تغییرات انسولین سرم در پاسخ به تمرینات مقاومتی با تأکید بر فاکتور رونویسی Foxo1 در پانکراس رت های دیابتی

دریافت:۱۳۹۹/۰۵/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۲۲

مسعود جودی[۱]، عبدالعلی بنائی فر[۲*]، مجتبی ایزدی[۳]، سجاد ارشدی[٤]

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، تهران، ایران ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، تهران، ایران ۳. استادیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران ۴. استادیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، تهران، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: کاهش حساسیت انسولین در کنار ترشح ناکافی آن از پانکراس میل به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد. در مطالعه حاضر، اثر تمرینات مقاومتی بر بیان Forkhead box protein O1 (FOXO1) در بافت پانکراس، انسولین سرم و حساسیت انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲ اندازه‌گیری شد.

روش کار: تعداد ۱۴ سر موش صحرایی نر ویستار ۱۰ هفته‌ای از طریق تزریق رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین(STZ) دیابتی نوع ۲ شدند و به شیوه تصادفی به گروه‌های ورزش (۸ هفته تمرین مقاومتی، n = ۷) و کنترل (n = ۷) تقسیم شدند. تمرینات مقاومتی در قالب ۵ جلسه در هفته در قالب بالا رفتن از نردبان پله‌ای با اعمال مقاومت انجام گرفت. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، سطوح گلوکز، انسولین، حساسیت انسولین، عملکرد سلول بتا و بیان FOXO1 در بافت پانکراس بین دو گروه مقایسه شد. از آزمون آماری t مستقل جهت مقایسه متغیرها بین گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: تمرینات مقاومت به افزایش انسولین سرم ($p<۰/۰۵$)، حساسیت انسولین ($p<۰/۰۰۵$)، عملکرد سلول‌های بتا ($p<۰/۰۰۱$) و بیان FOXO1 در بافت پانکراس ($p<۰/۰۵$) و کاهش گلوکز ناشتا ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه کنترل منجر شد.

نتیجه‌گیری: کاهش سطح گلوکز خون در پاسخ به تمرینات مقاومتی را به هر دو افزایش حساسیت انسولین و عملکرد سلول‌های بتا می‌توان نسبت داد. بر پایه شواهد موجود، افزایش انسولین سرم و عملکرد سلول‌های بتا احتمالاً ریشه در افزایش بیان FOXO1 دارد، اگرچه مطالعات بیشتری جهت شناخت دقیق مکانیسم‌های عهده‌دار این تغییرات مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها: تمرین مقاومتی، بیان FOXO1، حساسیت انسولین، دیابت نوع ۲

* **نویسنده مسئول:** دانشیار فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، تهران، ایران

ایمیل: alibanaeifar@yahoo.com **تلفن:** ۰۹۱۲۲۲۵۱۷۷۹ **نمابر:** ۰۲۱۵۵۵۴۵۰۴۳

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

فرایند جبرانی سلول‌های بتا یکی از مکانیسم‌های ضروری و حیاتی پانکراس است که به‌واسطه افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا جهت غلبه بر مقاومت انسولین با منظور حفظ سطوح گلوکز در حضور دیابت نمایان می‌شود (۱). ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس به جهت حفظ هموستاز گلوکز در انسان و گونه‌های حیوانی انجام می‌گیرد (۲). ناتوانی این سلول‌ها در جبران مقاومت انسولین نقش مهمی در ناکارآمدی انسولین به موازات کاهش حساسیت انسولین در پیشرفت دیابت بازی می‌کند (۳).

این شرایط به نوعی در پاسخ به برخی عوامل نظیر استرس اکسیداتیو و اختلالات ژنتیکی در کنار دگرگونی هورمونی رخ می‌دهد (۴). به هنگام رژیم غذایی پرچرب، موش‌های ترانسژنیک FOXO1 در سلول بتا از گسترش یا افزایش گلوکز ناشی از رژیم پرچرب در امان می‌مانند. این اثر را می‌توان به افزایش توده و عملکرد سلول بتا نسبت داد (۵). این شواهد به ارتباط مستقیم بین افزایش فعالیتFOXO1 با فرآیند جبرانی سلول بتا در موش‌های چاق‌شده توسط رژیم غذایی پرچرب اشاره دارد و بیانگر نقش مؤثر FOXO1 در بهبود و تنظیم سازگاری فیزیولوژیکی توده و عملکرد سلول‌های بتا در موش‌های دارای رژیم غذایی پرکالری یا پرچرب می‌باشد (۵). FOXO1 به عنوان یک فاکتور رونویسی مؤثر در تنظیم متابولیسم گلوکولیپید معرفی شده‌است و تغییر در بیان آن در بافت‌های کبدی و سلول‌های پانکراس نقش مهمی را در سطوح گلوکز بازی می‌کند (۶). همچنین مشخص شده‌است که FOXO1 دی اسیله عملکرد سلول‌های بتا را به واسطه کاهش مصرف اسید چرب میتوکندریایی بهبود می‌بخشد و از این نکته که مهار اکسیداسیون اسید چرب در سلول‌های بتا از شیوه‌های موثر درمان دیابت است حمایت می‌کند (۶).

