

تاثیر ۶ هفته تمرین تناوبی بر رهایی گلوکز کبدی با تاکید بر بیان FOXO1 در هیپاتوسیت های رت های دیابتی نوع ۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۰۳ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷/۱۴

خلاصه

مقدمه: علیرغم مطالعات متعدد در خصوص درمان دیابت نوع ۲، مطالعات کمی با هدف اثر تمرین ورزشی بر مولفه های متابولیکی یا ژنتیکی موثر بر رهایی گلوکز کبدی در این بیماران پرداخته اند. در مطالعه حاضر، هدف تعیین اثر تمرینات تناوبی بر بیان کبدی FOXO1 همچنین گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در رت های چاق دیابتی نوع ۲ است.

روش کار: برای این منظور، دیابت نوع ۲ توسط ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب و تزریق درون صفاقی STZ (۲۵ میلیگرم بر کیلوگرم) به ۱۴ سر رت نر ویستار القا شد و سپس به گروه های کنترل ($n=7$) و تناوبی ($n=7$) تقسیم شدند. رت های گروه تناوبی یک دوره تمرینات تناوبی ۶ هفته ای را به تعداد ۵ جلسه در هفته کامل کردند و گروه کنترل در تمرین شرکت نداشتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، گلوکز ناشتا، انسولین سرم، هموگلوبین گلیکوزیله و بیان FOXO1 در سلول های کبدی اندازه گیری شده و توسط آزمون تی مستقل بین گروه ها مقایسه شدند.

نتایج: تمرینات تناوبی به کاهش معنی دار بیان FOXO1 در سلول های کبدی نسبت به گروه کنترل منجر شد ($p=0/023$). علاوه بر این، تمرینات تناوبی به کاهش معنی دار گلوکز ($p=0/001$)، هموگلوبین گلیکوزیله ($p=0/008$) و افزایش معنی دار انسولین سرم ($p=0/001$) نسبت به گروه کنترل منجر شد.

نتیجه گیری: بر پایه این نتایج، بهبود گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله پس از تمرینات تناوبی را شاید بتوان به کاهش بیان کبدی FOXO1 یا افزایش انسولین سرم در پاسخ به این شیوه تمرینی نسبت داد.

کلمات کلیدی: دیابت نوع ۲، تمرین تناوبی، رهایی گلوکز کبدی، بیان ژن

مهرداد شریعتی^۱

مجتبی ایزدی^{۱*}

داود خورشیدی^۱

^۱گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران

نویسنده مسئول: دکتر مجتبی ایزدی، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران

Email: mojtaba25izadi@gmail.com

مقدمه

دیابت یک چالش بزرگ سلامت جهانی است، به طوری که تخمین زده می شود در سال ۲۰۲۴، ۵۸۹ میلیون بزرگسال مبتلا به دیابت وجود داشته باشند که تقریباً از هر دو نفر، یک نفر از بیماری خود مطلع نبوده است. علاوه بر این، ۱.۱ میلیارد بزرگسال دیگر در سراسر جهان دچار اختلال تحمل گلوکز یا اختلال قند خون ناشتا هستند که آنها را مستعد افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ می کند (۱). در دیابت افزایش قند خون تا حدی به اختلال در تولید گلوکز کبدی بخصوص افزایش سرعت گلوکونئوژنز بستگی دارد (۲). در کبد مقاومت به انسولین تولید گلوکز را به دلیل ناتوانی انسولین در بیان/فعالیت آنزیم های گلوکونئوژنز افزایش می دهد (۳). گلوکونئوژنز کبدی به وسیله چندین آنزیم کلیدی، نظیر فسفانووال پیرووات کربوکسی کیناز ۱، گلوکز ۶ فسفاتاز و پیرووات دهیدروژناز کیناز ۴ تنظیم می شود (۴).

در این میان ژن Foxo1 از عوامل رونویسی مسیر سیگنالینگ انسولین است که به طور غیر مستقیم در شیوع یا شدت دیابت نوع ۲ موثر است. ژن Foxo1 بر روی کروموزوم ۱۴.۱۳q قرار دارد که یک فاکتور رونویسی کلیدی در سیگنالینگ انسولین در کبد، بافت چربی و پانکراس می باشد (۵). مطالعات نشان داده اند که Foxo1 در ابتلا به دیابت نوع ۲ نقش دارد (۶). پروتئین های Foxo1 در تنظیم چندین مسیر متابولیکی در گیر در واکنش به ناشتایی شامل گلوکونئوژنز، گلیکولیز و لیپوژنز دخالت دارند (۷) و مهار عملکرد Foxo1 برای توانایی انسولین در تنظیم تولید گلوکز کبدی و هموستاز گلوکز مهم می باشد (۸). انسولین با اتصال به گیرنده خود فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز و پروتئین کیناز B (AKT) را فعال می کند. AKT منجر به فسفوریلاسیون Foxo1 می شود (۹). فسفوریلاسیون Foxo1 بیان تعدادی از ژن های درگیر در گلوکونئوژنز را متوقف می کند (۱۰). در مقابل، در وضعیت بدون فسفوریلاسیون، Foxo1 بیان آنزیم های کلیدی درگیر در گلوکونئوژنز مانند فسفانووال پیرووات کربوکسیلاز و گلوکز ۶ فسفاتاز را افزایش می دهد (۱۱). همچنین مطالعات نشان داده اند که Foxo1 با بیان

ژن فاکتور هسته ای کبدی (hepatocyte nuclear factor 4α) نقش مهمی در تنظیم ژن های گلوکوکیناز و گلوکز ۶ فسفاتاز در واکنش به ناشتایی و غذا خوردن دارد (۱۲).

