Original Article

The Effect of Four Weeks of Endurance Exercise on the Expression of Muscle Myonectin Levels and Insulin Resistance in the Adult Rat

Elham Vosadi[1*], Ali Asghar Ravasi[2], Rahman Soori[3], Zohreh Mazaheri[4], Fatemeh Shabkhiz[3], Hamed Barzegar[1]

1- Ph.D., Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran
2- Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran
4- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

**Corresponding Address: Postal Code: 1439813117, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Tehran University, Tehran, Iran*
Email: E.vosadi@ut.ac.ir

Received: 05/Oct/2016, Accepted: 12/Dec/2016

Abstract

Objective: Myokines derived from skeletal muscle modulate metabolic, inflammatory, and other processes. Myonectin, a novel myokine, expression and circulating levels are tightly regulated by metabolic state and exercise. This study aims to investigate the effect of 4 weeks of endurance training on gene expression in myonectin muscle activity and plasma insulin resistance in adult male rats.

Methods: We divided 16 Wistar rats (mean weight: 230 ± 15 g; age: 8 weeks) into two groups: (1) endurance training and (2) control. Animals in the exercise group received 4 weeks of endurance training (5 sessions per week) that included running on a treadmill for 45 minutes. The control group did not undertake any exercise. We measured soleus muscle homogenates and myonectin gene expression by real-time PCR. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method measured insulin resistance. The data were analyzed by the independent t-test. Differences were considered significant at $P<0.05$.

Results: The endurance training groups had a significant increase in myonectin gene expression compared with the control group ($P=0.048$). Insulin resistance had no significant decrease comparison with the control group ($P=0.500$).

Conclusion: The results of the present study suggest that endurance training increased the body s metabolism through the secretion of myonectin.

Keywords: Myonectin, Insulin resistance, Endurance exercise, Adult rat

Pathobiology Research, Vol. 19 (2016-2017), No.2, Pages: 89-97

مقاله اصیل

تأثیر ۴ هفته فعالیت ورزشی استقامتی بر بیان ژن مایونکتین عضلانی و مقاومت به انسولین رت‌های نر بالغ

الهام وسدی[1*]، علی اصغر رواسی[2]، رحمان سوری[3]، زهره مظاهری[4]، فاطمه شبخیز[3]، حامد برزگر[1]

۱- دانش آموخته دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۴۳۹۸۱۳۱۱۷، دانشگاه تهران، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی
Email: E.vosadi@ut.ac.ir

دریافت مقاله: ۹۵/۰۷/۱۴ پذیرش مقاله: ۹۵/۰۹/۲۲

چکیده

هدف: مایوکاین‌ها به‌عنوان عوامل مشتق شده از عضله اسکلتی، سوخت و ساز بدن، التهاب، و فرآیندهای دیگر را تعدیل می‌کند. مایونکتین، یک مایوکاین جدید است که بیان و سطوح در حال گردش آن، با چگونگی سوخت و ساز بدن و فعالیت ورزشی تنظیم می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی بر بیان ژن مایونکتین عضلانی و مقاومت به انسولین رت‌های نر بالغ است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی ١٦ سر رت نر بالغ از نژاد ویستار (با سن ۸ هفته و میانگین وزن ۱۵±۲۱۳ گرم)، در دو گروه ۸ تایی کنترل و تمرینی تقسیم‌بندی شدند.گروه تمرین، ٤ هفته و در هر هفته ۵ جلسه، تمرینات استقامتی که شامل دویدن روی نوارگردان مخصوص جوندگان بود را به‌مدت ٤٥ دقیقه، در رأس ساعت مشخصی در طول روز انجام دادند و در همین زمان، گروه کنترل هیچ‌گونه تمرینی نداشت. ابتدا عضله نعلی هموژن شد و میزان بیان ژن مایونکتین با روش Real- time PCR سنجیده شد و از نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده، سطوح انسولین به روش الایزا و سطوح گلوکز به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از روش آماری t مستقل با P<۰/۰۵ تحلیل شد.

نتایج: یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، مقادیر بیان ژن مایونکتین پس از ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی، در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰٤۸). به‌علاوه؛ مقاومت به انسولین پس از ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی، کاهش را به همراه داشت ولی این کاهش معنی‌داری نبود (P=۰/۵۰۰).