بر پایه این شواهد، تصور می‌شود افزایش سطوح پروتئین یا بیان آن در سلول‌های بتای پانکراس به افزایش سنتز و رهایی انسولین به جریان خون در پاسخ به بهبود عملکرد سلول‌های بتا منجر می‌شود. ایجاد راهکارهای منتهی به بهبود این فرآیند در کانون توجه محققان علوم تندرستی قرار دارد. در این زمینه، اگرچه مطالعات محدود هستند، اما برخی مطالعات به نقش تمرینات ورزشی در سطوح پروتئین یا بیان برخی فاکتورهای رونویسی مؤثر در مسیر سیگنالینگ سنتز انسولین در پانکراس اشاره داشته‌اند. بطوریکه در یک مطالعه، ۳ ماه تمرین مقاومتی به کاهش بیان Transcription Factor 7 Like 2 (TCF7L2) به‌عنوان یکی از مؤلفه‌های ژنتیکی مؤثر در سنتز انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲ منجر شد که پیامد آن افزایش انسولین سرم و کاهش گلوکز خون گزارش شده‌است (۷). در مطالعه دیگر، اجرای تمرینات هوازی با افزایش بیان Transcription factor MafA (Mafa) در سلول‌های پانکراس به عنوان دیگر فاکتور رونویسی مؤثر در سنتز انسولین همراه با بهبود حساسیت انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲ منجر شد (۸). از طرفی افزایش بیان FOXO1 در سلول‌های بتا به افزایش بیان MafA به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای رونویسی موثر در رونویسی ژن انسولین منجر می‌شود (۹). همچنین مشخص شده‌است که FOXO1 سلول‌های پانکراس را در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی محافظت می‌کند. این پدیده به نوعی توسط فعال‌شدن یا افزایش بیان MafA و NeuroD که به‌عنوان دو فاکتور رونویسی ژن انسولین معرفی شده‌اند ایجاد می‌گردد (۹). با این وجود، علیرغم اهمیت FOXO1، تنها مطالعه در این زمینه توسط Karimi و همکاران است که به افزایش بیان FOXO1 در بافت پانکراس در پاسخ به تمرینات تناوبی شدید در رت‌های دیابتی حاصل شده‌است (۱۰). از اینرو، با توجه به نقش مؤثر FOXO1 در فرآیندهای منتهی به سنتز انسولین در پانکراس، هدف از اجرای مطالعه حاضر تعیین تغییرات انسولین سرم در پاسخ به تمرینات مقاومتی با تاکید بر فاکتور رونویسی Foxo1 در پانکراس رت های دیابتی در رت های صحرایی دیابتی نوع ۲ است.

روش کار

در این مطالعه تجربی، جامعه آماری را رت‌های نر ویستار انستیتو پاستور تهران تشکیل دادند. نمونه آماری شامل ۱۴ سر موش صحرایی نر ویستار ۱۰ هفته‌ای در دامنه وزنی ۲۰±۲۲۰ گرم بود که از جامعه آماری انتخاب و در ادامه پس از القای دیابت نوع ۲ به شیوه تصادفی به گروه‌های ورزش (۸ هفته تمرین مقاومتی، n = ۷) و کنترل (n = ۷) تقسیم شدند. موش‌های صحرایی مورد مطالعه در محیط حیوان‌خانه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (۳±۲۲ سانتی گراد) و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ درصد در قفس‌هایی

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای پرچرب دسترسی داشته‌باشند.