نتایج مطالعه ای نشان داد که Foxo1 از طریق HNF-4α، بیان ژن گلوکوکیناز را مهار و در بیان ژن گلوکز ۶ فسفات مشارکت دارد (۱۳). عموماً فعالیت ورزشی به دلیل اثرات مفید بر روی کنترل گلوکز برای درمان دیابت نوع ۲ توصیه می شود (۱۴). تمرینات ورزشی عملکرد انسولین را بهبود می بخشد و اثر چشمگیری بر مسیرهای سیگنالینگ انسولین دارند (۱۵). همچنین فعالیت ورزشی هموستاز گلوکز و حساسیت انسولین را بهبود می بخشد. بعد از فعالیت ورزشی حاد حساسیت به انسولین در بافت هایی نظیر عضله اسکلتی، چربی، کبد و هیپوتالاموس افزایش می یابد (۱۶). با این وجود، علیرغم اینکه مطالعات ژنتیکی به ارتباط متقابل مسیرهای سیگنالینگ انسولین با بیان FOXO1 اشاره نموده اند. اما تاکنون مطالعاتی که مستقیماً اثر ورزش و تمرینات ورزشی را روی عملکرد آن در بافت کبد دنبال نماید به ندرت انجام شده است. تنها در یک مطالعه به اثر فعالیت ورزشی حاد بر کاهش تولید گلوکز از کبد از طریق مسیر FOXO1 در موش های مقاوم به انسولین پرداخته است که نتایج آن حاکی از کاهش فعالیت مسیرهای سیگنالینگ FOXO1 بود و در نتیجه فعالیت ورزشی حاد هموستاز گلوکز را بهبود بخشید (۱۷). لازم به ذکر است که مطالعات پیشین همواره از حضور مقاومت انسولین و اختلال عملکرد انسولین در بافت چربی و عضلات اسکلتی حمایت نموده اند (۱۸). از طرفی، برخی مطالعات آشکار نموده اند که کاهش بیان FOXO1 دارای نقش مهمی در سازگاری عضله اسکلتی به تمرین استقامتی است بطوریکه مهار فعالیت FOXO1 به افزایش ظرفیت اکسایشی عضلات در پاسخ به تمرینات استقامتی منجر می شود (۱۹).

در مطالعه آزاد و همکاران (۲۰۱۶)، نیز یافته ها آشکار نمود که هر دو تمرین آبی و تمرینات طولانی مدت (۹ هفته) برونگرا در قالب دویدن روی تردمیل با شیب منفی به تغییر معنی دار در FOXO1 در عضله پهن خارجی رت های آزمایشگاهی منجر

می‌شود با این تفاوت که تمرین آنی بیان FOXO1 را به میزان ۳/۶۲ افزایش و تمرینات طولانی مدت ۹ هفته بیان FOXO1 را به میزان ۰/۵۶ نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد (۲۰). با وجود مطالعات محدود در خصوص تاثیر تمرین ورزشی بر بیان FOXO1 در سایر بافت های بدن و همچنین عدم وجود مطالعات کافی که مستقیماً اثر تمرینات ورزشی را روی بیان FOXO1 در بافت کبد و تاثیر متقابل آن بر انسولین و مقاومت انسولین را اندازه گیری نماید زمینه را جهت اجرای مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات و تناوبی شدید بر بیان FOXO1 در بافت کبد، انسولین، گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله در رت های دیابتی نوع ۲ فراهم می‌نماید.

روش کار

جامعه آماری مطالعه حاضر را رت های نر ویستار انستیتو پاستور تهران تشکیل می‌دهند. نمونه آماری عبارتند از ۱۴ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته ای در دامنه وزنی 220 ± 10 گرم که پس از القای دیابت نوع ۲ به گروه های کنترل و تناوبی تقسیم شدند. رت های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) با دمای (22 ± 3) سانتی گراد، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ نگهداری شدند. تعداد سه رت در قفس هایی از

جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی متر به گونه ای نگهداری شد که آزادانه به آب و غذای پر چرب دسترسی داشته باشند. رژیم غذایی پرچرب تا پایان مطالعه ادامه داشت.

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 سترات با $PH=4/5$ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد رت های صحرایی که از شرکت خوراک پارس دام خریداری گردید ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص اضافه شد. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه گیری 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 (۲۱).

پروتکل تمرینی: پس از القای دیابت، رت ها به شیوه تصادفی به گروه های کنترل ($n = 7$) و تناوبی ($n = 7$) تقسیم شدند. در ادامه گروه تناوبی در یک دوره تمرینات تناوبی شدید به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه ۳۰ دقیقه ای در هفته در قالب دویدن روی تردمیل با ۱۰ تکرار ۴۰ ثانیه ای و استراحت فعال ۲ دقیقه ای بین هر تکرار شرکت کردند (۲۲).