نتیجه‌گیری: با توجه به پارامترهای حاصل از مطالعه به‌نظر می‌رسد، فعالیت ورزشی استقامتی می‌تواند موجب افزایش متابولیسم بدن از طریق ترشح مایونکتین شود.

کلیدواژگان: مایونکتین، مقاومت به انسولین، فعالیت ورزشی استقامتی، رت بالغ

پژوهش‌های آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۹، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۵، صفحات: ۹۰-۹۷

مقدمه

فعالیت ورزشی مناسب می‌تواند یک ابزار مؤثر برای بازگرداندن مستقیم گلوکز عضلات اسکلتی و جذب چربی و

سوخت و ساز بدن باشد. با این‌حال، علاوه بر آثار مستقیم عضلات اسکلتی بر قند و چربی، محققین درصدد بررسی توانایی عضلات اسکلتی برای هماهنگی فعالیت متابولیک بافت‌های دیگر به‌واسطه مایوکاین‌ها (Myokines) هستند [۱] که می‌توانند به شکل اتوکرین، پاراکراین یا یک آندوکراین عمل کنند تا سوخت و ساز بدن، التهاب و فرآیندهای دیگر را تعدیل کنند [۲].

در این مطالعه، به توصیف مایونکتین (Myonectin)، به‌عنوان یک مایوکاین جدید که متعلق به خانواده پروتئینی مرتبط با TNFα (C1q/TNFα related protein) C1q CTRP/isoform 15 است [۲]، پرداخته می‌شود که این مایوکاین توسط سلدین (Seldin) و همکاران (۲۰۱۲) کشف شده است [۲]. ساختار حوزه و بیان و ترشح مایونکتین (C1QTNF15:C1q/ TNF isoform1) از میوسیت (Myocyte) است و بر خلاف آدیپونکتین (Adiponectin)، که به‌طور انحصاری توسط سلول‌های چربی متمایز بیان می‌شود، C1QTNF15 در طیف گسترده‌ای از بافت بیان و به‌نظر می‌رسد که ساختارهای فراوان و عملکردهای مرتبط با ماتریکس خارج سلولی زیادی دارد [۳]؛ به‌طوری که نقش C1QTNF15 تا حد زیادی ناشناخته است.

عملکرد مایونکتین مرتبط با سوخت و ساز چربی است و از طریق برداشت اسید چرب سلول‌های چربی بالغ و کبدی موجب کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد پلاسما می‌شود. به‌نظر می‌رسد این آثار با افزایش پروتئین‌های حمل و نقل کننده مانند (Cluster of differentiation 36: CD36) ، پروتئین حمل و نقل اسید چرب (Fatty acid transport protein-1: FATP1) و پروتئین متصل به اسید چرب (Fatty acid binding protein: FABP4) صورت می‌گیرد [٤]. تحریکات انقباضی موجب افزایش این پروتئین‌های انتقال‌دهنده در FAT/CD36 و FABPpm پلاسمالم در عضلات اسکلتی می‌شود و تنظیم بیان ژن‌های (CD36، FATP1، Fabp1 و FABP4)، برداشت چربی را افزایش می‌دهد [۲]. مسیرهای سیگنالی که در جابه‌جایی انتقال‌دهنده‌های اسید چرب نقش دارند، تا حدودی ناشناخته است و محققین در مطالعه‌ای فعال شدن آدنوزین مونوفسفات کیناز (Adenosine-Activated Monophosphate Protein Kinase: AMPK) را بر انتقال پروتئین‌های حمل و نقل کننده FABPpm و FAT/CD36 مؤثر دانستند [۵].

با توجه به نظر محققین، بیان مایونکتین توسط عوامل محیطی، فعالیت ورزشی و تغذیه تحریک می‌شود. سلدین و همکاران (۲۰۱۲) نشان داده‌اند که گرسنگی منجر به سرکوب مایونکتین و تغذیه مجدد به‌طور چشم‌گیری، سطوح mRNA و سرم آن را افزایش می‌دهد [۲]. از طرفی سطوح mRNA و سطوح در حال گردش مایونکتین در حالت چاقی با رژیم غذایی کاهش می‌یابد. از این رو می‌توان مایونکتین را یک مایوکاین حسگر تغذیه‌ای دانست که در توسعه دریافت و ذخیره‌سازی نقش دارد [٦].