القای دیابت نوع ۲

برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با PH=۴/۵ به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام گرفت (۱۱). جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد موش‌های صحرایی که از شرکت خوراک پارس‌دام خریداری گردید، ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد (۱۱). تشخیص چاقی با استفاده از شاخص لی (lee index) انجام گرفت به‌طوریکه موش‌های با مقادیر بالای ۳۱۰ به‌عنوان چاق تلقی شدند (۱۲). یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۱).

پروتکل تمرینات مقاومتی

پس از تفکیک موش‌های صحرایی به دو گروه مقاومتی و کنترل، گروه مقاومتی در یک دوره تمرینات مقاومتی که به مدت ۸ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۴ ست با ۵ تکرار در هر ست انجام گرفت، شرکت نمودند (۱۱). فواصل استراحتی بین ست‌ها 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 پله‌ای 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 به‌صورت 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. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، کلیه رت‌ها پس از یک گرسنگی شبانه ۱۰ تا ۱۲ ساعته (ناشتا) تشریح شدند.

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین مقاومتی بر پایه درصد وزن بدن به تفکیک هفته

زمان تمرین	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
اعمال مقاومت (درصد وزن بدن)	۳۰	۴۰	۵۰	۶۰	۷۰	۸۰	۹۰	۱۰۰

خون‌گیری و نمونه‌گیری بافتی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر دو گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان، نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت پانکراس نمونه‌برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater™[1] با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایشهای مولکولی غوطه‌ور گردید.

غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فناوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون تهران اندازه‌گیری شد. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت تجاری (Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. از مقادیر گلوکز و انسولین ناشتا برای محاسبه عملکرد سلول‌های بتا (HOMA-B) و حساسیت انسولین (insulin sensitivity) استفاده گردید (۱۳، ۱۴).

$$\text{Insulin sensitivity} = 1/[\log(\text{fasting insulin}) + \log(\text{fasting glucose})]$$

$$\text{HOMA-B} = \frac{20 \times \text{Fasting Insulin } (\mu U/ml)}{\text{Fasting Glucose } (mmol/l) - 3.5}$$

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت (۱۵). تعیین FOXO1 mRNA توسط RT-Real time PCR به‌وسیله سیستم

[1] RNA Stabilization reagent 50 mL

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت.

پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه از RNA Polymrasell به‌عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان FOXO1 استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده‌اند.

جدول ۲. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
FOXO1	For: CACCCTCTGCTGCCAAGATG Rev: GGCGAGGACTGGGTTGAC	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

از آزمون شاپرووِیک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. مقایسه متغیرها بین دو گروه با استفاده از آزمون تی مستقل انجام گرفت. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام گرفت و تغییرات کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

جدول ۳، داده‌های مربوط به سطوح پیش و پس آزمون وزن بدن را در هر دو گروه نمایش می‌دهد. یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر عدم تفاوت معنی‌دار وزن بدن بین دو گروه در شروع مطالعه است ($p >$۰/۰۵). علی‌رغم این‌که سطوح وزن بدن در هر دو گروه در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه به میزان معنی‌داری افزایش یافت ($p<$۰/۰۰۱)، اما وزن بدن در پایان مطالعه در گروه مقاومتی به میزان معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ($p<$۰/۰۰۰۵). به‌عبارتی، اعمال تمرینات مقاومتی به افزایش وزن رت‌های گروه ورزش نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند منجر شد.

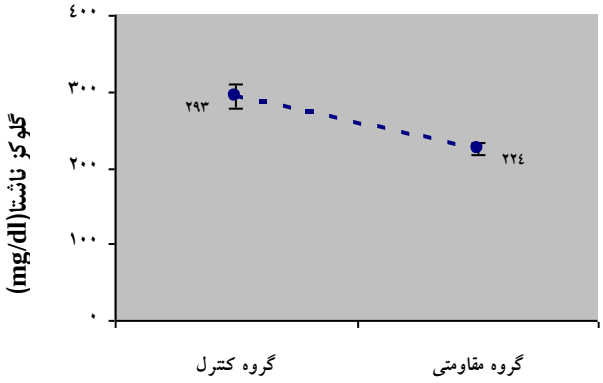
جدول ۳. میانگین و انحراف معیار وزن بدن (گرم) در شرایط قبل و پس از تمرینات مقاومتی در گروه‌های مورد مطالعه