پروتکل تمرین تناوبی در قالب جدول:

جدول ۱- الگوی اجرای تمرینات تناوبی به تفکیک هفته و سرعت دویدن در مرحله تمرین و استراحت فعال در گروه ورزش			
هفته	مرحله ورزش سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	مرحله استراحت سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	شیب تردمیل
اول	۲۵	۱۰	۵
دوم	۲۵	۱۰	۱۰
سوم	۲۸	۱۰	۱۰
چهارم	۳۲	۱۰	۱۰
پنجم	۳۵	۱۰	۱۰
ششم	۳۵	۱۰	۱۰

* زمان دویدن در مرحله ورزش ۴۰ ثانیه و در مرحله استراحت فعال ۲ دقیقه است.

نمونه گیری بافتی و استخراج RNA

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت های مورد مطالعه در هر ۲ گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند و نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت کبد رت ها نمونه برداری شده و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب های ۱/۸ حاوی

مایع RNAlater با نسبت ۲۰ درصد جهت انجام آزمایش های ژنتیک قرار گرفت.

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini kit شرکت QIAGEN انجام گرفت. تعیین gene mRNA توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله ای One Step SYBR TAKARA شرکت تاکارا مطابق با دستور العمل شرکت استفاده گردید. از شرکت RNA PolymraseII به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول ۲ بیان شده اند.

جدول ۲: الگوی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

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

بدن در گروه تناوبی به میزان معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود ($P = 0/001$).

جدول ۳: وزن بدن (گرم) در شرایط قبل مداخله های تمرینی در گروه های مورد مطالعه (انحراف استاندارد + میانگین).

Sig	پس از مداخله	قبل از مداخله	گروه
(تی همبسته)			
۰/۰۰۱	۴۳۸ ± ۹	۳۴۲ ± ۱۴	کنترل
۰/۰۰۱	۳۸۸ ± ۸	۳۳۶ ± ۷	تناوبی
-----	۰/۰۰۱	۰/۳۲۲	Sig (تی مستقل)

نتایج آزمون تی مستقل در خصوص مقایسه هر یک از متغیرها بین گروه کنترل و تناوب در جدول ۴ خلاصه شده است. یافته های آزمون تی مستقل معرف کاهش معنی دار بیان FOXO1 در سلول های کبدی متعاقب تمرینات تناوبی است. به عبارتی، تمرین تناوبی به کاهش معنی دار در بیان نسبی FOXO1 در سلول های کبدی گروه تناوبی در مقایسه با گروه کنترل منجر شد (نمودار ۱). از طرفی، مقایسه های آماری بیانگر تفاوت معنی در سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله

آنالیز آماری

از آزمون شاپرو ویلک جهت اطمینان از توزیع نرمال داده ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معنی دار نیز آلفای کمتر از ۵ صدم در نظر گرفته شد. کلیه بررسی های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS/Win نسخه ۲۲ انجام گرفت.