علاوه بر رژیم غذایی، فعالیت ورزشی عاملی تأثیرگذار بر بیان مایونکتین است. سلدین و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهش خود به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی داوطلبانه بر بیان ژن مایونکتین در رت‌های ۸ هفته‌ای نر بالغ پرداختند. نتایج تحقیق افزایش بیان مایونکتین و سطوح در گردش را به همراه داشت [۲]. در حالی‌که لیم (Lim) و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه خود سطوح کاهش یافته C1QTNF15 را پس از ۱۰ هفته فعالیت ورزشی هوازی با ٦۰ تا ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در ۲۸ زن جوان و سالمند سالم نشان دادند؛ و ارزیابی مدل هموستاز مقاومت انسولینی به شکل قابل توجهی بعد از فعالیت ورزشی به شکل قابل توجهی کاهش یافت و این مسئله در ارتباط مستقیم با مایونکتین بود [۷]. پیترسون (Peterson) و همکاران (۲۰۱٤) نیز در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان ژن مایونکتین عضله دیافراگم موش‌های چاق و لاغر، به این نتیجه دست یافتند که ۹ هفته فعالیت ورزشی استقامتی به کمک تردمیل بیان ژن مایونکتین را در هر دو مدل موش کاهش اما سطح مایونکتین عضلانی را افزایش می‌دهد [۱].

پژوهش‌هایی نیز به ارتباط تغییرات سطوح مایونکتین و تأثیر بر مقاومت به انسولین (Insulin resistance) اشاره کرده‌اند [۱، ۷، ۸]. از سوی دیگر؛ انسولین با هماهنگی با تنظیم ذخیره و مصرف مولکول‌های سوختی عضلات اسکلتی، کبد و بافت چربی، نقش بسیار مهمی در حفظ تعادل سوخت و ساز انرژی ایفا می‌کند. مقاومت به انسولین به حالتی اشاره دارد که سطح در گردش انسولین بالاتر از غلظت‌های فیزیولوژی فیزیولوژیک انسولین، آن کمتر مؤثر است. در وضعیت مقاومت انسولین، سلول‌های بتای پانکراس در تلاش برای حفظ قند طبیعی خون و غلبه بر کاهش توانایی بعضی بافت‌ها برای پاسخ به انسولین، با ترشح انسولین بیشتر به گلوکز مازاد پلاسما پاسخ می‌دهند. مقاومت به انسولین یکی از ویژگی‌های بزرگ اصلی دیابت نوع ۲ است و این امر بیشتر به چاقی نسبت داده می‌شود. این رویدادها در ترکیب با یکدیگر خطر بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر وابسته به چاقی را افزایش می‌دهد. شواهد زیادی وجود دارد که به نقش چاقی در شروع مقاومت به انسولین اشاره دارد [۹]. فعالیت ورزشی به‌عنوان عاملی تأثیرگذار بر سوخت و ساز گلوکز با واسطهٔ وابسته به انسولین، در افراد سالم و جوندگان طبیعی انسان و حیوان سالم محسوب می‌شود. فعالیت ورزشی استقامتی می‌تواند در بهبود تحمل گلوکز، حساسیت انسولین کل بدن و عملکرد انسولین در انتقال گلوکز عضله اسکلتی، نقش داشته باشد. به‌نظر می‌رسد بیان پروتئین GLUT4 و نیز پاسخ‌های انتخابی آنزیم‌های درگیر با فسفوریلاسیون و اکسیداسیون گلوکز ارتباط داشته باشد [۱۰].

در این زمینه گاماز (Gamas) و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که بیان و ترشح مایونکتین احتمالاً متأثر از مقاومت انسولینی است و مایونکتین با تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید می‌تواند موجب پیشگیری از توسعه مقاومت انسولینی شود [۸]. لیم و همکاران (۲۰۱۲) نیز به بررسی این ارتباط پرداختند و گزارش کردند که مایونکتین موجب افزایش فعالیت AMPK و تحریک انتقال‌دهنده‌های گلوکز در عضله اسکلتی و افزایش برداشت گلوکز در عضله اسکلتی می‌شود [۷، ۸].

