Zhao ZW. Exercise training has beneficial anti-atrophy effects by inhibiting oxidative stress-induced MuRF1 upregulation in rats with diabetes. Life Sci 2011; 89: 44-9.
37. Weinberg MS, Wood MJ. Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders: novel disease targets and therapeutics. Human molecular genetics 2009; 18: R27-39.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

Original Article

Effect of Five Weeks of High-Intensity Interval Training on the Expression of miR-23a and Atrogin-1 in Gastrocnemius Muscles of Diabetic Male Rats

Khoramshahi SH[1], Kordi MR[1], Delfan M[2], Gaeini AA[1], Safa M[3]

[1]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, [2]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Alzahra University, [3]Cellular and Molecular Research Center and Department of Hematology, Faculty of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: mrkordi@ut.ac.ir

Received: 07/05/2016 **Accepted**: 19/10/2016

Abstract

Introduction: One of the complications of diabetes is muscular atrophy. Considering the role of exercise in controlling diabetes complications, the aim of the study was to evaluate the effect of five weeks of high intensity interval training (HIIT) on miR-23a and Atrogin-1 genes expression in the gastrocnemius muscles of male diabetic rats. Materials and Method: For this purpose, diabetes was induced in 14 Wistar rats with an average weight of 260±10g by injection of Streptozotocin (50mg/kg). They were randomly divided into two groups, controls (n=7) and HIIT (n=7) group. The HIIT program included implementing four 3-minute sets at intensity of 85-90% VO2max and one-minute recovery between each set with intensity of 30 to 35% VO2max. Twenty-four hours after the last training session, animals were anesthetized, gastrocnemius muscles were removed and Mir-23a and Atrogin-1 genes expression was evaluated by quantitative REAL time PCR. Data were analyzed by using the Kolmogorov-Smirnov test and t-test with SPSS software, version 19 and Execle 2007 at a significance level of p≤0.05. Results: Analysis with independent t-test showed that the HIIT training caused a significant increase in expression of miR-23a and consequently significant decrease in expression of Atrogin-1 gene, compared to controls group. Conclusion: Evidently high intensity interval training due to decrease of hyperglycemia, change in expression of miR-23a and Atragin-1 can be an effective intervention to reduce diabetes complications such as muscle atrophy.

Keywords: Diabetes, High Intensity Interval Training, Gastrocnemius muscles, Muscle Atrophy, miR-23a, Atrogin-1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]