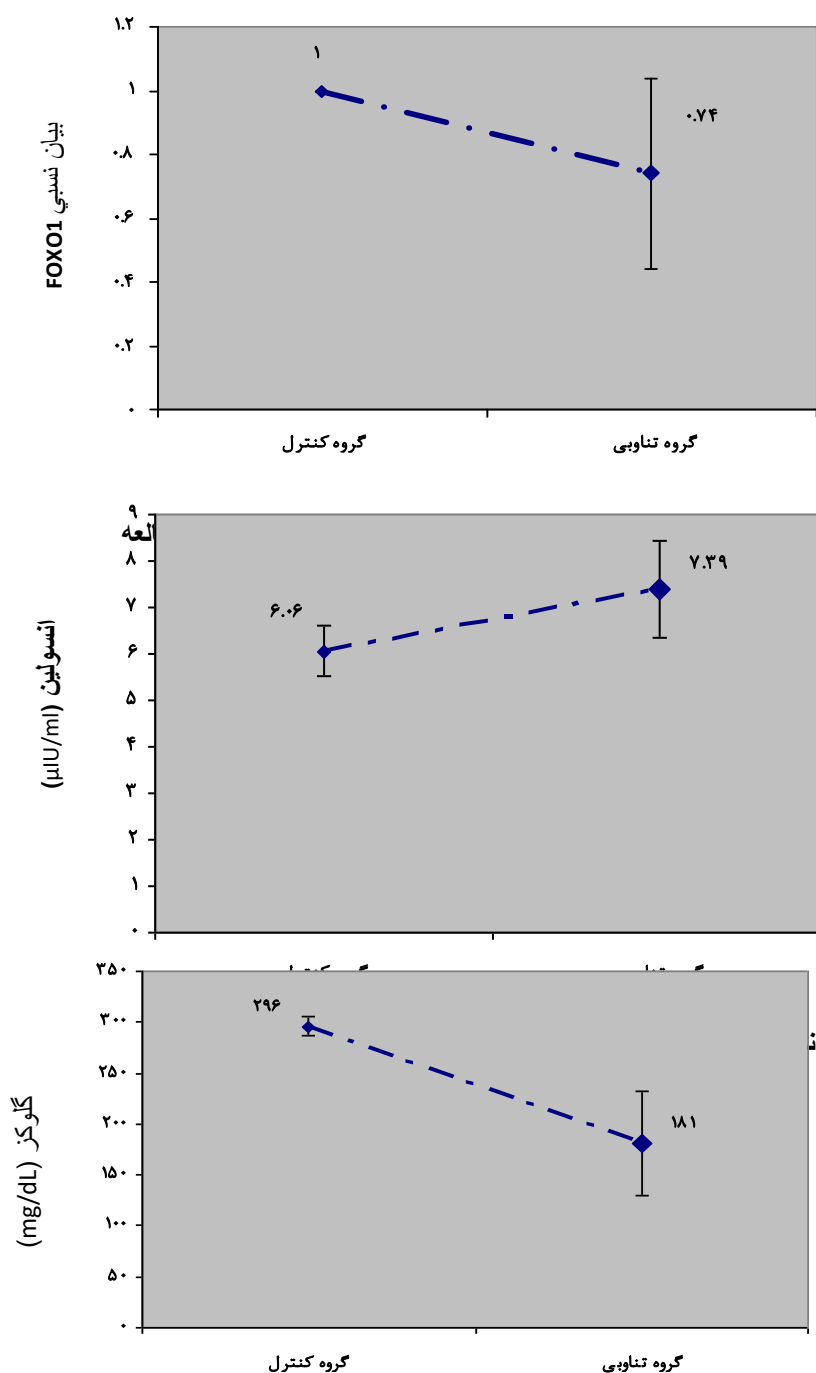
نتایج

نتایج آزمون تی مستقل آشکار نمود که در شرایط قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی داری در وزن بدن بین گروه های مورد مطالعه وجود ندارد ($P = 0/322$) وجود ندارد. تعیین تغییرات درون گروهی وزن بدن توسط آزمون تی همبسته در هر دو گروه آشکار نمود که وزن بدن در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در هر دو گروه تناوبی ($P = 0/001$) و کنترل ($P = 0/001$) افزایش معنی داری پیدا کرده 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

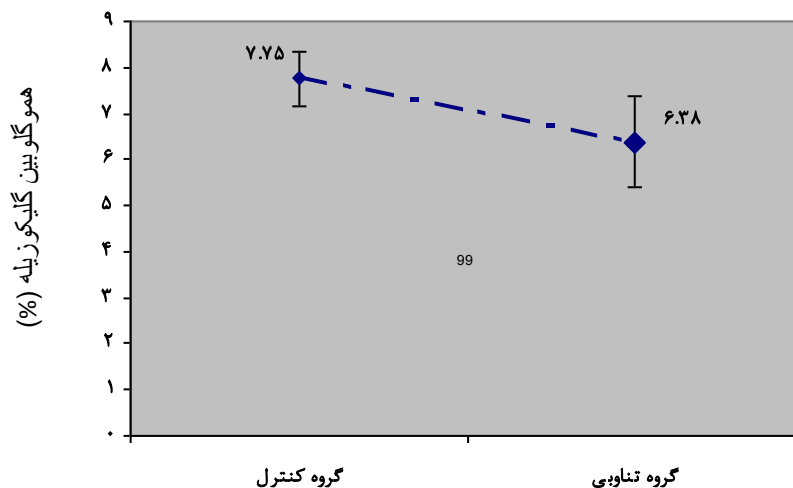
بین دو گروه بود. به عبارتی، تمرینات تناوبی به افزایش معنی دار هموگلوبین گلیکوزیله (نمودار ۴) در گروه تناوبی نسبت به گروه انسولین سرم (نمودار ۲)، کاهش معنی دار گلوکز (نمودار ۳) و کنترل منجر شد.

جدول ۴. بیان FOXO1 و سطوح دیگر متغیرهای وابسته در گروه های کنترل و تناوبی

متغیر	گروه کنترل	گروه تناوبی	Sig
بیان نسبی FOXO1	۱	0.74 ± 0.30	0.023
انسولین ($\mu\text{IU/ml}$)	6.06 ± 0.53	7.39 ± 1.05	0.001
گلوکز (mg/dL)	296 ± 10	181 ± 51	0.001
هموگلوبین گلیکوزیله (%)	7.75 ± 0.58	6.38 ± 0.99	0.008



نمودار ۳. الگوی تغییرات گلوکز ناشتا در گروه های مورد مطالعه



نمودار ۴. الگوی تغییرات هموگلوبین گلیکوزیله در گروه های مورد مطالعه

بحث

کاهش بیان FOXO1 در بافت کبدی یافته اصلی مطالعه حاضر است. به عبارتی، ۶ هفته تمرین تناوبی در قالب ۵ جلسه در هفته به کاهش بیان FOXO1 در هیپاتوسیت های کبدی رت های دیابتی نوع ۲ در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند منجر شد. از طرفی، این تغییرات با افزایش انسولین سرم و کاهش در سطوح گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در گروه تناوبی نسبت به گروه کنترل همراه بود. این یافته ها در حالی گزارش می شود که برخی مطالعات عدم اثر تمرین ورزشی مختلف بر سطوح گلوکز در جمعیت های دیابتی یا غیر دیابتی را گزارش نموده اند. بطوریکه برخلاف نتایج این مطالعه، مالتایس و همکاران (۲۰۱۶) اشاره نموده اند که علیرغم کاهش توده چربی بدن اما ۴ ماه تمرین مقاومتی به تغییری در گلوکز مردان سالمند دارای اضافه وزن منجر نشد (۲۳). در مطالعه دیگری نیز عدم تغییر هموگلوبین گلیکوزیله متعاقب ۲۰ هفته تمرین ورزشی مشاهده شد (۲۴).