نتایج مطالعات انجام شده توسط محققین در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر مقادیر مایونکتین و ارتباط آن با شاخص مقاومت به انسولین متناقض است؛ و ارایه گزارش مناسب در زمینه تمرین ورزشی بر عوامل مؤثر بر متابولیسم، ضروری به‌نظر می‌رسد. از این رو در این پژوهش، تأثیر ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی بر بیان ژن مایونکتین عضلانی و مقاومت به انسولین بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش با در نظر گرفتن کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت، که طی نامه‌ای به شماره ۱٤۱/۳۷۰۲۹۹ در جلسه کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه تهران مورخ ۱۳۹۵/۱۲/۰٤ مطرح گردید. در مطالعهٔ تجربی حاضر، ۱٦ سر رت نر نژاد ویستار (با سن ۸ هفته و میانگین وزن ۱۵±۲۱۳ گرم)، در دو گروه ۸ تایی کنترل و تمرینی به شکل تصادفی تقسیم شدند. رت‌ها تحت شرایط کنترل شده در دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ٤۰ تا ٦۰ درصد، بدون هیچ‌گونه محدودیت غذایی و آب نگهداری شدند.

برای کاهش استرس و آشنایی حیوانات با محیط جدید، رت‌ها به‌مدت یک هفته روی نوارگردان با سرعت ۸ متر در دقیقه و ۱۰ دقیقه در طول هر روز فعالیت کردند. به‌دنبال آن گروه تمرینی ٤ هفته و در هر هفته ۵ جلسه، تمرینات استقامتی که شامل دویدن بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان است را به‌مدت ٤۵ دقیقه، در رأس ساعت مشخصی در طول روز انجام دادند و در همین زمان، گروه کنترل هیچ‌گونه تمرینی نداشت. پروتکل تمرینی به این شکل بود که ابتدا اجرا با سرعت ۱۵ متر/ دقیقه به‌مدت ۵ دقیقه/ روز صورت گرفت. سپس مدت زمان و سرعت به تدریج با ۲-۳ دقیقه/ روز و ۱-۲ متر/ دقیقه در هر هفته افزایش یافت به‌طوری که در هفته چهارم، حیوانات با سرعت ۲۰ متر/ دقیقه به‌مدت ٤۵ دقیقه/روز فعالیت کردند [۱۱] (جدول ۱).

جدول ۱ پروتکل فعالیت ورزشی استقامتی طی ٤ هفته تمرین [۱۱]

هفته	سرعت (متر/ دقیقه)	مدت (دقیقه)
اول	۱۵	۵
دوم	۱۷-۱٦	۲۰-۱۵
سوم	۱۹-۱۸	۳۵-۲۵
چهارم	۲۰	٤۵-۳۵

اندازه‌گیری بیان ژن مایونکتین عضلانی

استخراج RNA و سنتز cDNA

پروتکل تمرینی ٢٤ ساعت پیش از نمونه‌برداری رت‌ها پایان یافت. استخراج RNA کل از عضله نعلی با استفاده از کیت QIAzol Lysis Reagent (Qiagen، آلمان) به روش دستی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. بدین صورت که حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت عضله نعلی به‌صورت جداگانه، برای استخراج RNA کل به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent به روش هاون کوبی هموژن شد. سپس ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به مخلوط هموژن شده افزوده شد و به‌مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول در ٤ درجه سانتی‌گراد، ۱۵ دقیقه، ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به‌مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در ٤ درجه سانتی‌گراد،۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. پلت (Pellet) حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ میکرولیتر آب RNAS-Free حل شد. غلظت RNA مورد سنجش واقع شد (Eppendorff، آلمان) و نسبت ۲٦۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. سنتز cDNA با استفاده از Thermo fisher Reverse Transcription (Qiagen، آلمان) و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت.