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

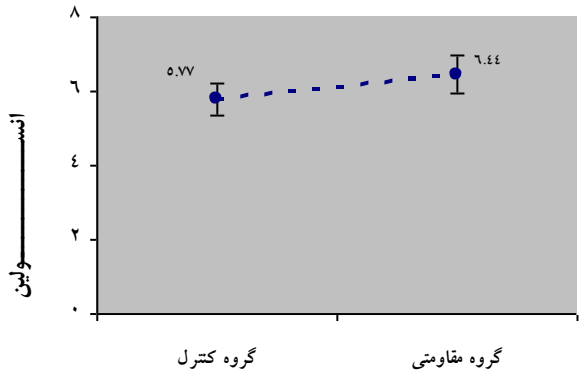
بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، اجرای تمرینات مقاومتی به کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا منجر شد ($p<$۰/۰۰۱، نمودار ۱). همچنین سطوح انسولین سرم نیز در پاسخ به تمرینات مقاومتی به میزان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ($p<$۰/۰۵، نمودار ۲). برنامه تمرینی همچنین با افزایش معنی‌دار هر دو حساسیت انسولین ($p<$۰/۰۰۵ ، نمودار ۳) و عملکرد سلول‌های بتا ($p<$۰/۰۰۱، نمودار ۴) همراه بود.

در پاسخ به تمرینات مقاومتی، بیان نسبی FOXO1 در بافت پانکراس نیز نسبت به گروه کنترل به میزان معنی‌داری افزایش یافت ($p <$۰/۰۵، نمودار ۵).

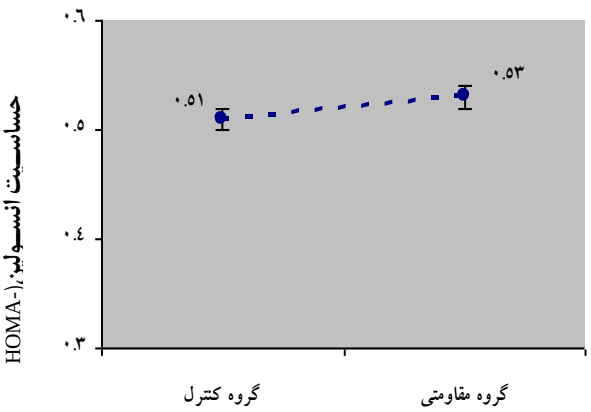
[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]



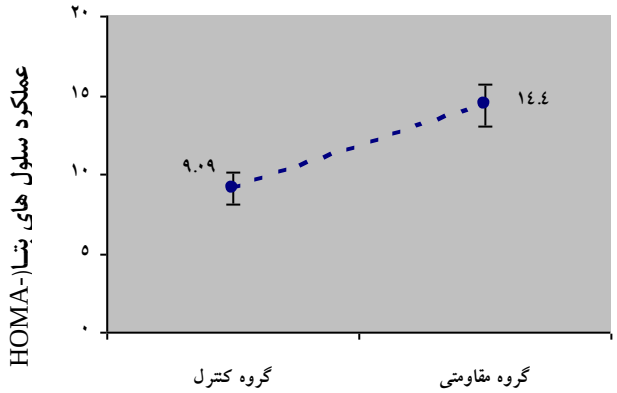
نمودار ۱. پاسخ گلوکز ناشتا به تمرینات مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل



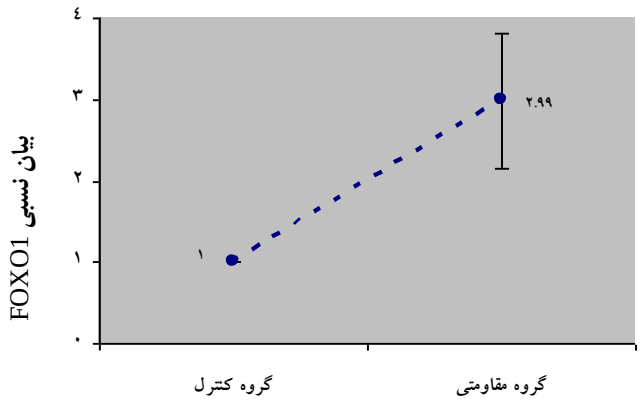
نمودار ۲. پاسخ انسولین سرم به تمرینات مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل



نمودار ۳. پاسخ حساسیت انسولین به تمرینات مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل



نمودار ٤. پاسخ عملکرد سلول های بتا به تمرینات مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل



نمودار ۵. بیان نسبی FOXO1 در بافت پانکراس در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