از طرفی، یافته های مطالعه حاضر با نتایج برخی مطالعات در این حیطة همراستا می باشد. بطوریکه در مطالعه چانا و همکاران (۲۰۱۵)، ۸ هفته تمرین در شدت های مختلف به بهبود قابل توجه گلوکز خون در موش های صحرایی چاق دیابتی و غیر دیابتی همراه بود (۱۷۴). رشیدی و همکاران (۲۰۱۹) نیز کاهش معنی دار گلوکز را متعاقب ۱۲ هفته تمرین تناوبی در رت های

دیابتی نوع ۲ گزارش نموده اند (۲۶). کاهش معنی دار گلوکز در رت های چاق دیابتی یا غیر دیابتی در پی تمرینات تناوبی توسط برخی مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (۲۷، ۲۸). در مطالعه وی و همکاران (۲۰۱۳) نیز ۱۰ هفته تمرین شنا به بهبود متابولیسم گلوکز و چربی همراه با کاهش مقاومت انسولین در رت های دارای رژیم غذایی پر چرب منجر شد (۲۹).

بر پایه شواهد آزمایشگاهی، کاهش سطوح گلوکز یا هموگلوبین گلیکوزیله متعاقب تمرینات ورزشی و یا سایر محرک ها احتمالاً ریشه در مقاومت انسولین یا عوامل موثر در آن دارد. از این رو، در خصوص ارائه مکانیسم های عهده دار تغییرات گلوکز متعاقب مداخلات درمانی، اولین ساز و کاری که به آن اشاره می شود عملکرد انسولین در بافت هدف نظیر بافت چربی یا عضلانی یا کبدی است. بر پایه این یافته ها، کاهش گلوکز یا هموگلوبین گلیکوزیله را شاید بتوان به کاهش مقاومت انسولین در پاسخ به تمرینات HIIT نسبت داد. بطوریکه در یک مطالعه، علیرغم افزایش ظرفیت اکسایشی عضلات اسکلتی و کاهش وزن بدن متعاقب ۶ هفته تمرین هوازی در زنان چاق اما مقاومت انسولین دستخوش تغییر معنی داری نشد (۳۰). دانگز و همکاران (۲۰۱۳) نیز عدم تغییر عملکرد انسولین و انتقال گلوکز غشایی بدنال ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در مردان دارای چاقی شکمی گزارش نموده اند (۳۱). در تحقیق امینی و همکاران (۲۰۲۰) اما کاهش گلوکز ناشتا در غیاب تغییر

مقاومت انسولین متعاقب ۶ هفته تمرین هوازی در در زنان چاق بزرگسال گزارش شد (۳۲).

با این وجود، همسو یا یافته های مطالعه حاضر، در مطالعه ناصری و همکاران (۲۰۲۳)، کاهش معنی دار مقاومت انسولین متعاقب ۱۲ هفته تمرین ترکیبی در مردان با چاقی شکمی مشاهده شد (۱۴). استگلینگ و همکاران (۲۰۱۶) نیز بهبود گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله متعاقب ۱۲ هفته تمرینات اینتروال شدید (HIIT) به تعداد ۳ جلسه در هفته با شدت ۷۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه را به نوعی به کاهش مقاومت انسولین یا نیمرخ التهابی نسبت داده اند (۳۳). در مطالعه عبدالقادر و همکاران (۲۰۱۳)، ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به کاهش مقاومت انسولین همراه با بهبود هموگلوبین گلیکوزیله در دیابتی های نوع ۲ منجر شد (۳۴).

جدای از تغییرات در شاخص های متابولیکی و هورمونی، محققان درصدد شناخت سایر رخدادهای ناشی از تمرین ورزشی که عهده دار تغییر تعیین کننده های دیابت هستند برآمده اند. در این زمینه، برخی مطالعات نیز اثر مداخله های تمرینی را بر سطوح پروتئین یا بیان عوامل رونویسی موثر در تولید و رهایی گلوکز کبدی ارزیابی نموده اند که بر نقش ژن های گلوکونئوتنیک تأکید داشته اند. بطوریکه افزایش تولید گلوکز از مسیرهای غیر کربوئیدارات در فرایند گلوکونئوژنز کبدی همچنین تسریع در فرآیند گلیکولیز نهایتاً به افزایش رهایی گلوکز کبدی بویژه در بیماران دیابتی منتهی می شود (۳۵، ۳۶). از این رو، اخیراً مطالعاتی با هدف مهار فرآیندهای کبدی که رهایی گلوکز کبدی را در دستور کار دارند انجام گرفته است. در این زمینه، یافته های مطالعه حاضر آشکار نمود که ۶ هفته تمرین HIIT به تعداد ۵ جلسه در هفته به افزایش بیان FOXO1 در سلول های کبدی رت های دیابتی نوع ۲ نسبت به گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند منجر شد. در این راستا، اشاره شده است که تمرینات ورزشی طولانی مدت بواسطه تأثیر بر فرآیندهای سوخت و ساز کبدی به حفظ سطوح گلوکز خون کمک می کند (۳۷). در این رابطه، یافته های مطالعه به اثرات سودمند تمرینات HIIT بر بیان

FOXO1 به عنوان یکی از مولفه های ژنتیکی موثر در مسیرهای سیگنالینگ منتهی به رهایی گلوکز کبدی اشاره دارد. بطوریکه یافته های مطالعه آشکار نمود که ۶ هفته تمرین HIIT به کاهش معنی دار بیان FOXO1 در سلول های کبدی رت های دیابتی نوع ۲ در مقایسه با گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشته اند منجر شد. اهمیت FOXO1 در سلول های کبدی بیماران دیابتی به اندازه ای است که برخی محققان علوم آزمایشگاهی به نقش موثر آن در سطوح بالای گلوکز یا هایپرگلیسمی ناشتایی وابسته به گلوکونئوژنز کبدی اشاره نموده اند. در این زمینه، کیتامورا و همکاران (۲۰۱۲) با استناد به یافته های خود به نقش موثر پروتئین FOXO1 در کنترل و تنظیم ژن های گلوکونئوتنیک کبدی وابسته به انسولین و پیامد آن کاهش رهایی گلوکز کبدی اشاره نموده اند (۳۸).

مطالعات ژنتیکی آشکار نموده اند که موش های دارای نقص کبدی FoxO1 از سطوح گلوکز کمتری نسبت به موش های سالم برخوردارند (۳۹). انسولین فعالیت رونویسی FoxO1 را از طریق ممانعت هسته ای مهار می کند که با کاهش رهایی تولید گلوکز همراه است (۳۸). جدا از نقش موثر آن در فعالیت G6Pase و PEPCK، FoxO1 همچنین رهایی گلوکز کبدی را از طریق دستکاری دیگر فعالیت یا بیان دیگر آنزیم های کبدی کنترل می کند. بطوریکه گلوکوکیناز به عنوان یکی از آنزیم اصلی مسئول فسفوریلاسیون گلوکز در کبد نیز از دیگر ژن های هدف FoxO1 معرفی شده است (۴۰).

مشابه با مطالعه حاضر، برخی مطالعات آشکار نموده اند که سطوح FoxO1 متعاقب تمرینات ورزشی مستمر و طولانی مدت کاهش می یابد. بطوریکه در مطالعه سوزا و همکاران (۲۰۱۴)، یک دوره تمرینات ورزشی با کاهش معنی دار فسفوریلاسیون FoxO1 همچنین بیان G6P همراه با افزایش حساسیت انسولین و بهبود سطوح گلوکز در موش های چاق همراه بود (۴۱).

از طرفی، اشاره شده است که افزایش انسولین کبدی، فسفوریلیشن FOXO1 را به دنبال دارد که به خروج هسته ای آن منجر شده و مهار بیان ژن های گلوکونئوتنیک نظیر PEPCK و G6Pase را باعث می شود (۴۲). علاوه بر این، مطالعات روی

نتیجه گیری

تمرینات تناوبی شدید به بهبود سطوح گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله در رت های چاق دیابتی منجر می شود. با توجه به نقش موثر FOXO1 در مسیر گلوکونئوزنر کبدی و همچنین کاهش بیان آن در پاسخ به تمرینات تناوبی در مطالعه حاضر، بهبود گلوکز در مطالعه حاضر را شاید بتوان به کاهش بیان FOXO1 در سلول های کبدی در پاسخ به تمرینات تناوبی نسبت داد. با این وجود، شناخت مکانیسم های اصلی عهده دار تاثیر تمرینات ورزشی بر نیمرخ گلیسیمیک نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است.

تشکر و قدر دانی: نویسندگان مقاله از آزمایشگاه ژنتیک انستیتو پاستور و بیمارستان آریا در آنالیز بیان ژن و نمونه های خون تشکر می نمایند.

تعارض منافع: نویسندگان مقاله فاقد هر گونه تعارض منافع هستند.

جوندگان آشکار نموده اند که هایپرانسولینی در مغز نقش مهمی را در مهار ژن های بیان ژن های گلوکونئوزنیک منجر می شود (۴۳). علیرغم شواهد موجود پاسخ به این سوال که آیا تنظیم رونویسی آنزیم های گلوکونئوزنیک را می توان در انسان ها هم مشاهده نمود بحث برانگیز است. محققان با استناد به یافته های خود اشاره نموده اند که برخی عوامل ثانویه نظیر سطح آسیب کبدی و دیگر پارامترها مثل وزن کل بدن می توانند بیان این عوامل رونویسی را متاثر کند (۴۴). علیرغم اینکه اندازه گیری سطوح گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله همزمان با اندازه گیری بیان کبدی FOXO1 از نقاط قوت مطالعه حاضر است اما نتیجه گیری دقیق از پاسخ گلوکونئوزنر کبدی به تمرینات ورزشی تنها با اتکا به این نتایج دشوار است. بطوریکه عدم اندازه گیری مولفه های هورمونی و ژنتیکی متعددی نظیر میانجی های التهابی، عوامل رونویسی TCF7L2, FTO, PEPCK, G6Pase که در فرآیند گلوکونئوزنر کبدی و رهای گلوکز کبدی بویژه در بیماران دیابتی موثرند از محدودیت های مطالعه هستند. از این رو، اجرای مطالعات بیشتر که اندازه گیری این متغیرها را نیز شامل بشود پیشنهاد می شود.