بحث

افزایش بیان FOXO1 در بافت پانکراس رت‌های دیابتی، یافته اصلی مطالعه حاضر است. همچنین تمرینات مقاومتی با کاهش سطوح گلوکز و افزایش انسولین سرم همراه بود. در این زمینه اگرچه یافته‌های متناقضی قابل مشاهده‌اند، اما اغلب نتایجی همسو با یافته‌های ما گزارش شده‌اند. به‌طوریکه، Maltais و همکاران، عدم تغییر انسولین و گلوکز در پاسخ به ۴ ماه تمرین مقاومتی را گزارش نموده‌اند (۱۶). همچنین در مطالعه دیگری، ۲۰ هفته فعالیت ورزشی در قالب ۳ الی ۵ جلسه با شدت ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه در هفته به تغییری در هموگلوبین گلیکوزیله به‌عنوان برآیندی از تغییرات طولانی مدت گلوکز منجر نشد (۱۷). در مطالعه Leggate و همکاران، ۲ هفته تمرین تناوبی شدید به تعداد ۶ جلسه در هفته به تغییری در حساسیت انسولین در مردان چاق منجر نشد (۱۸). با این وجود، Glans و همکاران، کاهش قابل توجه گلوکز را متعاقب ۶ ماه تمرین هوازی و مقاومتی در بیماران دیابتی گزارش نموده‌اند (۱۹). در مطالعه Lopes و همکاران نیز ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی + هوازی) به کاهش معنی‌دار گلوکز همراه با افزایش حساسیت انسولین منجر شد (۲۰). در مطالعه دیگری، افزایش ترشح انسولین از جزایر پانکراس ایزوله شده، متعاقب ۸ هفته تمرین شنا گزارش شد (۲۱).

فعالیت ورزشی، توده سلول‌های بتا را از طریق فرآیند هایپرپلازی و کاهش مرگ سلولی افزایش می‌دهد (۲۲). بر پایه شواهد بالینی، جدا از بهبود حساسیت انسولین، افزایش انسولین سرم و پیامد آن کاهش گلوکز خون در مطالعه حاضر را می‌توان به بهبود عملکرد سلول‌های بتا در پاسخ به تمرینات مقاومتی نسبت داد. در این زمینه، ایزدی و همکاران افزایش انسولین سرم در پاسخ به تمرینات ورزشی در بیماران دیابتی نوع ۲ را به بهبود عملکرد سلول‌های بتا نسبت داده‌اند (۷). از طرفی، مطالعات پیوستگی ژنی، وابستگی عملکرد سلول‌های بتا و سنتز انسولین را به نوعی به عوامل رونویسی موثر در مسیرهای سیگنالینگ انسولین در سلول‌های بتا عنوان نموده‌اند (۹). مطالعات پیوستگی ژنی از نقش بالقوه FOXO1 در توده و عملکرد سلول‌های بتا حمایت نموده‌اند (۱، ۳) و در کنار سایر عوامل اثرگذار، اختلال عملکرد سلول‌های بتا یا اختلال در مسیرهای سیگنالیگ انسولین در سلول‌های بتا را به نوعی نیز به تغییر در فعالیت، سطوح پروتئین یا بیان FOXO1 در این سلول‌ها نسبت داده‌اند (۱، ۳، ۵، ۶). از طرفی، کریمی و همکاران با استناد به نتایج خود، افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا در پاسخ به تمرینات تناوبی شدید (HIIT) را به نوعی به افزایش بیان FOXO1 در بافت پانکراس نسبت داده‌اند (۹). لازم به ذکر است که در پانکراس بالغ، FOXO1 منحصرا در سلول‌های بتا بیان می‌شود (۲۳).

به‌طور کلی، اختلال سلول‌های بتا در پاسخ به برخی مکانیسم‌ها نظیر استرس اکسیداتیو، استرس هایپوکسیک یا رتیکولوم آندوپلاسمیک همچنین سایتوکین‌های التهابی شدت می‌گیرد و تداوم این فرآیند به آپوپتوز و ناتوانی در تکثیر سلولهای بتا منجر می‌شود (۲۴). این ناهنجاری‌ها توسط تغییر برخی فاکتورهای رونویسی ژنتیکی نیز تغییر می‌یابند. شواهد آزمایشگاهی حاکی از این است که فعال‌شدن پروتئین FOXO1 به‌واسطه انتقال هسته‌ای وابسته به دی‌استیلیشن به جهت مهار یا کند کردن فرآیند پیشرفت این ناهنجاری‌ها صورت می‌گیرد. اگرچه چگونگی تأثیر FOXO1 دی‌اسیله‌شده روی این فرآیند هنوز مشخص نشده‌است (۵).