References

1. IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes 2025. Diabetes Res Clin Pract. 2025 Jun;224:112238.
2. Feige JN, Lagouge M, Canto C, Strehle A, Houten SM, Milne JC, et al. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. Cell Metab. 2008; 8: 347–358, 2008.
3. Bo T, Gao L, Yao Z, Shao S, Wang X, Proud CG, Zhao J. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Cell Metab. 2024 May 7; 36(5):947-968.
4. Bobok, N. Regulation and clinical manifestations of gluconeogenesis dysfunction. npj Metab Health Dis. 2026; 4: 28.
5. Karim MA, Craig RL, Wang X, Hale TC, Elbein SC. Analysis of FOXO1A as a candidate gene for type 2 diabetes. Mol Genet Metab. 2006; 88(2):171–177
6. Mussig K, Staiger H, Machicao F, Stancakova A, Kuusisto J, Laakso M, et al. Association of common genetic variation in the FOXO1 gene with beta-cell dysfunction, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(4):1353–1360
7. Haeusler RA, Hartil K, Vaitheesvaran B, Arrieta-Cruz I, Knight CM, Cook JR, et al. Integrated control of hepatic lipogenesis versus glucose production requires FoxO transcription factors. Nat. Commun. 2014; 5: 5190.
8. O-Sullivan I, Zhang W, Wasserman DH, Liew CW, Liu J, Paik J, et al. FoxO1 integrates direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production and glucose utilization. Nat. Commun. 2015; 6: 7079.
9. Taheri R, Mokhtari Y, Yousefi AM, Bashash D. The PI3K/Akt signaling axis and type 2 diabetes mellitus (T2DM): From mechanistic insights into possible therapeutic targets. Cell Biol Int. 2024 Aug;48(8):1049-1068.
10. Sha X, Zou X, Liu S, Guan C, Shi W, Gao J, Zhong X and Jiang X. Forkhead box O1 in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: molecular mechanisms and drug research. Front. Nutr. 2024; 11: 1426780.

11. Schmoll D, Walker KS, Alessi DR, Grempler R, Burchell A, Guo S, et al. Regulation of glucose-6-phosphatase gene expression by protein kinase B α and the forkhead transcription factor FKHR. Evidence for insulin response unit-dependent and -independent effects of insulin on promoter activity. *J Biol Chem*. 2000; 275: 36324–36333.
12. Hirota K, Sakamaki J, Ishida J, Shimamoto Y, Nishihara S, Kodama N, et al. A combination of HNF-4 and Foxo1 is required for reciprocal transcriptional regulation of glucokinase and glucose-6-phosphatase genes in response to fasting and feeding. *J Biol Chem*. 2008; 47: 32432–32441.
13. Hirota K, Daitoku H, Matsuzaki H, Araya N, Yamagata K, Asada S, et al. Hepatocyte nuclear factor-4 is a novel downstream target of insulin via FKHR as a signal-regulated transcriptional inhibitor. *J Biol Chem*. 2003; 278: 13056–13060.
14. Naseri Rad R, Eizadi M, Ghasemi M. Improvement of Glucose Homeostasis in Response to Short-Term Aerobic Training in Middle-Aged Men with Abdominal Obesity. *IJDO* 2023; 15 (2):110-118
15. De Souza CT, Araujo EP, Prada PO, Saad MJ, Boschero AC, Velloso LA. Short-term inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α expression reverses diet-induced diabetes mellitus and hepatic steatosis in mice. *Diabetologia*. 2005; 9: 1860–1871.
16. Behkar M, Eizadi M, Sedaghaty S, Kazemzadeh Y, Moslehi M. Impact of High-Intensity Interval Training on GLP-1R/ PKB α Axis in Pancreatic Tissue of Diabetic Rats Induced by High-Fat Diet and STZ. *IJDO* 2023; 15 (4):201-207.
17. Claudio T. De Souza, MJ. S. Frederico, Gabrielle da Luz, Dennys E. Cintra, Eduardo R. Ropelle, Jose R. Pauli and Licio A. Velloso. Acute exercise reduces hepatic glucose production through inhibition of the Foxo1/HNF-4 α pathway in insulin resistant mice. *J Physiol*. 2010; 588(12): 2239–2253.
18. Chakrabarti P, Kandror KV. FoxO1 Controls Insulin-dependent Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) Expression and Lipolysis in Adipocytes. *J Biol Chem*. 2009 May 15; 284 (20):13296-300.
19. Sanchez AM. FoxO transcription factors and endurance training: a role for FoxO1 and FoxO3 in exercise-induced angiogenesis. *J Physiol*. 2015 Jan 15; 593(2):363-4.
20. Azad M, Khaledi N, Hedayati M. Effect of acute and chronic eccentric exercise on FOXO1 mRNA expression as fiber type transition factor in rat skeletal muscles. *Gene*. 2016 Jun 15; 584 (2):180-4.
21. 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. *Arch Med Lab Sci*. 2019; 5(1):23-30.
22. Hossein Kalhor, Maghsoud Peeri, Hasan Matin Homaei, Mojtaba Eizadi. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HIT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2018; 10(1): 42-9.
23. 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.
24. 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.
25. Soori R, Rashidi M, Choobineh S, Ravasi A A, Baesi K, Rashidy-Pour A. Effects of 12 weeks resistant training on MTNR1B gene expression in the pancreas and glucose and insulin levels in type 2 diabetic rats. *koomesh*. 2017; 19 (1): 46-55.
26. Rashidi Mohammad, Eizadi Mojtaba. The Effect of an Interval Exercise Period (HIIT) on MTNR1B Gene Expression, Insulin and Glucose Levels in Type 2 Diabetic Rats. *Knowledge and Health*. 2019; 14(1), 28-35.
27. 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.
28. 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):216-222.
29. Wei SS, Liang DD. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. The effect of exercises on TNF-alpha, IL-6 and adiponectin in different fat diet rats 2013 May; 29(3): 280-2.
30. Steensberg A, van Hall G, Keller C, Osada T, Schjerling P, Pedersen BK, et al. Muscle glycogen content and glucose uptake during exercise in humans: influence of prior exercise and dietary manipulation. *J Physiol*. 2002; 541: 273–281.
31. 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.
32. Ashraf Amini, Zahra Mirakhori, Mojtaba Eizadi. The Effect of Short Term Aerobic Training on Serum Insulin and Insulin Resistance in Adult Obese Females. *IJDO*. 2020; 12(2): 76-83.