FOXO1 به‌واسطه سه مکانیسم جداگانه شامل افزایش توده سلول بتا، افزایش حساسیت سلول‌های بتا به گلوکز و افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی سلول‌های بتا به بهبود فرآیند جبرانی سلول‌های بتا جهت افزایش ترشح انسولین در پاسخ به مقاومت انسولین منجر می‌شود. این اثرات توجیهی برای افزایش ترشح انسولین وابسته گلوکز و افزایش تحمل گلوکز در موشهای ترانس ژنیک FOXO1 در سلولهای بتا می‌باشد (۳). به‌هنگام قرارگیری سلول‌های بتا در معرض استرس اکسیداتیوها، FOXO1 جهت اعمال عملکرد خود از سیتوپلاسم به درون هسته سلول انتقال می‌یابد (۲۵). از طرفی، کاهش یا محدود شدن FOXO1 در هسته، در موش‌های فاقد رسپتور انسولین در سلول‌های بتا با کاهش توده این سلول‌ها همراه است (۲۶). افزایش بیان FOXO1 همچنین به‌واسطه افزایش اثرات سیگنالیگ GLP-1 بر تکثیر و بقای سلول‌های بتا منجر می‌شود (۲۷، ۲۸). از طرفی، فسفوریلاسیون FOXO1 یکی از موثرترین فرآیندهای ضد آپوپتیک به‌هنگام کاهش فعالیت AKT است (۲۹). افزایش بیان FOXO1 در سلول‌های بتا به کاهش هایپرپلازی این سلول‌ها در موش‌های مقاوم به انسولین می‌شود که به نوعی از کاهش و مرگ سلولی سلول‌های بتا در پاسخ به مقاومت انسولین طولانی مدت ممانعت می‌کند (۳۰، ۳۱). نقش محافظتی FOXO1 روی سلول‌های بتا، همچنین

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

به‌واسطه افزایش بیان MafA و NeuroD به‌عنوان دو فاکتور رونویسی موثر و ضروری در رونویسی ژن انسولین در سلول‌های بتا نمایان می‌شود (۳۰).

به‌نظر می‌رسد FOXO1 علاوه بر نقش خود در تنظیم فیزیولوژیکی توده سلول‌های بتا، دارای نقش بالقوه‌ای در هایپرپلازی سلول‌های بتا در موش‌های مقاوم به انسولین باشد (۳۱). با این وجود، مکانیسم‌های تنظیم‌کننده FOXO1 در توده سلول‌های بتا و سازگاری آنها با پدیده مقاومت انسولین ناشناخته مانده‌اند. در یک جمع‌بندی، اگرچه شواهد ژنتیکی موجود به نقش مؤثر FOXO1 در مسیرهای سیگنالینگ انسولین و عملکرد سلول‌های بتا اشاره دارند و یافته‌های مطالعه حاضر به نوعی از افزایش بیان این مولفه رونویسی در پانکراس به موازات بهبود عملکرد سلول بتا و ترشح انسولین در پاسخ به تمرینات مقاومتی حمایت می‌کند، اما خاطرنشان می‌شود که تنها اندازه‌گیری FOXO1 تعیین‌کننده این تغییرات نیست و اندازه‌گیری سطوح پروتئین یا بیان دیگر مولفه‌های رونویسی جهت شناخت مکانیسم‌های عهده‌دار این تغییرات در پاسخ به ورزش ضروری به‌نظر می‌رسد. از اینرو، علی‌رغم تعیین پاسخ بیان FOXO1 به‌عنوان یکی از مهمترین عوامل مؤثر در عملکرد سلول‌های بتا به‌عنوان نقطه قوت این مطالعه می‌باشند، اما اندازه‌گیری دیگر عوامل رونویسی از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر هستند.

نتیجه‌گیری

علاوه بر افزایش حساسیت انسولین و بهبود گلوکز خون، تمرینات ورزشی همچنین به بهبود سطوح انسولین سرم و افزایش عملکرد سلول‌های بتا در رت‌های دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود. بر پایه شواهد موجود و یافته‌های مطالعه حاضر، این بهبود احتمالا ریشه در افزایش بیان FOXO1 در سلول‌های بتای پانکراس دارد. با این وجود، شناخت بیشتر مکانیسم‌های عهده‌دار این تغییرات، نیازمند مطالعات سلولی مولکولی بیشتر در این زمینه است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب رساله دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب با کد اخلاق (IR.SSU.REC.1398.413) در پاییز ۱۳۹۸ مصوب شده‌است. نویسندگان مقاله از همکاری کارکنان انستیتو پاستور تهران در آزمایش‌های ژنتیکی تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Talchai SC, Accili D. Legacy effect of FOXO1 in pancreatic endocrine progenitors on adult β-cell Mass and Function. Diabetes. 2015; 64(8):2868-79.
2. Rutter GA, Pullen TJ, Hodson DJ, Martinez-Sanchez A. Pancreatic β-cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. The Biochemical Journal. 2015; 466(2):203-18.
3. Zhang T, Kim DH, Xiao X, Lee S, Gong Z, Muzumdar R, et al. FOXO1 plays an important role in regulating β-cell compensation for insulin resistance in male mice. Endocrinology. 2016; 157(3):1055-70.
4. Ruchat SM, Rankinen T, Weisnagel SJ, Rice T, Rao DC, Bergman RN, et al. Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by PPARG Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study. Diabetologia. 2010; 53(4):679-89.
5. Kim-Muller JY, Kim YJ, Fan J, Zhao S, Banks AS, Prentki M, et al. FOXO1 deacetylation decreases fatty acid oxidation in β-Cells and sustains insulin secretion in diabetes. Journal of Biological Chemistry. 2016; 291(19):10162-72.
6. Chen Z, Meng C, Liu J, Zhang J, Kou Y, Zhang L, et al. Effects of gastric bypass on FOXO1 expression in the liver and pancreas of diabetic rats. Endocrine Research. 2016; 41(1):57-63.
7. Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S. The effect of three months of resistance training on TCF7L2 expression in pancreas tissues of type 2 diabetic rats. Avicenna Journal of Medical Biochemistry. 2016; 4(1):e33294.
8. Farajtabar Behrestaq S, Shakeri N, Ghazalian F, Nikbakht H. The effect of 12 weeks aerobic training on the Mafa gene expression of pancreas in the male wistar rats type 2 eiabetes. Iranian Journal of Diabetes and Obesity. 2018; 10(2):73-9.
9.Kitamura YI, Kitamura T, Kruse JP, Raum JC, Stein R, Gu W, et al. FOXO1 protects against pancreatic B-cell failure through NeuroD and MafA induction. Cell Metabolism. 2005; 2(3): 153-63.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