33. Steckling FM, Farinha JB, Santos DL, Bresciani G, Mortari JA, Stefanello ST, et al. High Intensity Interval Training Reduces the Levels of Serum Inflammatory Cytokine on Women with Metabolic Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016 Sep 22. [Epub ahead of print].
34. 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.
35. Wang J, Ren K, wang X. FOXO1 phosphorylation as a context-dependent molecular switch in cancer: from mechanisms to precision therapy. *World J Surg Onc*. 2026; 24, 18. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-04139-9>.
36. Basu R, Barosa C, Jones J, Dube S., Carter R, Basu A, et al. Pathogenesis of prediabetes: role of the liver in isolated fasting hyperglycemia and combined fasting and postprandial hyperglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98: 409-417
37. Banzet S, Koulmann N, Simler N, Sanchez H, Chapot R, Serrurier B, et al. Control of gluconeogenic genes during intense/prolonged exercise; hormone-independent effect of muscle-derived IL-6 on hepatic tissue and PEPCK mRNA. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Dec; 107(6):1830-9.
38. Kitamura T, Feng Y, Ido Kitamura Y, Chua SC, Xu AW, Barsh GS, Rossetti L& Accili D. Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake. *Nature Medicine*. 2006; 12: 534–540.
39. Haeusler RA, Han S, Accili D. Hepatic FoxO1 ablation exacerbates lipid abnormalities during hyperglycemia. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285:26861-26868.
40. Zhang W, Patil S, Chauhan B, Guo S, Powell DR, Le J, et al. FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver: effects on gluconeogenic, glycolytic, and lipogenic gene expression. *J Biol Chem*. 2006; 281: 10105–10117
41. Souza Pauli LS, Ropelle EC, de Souza CT, Cintra DE, da Silva AS, de Almeida Rodrigues B, et al. Exercise training decreases mitogen-activated protein kinase phosphatase-3 expression and suppresses hepatic gluconeogenesis in obese mice. *J Physiol*. 2014 Mar 15; 592(6):1325-40.
42. Lay JL, Tuteja G, White P, Dhir R, Ahima R, Kaestner KH. CRTC2 (TORC2) contributes to the transcriptional response to fasting in the liver but is not required for the maintenance of glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009 Jul; 10(1): 55-62.
43. Inoue H, Ogawa W, Asakawa A. Role of hepatic STAT3 in brain-insulin action on hepatic glucose production. *Cell Metab*. 2006 Apr; 3(4):267-75.
44. Argand D. Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence *Diabetes*. 1996; 45: 1563–1571.

Review Article

The effect of 6 weeks interval training on hepatic glucose release with emphasis on hepatocytes FOXO1 expression in type 2 diabetes rats

Received: 21/03/2026 - Accepted: 06/10/2026

Shariati Mehrdad¹
Mojtaba Eizadi^{1*}
Davood Khorshidi¹

¹Department of Exercise
physiology, Sav.C., Branch, Islamic
Azad University, Saveh, Iran

Corresponding author: Dr. Mojtaba
Eizadi, Department of Exercise
physiology, Sav.C., Branch, Islamic
Azad University, Saveh, Iran

Email: mojtaba25izadi@gmail.com

Abstract

Introduction: Despite numerous studies regarding type 2 diabetes (T2D) treatment, few studies have prospectively examined the effect of exercise training on metabolic or genetic components affecting hepatic glucose release in this patients. This study aimed to assess the effect of interval training on hepatocytes FOXO1 expression as well fasting glucose and hemoglobin glycolysis (HbA1C) in obese rats with T2D.

Methods: For this purpose, T2D induced by 8 weeks high fat diet and intraperitoneal STZ injection (25 mg/kg) in 14 males wistar rats and then were divided into control (n=7) or interval (n=7) groups. Interval subjects were completed a 6 weeks interval training (5 times/weekly) and control group remained no training. 48 hours after lasting exercise session, fasting glucose, serum insulin, HbA1c and hepatocytes FOXO1 expression were measured and compared by independent t test between groups.

Results: Interval training resulted in significant decrease in hepatocytes FOXO1 expression compared to control group (p=0.023). In addition, interval training led to significant decrease in fasting glucose (p=0.001) and HbA1C (p=0.008) and significant increase in serum insulin (p=0.001) compared to control group.

Conclusion: Based on this data, improving in fasting glucose and HbA1c following interval training may be attributed in decreased hepatocytes FOXO1 expression or increased serum insulin in response in this training method.

Keywords: Type 2 diabetes, Interval training, Hepatic glucose release, Gene expression