10. Karimi M, Eizadi M. The effect of interval training on FOXO1 expression in pancreas tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. Razi Journal Medical Sciences. 2019; 26(6):95-104.
11. Eizadi M, Mirakhori Z, Amini A. The effect of 8-week resistance training on IRS-1 gene expression in gastrocnemius muscle and glycemic profile in diabetes rats. Archives of Medical Laboratory Sciences. 2019; 5(1):23-30.
12. Lee MO. Determination of the surface area of the white rat with its application to the impression of metabolic results. American Physiological Society. 1929; 89: 24-33.
13. Eizadi M, Behboudi L, Zahedmanesh F, Afsharmand Z. Effect of acute and chronic exercise on beta-cell function in diabetic patients. Knowledge & Health. 2012; 6(4): 15-19.
14. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care. 2001; 24(3):460-4.
15. 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.
16. 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. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 2016 Feb; 26(1):71-7.
17. 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. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009; 92(1):23-30.
18. Leggate M, Carter WG, Evans MJ, Vennard RA, Sribala-Sundaram S, Nimmo MA. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. Journal of Applied Physiology (1985). 2012; 112(8):1353-60.
19. 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 Research and Clinical Practice. 2009; 85(1):69-74.
20. Lopes WA, Leite N, da Silva LR, Brunelli DT, Gáspari AF, Radominski RB, et al. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. Journal of Sports Sciences. 2016; 34(20):1902-12.
21. Oliveira CAM, Paiva MF, Mota CAS, Ribeiro C, Leme JACA, Luciano E, et al. Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats. Islets. 2010; 2(4):240-6.
22. Sunmin P, Sang MH, Ji EL, So RS. Exercise improves glucose homeostasis that has been impaired by a high-fat diet by potentiating pancreatic β-cell function and mass through IRS2 in diabetic rats. Journal of Applied Physiology. 2007; 103(5): 1764-71.
23. Buteau J, Accili D. Regulation of pancreatic b -cell f unction by the f orkhead protein FOXO1. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2007; 9:140–6.
24. Kitamura T. The role of FOXO1 in β-cell failure and type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology. 2013; 9(10):615-23.
25. Kawamori D, Kaneto H, Nakatani Y. The forkhead transcription factor FOXO1 bridges the JNK pathway and the transcription factor PDX -1 through its intra- cellular translocation. Journal of Biological Chemistry. 2006; 281: 1091–8.
26. Hennige AM, Burks DJ, Ozcan U. Kulkarni RN, Park S, Schubert M, et al. Up regulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic beta cells prevents diabetes. Journal of Clinical Investigation. 2003; 112(10): 1521–32.
27. Buteau J, Spatz ML, Accili D. Transcription factor FOXO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass. Diabetes; 2006: 55(5):1190-6.
28. Martinez SC, Méneur CC, Mizrachi EB, Permutt MA. Glucose regulates FOXO1 through insulin receptor signaling in the pancreatic islet beta-cell. Diabetes. 2006; 55(6):1581-91.
29. Alikhani M, Alikhani Z, Graves DT. FOXO1 functions as a master switch that regulates gene expression necessary for tumor necrosis factor-induced fibroblast apoptosis. Journal of Biological Chemistry. 2005; 280(13):12096-102.
30. Nakae J, Oki M, Cao Y. The FOXO transcription factors and metabolic regulation. Federation of European Biochemical Societies Letter. 2008; 582(1):54-67.
31. Okamoto H, Hribal ML, Lin HV, Bennett WR, Ward A, Accili D. Role of the forkhead protein FOXO1 in beta cell compensation to insulin resistance. Journal of Clinical Investigation. 2006; 116(3):775-82.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

The changes of serum insulin in response to resistance training with emphasis on FOXO1 in pancreas of diabetes rats

Received: 6 Aug 2020 Accepted: 13 Oct 2020

Masoud Joodi[1], Abdolali Banaeifar[2]*, Mojtaba Eizadi[3], Sajad Arshadi[4]

1. Ph.D student of Exercise physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran 2. Associated Professor of Exercise Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran 3. Assistant Professor of Exercise Physiology, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran 4. Assistant Professor of Exercise Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Decreased insulin sensitivity and its secretion of pancreas increase the risk of developing type 2 diabetes (T2D). In the present study it was aimed to assess the effect of resistance training on Forkhead box protein O1 (FOXO1) expression in pancreas tissue, serum insulin, and insulin sensitivity in obese rats with T2D.

Materials and Methods: T2D was induced by high fat diet and Streptozotocin (STZ) in 14 male wistar rats, then they were randomly divided into exercise (resistance training, 8 weeks, n = 7) and control (n = 7) groups. Resistance training was performed 5 sessions a week in the form of climbing a ladder with resistance. Glucose, insulin, insulin sensitivity, beta cell function and FOXO1 expression in pancreas tissue were measured, 48 hours after the last training exercise, and compared between 2 groups. Independent t-test was run for comparing variables between groups.

Results: PCOS rats showed significant anxiety-like behaviors in the elevated plus maze (decrease in open arm time and entries percent). Open field test also showed anxiety in PCOS rats compared with the control animals (decrease in the inner time, $p<0.05$). Exercise protocol in PCOS rats significantly reduced anxiety in both tests.

Conclusion: Resistance training resulted in significant increase in serum insulin ($p<0.05$), insulin sensitivity ($p<0.005$), beta cell function ($p<0.001$) and FOXO1 expression in pancreas tissue ($p<0.05$) and decrease in fasting glucose ($p<0.001$) in comparison with the control group.

Conclusion: Decreased blood glucose in response to resistance training can be attributed to both increased insulin sensitivity and beta cell function. Based on the available evidence, increased serum insulin and beta cell function may be rooted in increased FOXO1 expression, although further studies are required in order to accurately identify the mechanisms responsible for these changes.

Keywords: Resistance training, FOXO1 expression, Insulin sensitivity, Type 2 diabetes

***Corresponding Author:** Associated Professor of Exercise Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran

Email: alibanaeifar@yahoo.com **Tel:** +989227712670 **Fax:** +982155545043

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]