Real Time-PCR

اندازه‌گیری سطوح بیان ژن مایونکتین بافت عضله نعلی از روش کمی Real Time-PCR با استفاده از سایبر گرین (Syber green) انجام شد (Applied Biosystems Step One، آمریکا). مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر [شامل ۱ میکرولیتر cDNA، ۱ میکرولیتر آغازگر جلویی (Forward)، ۱ میکرولیتر آغازگر برگشتی (Reverse)، ۷ میکرولیتر آب Depc (Diethylpyrocarbonate) و ۱۰ میکرولیتر سایبر گرین) بود و هر واکنش به‌صورت تکراری (Duplicate) صورت پذیرفت. طراحی آغازگرها بر اساس اطلاعات در بانک ژنی NBCI و توسط شرکت پیشگام (ایران) انجام شد. توالی آغازگرهای مورد استفاده در جدول ۲ گزارش شده است؛ ضمن این‌که از Gapdh (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) به‌عنوان ژن مرجع استفاده شد. برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل: ۹۵ به‌مدت ۱۰ دقیقه - ۹۵ به‌مدت ۱۵ ثانیه، ٦۰ به‌مدت ۱ دقیقه (تکرار ٤۰ چرخه) بود. نمودار ذوب (Melt) برای بررسی درستی داده‌ها و نمودار استاندارد به‌منظور بهینه‌سازی شرایط آزمایش رسم شد و بیان داده‌ها توسط نسبت بیان ژن مایونکتین به ژن مرجع محاسبه شد. میزان بیان ژن‌های مورد نظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد.

جدول ۲ توالی، طول محصول و دمای ذوب آغازگرهای استفاده شده

نام ژن	کد ژن	توالی آغازگر ('3-'5)	طول محصول (جفت باز)	دمای ذوب (درجه سانتی گراد)
مایونکتین	XM_001060107.5	5'-GGCAAGCTCTGGAAAGCAAGG-3':جلویی 5'-AGAGCAACCCAGGAGTCATTCAG-3' :برگشتی	۱۵۹	۸۰/۳۰
Gapdh	NM017008.4	5'-GACATGCCGCCTGGAGAAAC-3' :جلویی 5'-AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3' : برگشتی	۹۲	۷۹/۹۱

بررسی مقاومت به انسولین

غلظت گلوکز سرمی به روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و توسط دستگاه اتوآنالیز Hitachi 704 (ساخت ژاپن-آلمان) اندازه‌گیری شد و سنجش سطح سرمی انسولین از طریق روش الایزا و کیت پارس آزمون انجام گرفت. شاخص مقاومت انسولین با استفاده از معادله HOMA-IR محاسبه شد [۱۲]؛ که بر اساس حاصل ضرب غلظت گلوکز ناشتا (میلی‌مول بر لیتر) در غلظت انسولین ناشتا (میکرو واحد بر میلی‌لیتر) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ به‌دست آمد (جدول ۳).

تجزیه و تحلیل آماری

اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و کلیه نتایج به‌صورت (Mean±SEM) بیان و در سطح معنی‌داری P<=۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد. بعد از اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرهای پژوهش، از آزمون آماری t مستقل استفاده شد.

جدول ۳ مقادیر انسولین، گلوکز و مقاومت به انسولین در گروه تمرین و کنترل

گروه‌ها	انسولین(میکرو واحد/میلی‌لیتر)	گلوکز(میلی‌مول/لیتر)	مقاومت به انسولین
گروه کنترل	۶/۰۹۳±۱/۴۳	۴/۵۶۶±۰/۲۶	۱/۲۳۵±۰/۳۰
گروه تمرین	۴/۵۸۶±۱/۹۱	۴/۶۱۴±۰/۱۰	۰/۹۳۶±۰/۳۷

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارایه شده‌اند.

نتایج

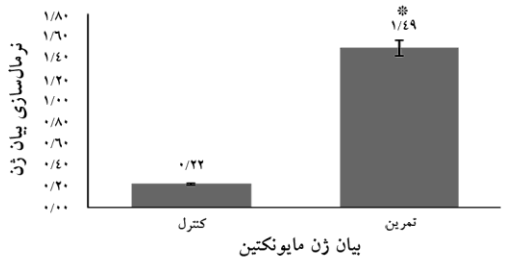
در مطالعه حاضر، وزن رت‌ها در طول چهار هفته ثبت شد که در جدول زیر داده‌های مربوط به هفته‌های اول و چهارم آمده است (جدول ٤).

جدول ٤ نتایج وزن حیوانات در هفته اول و هفته چهارم

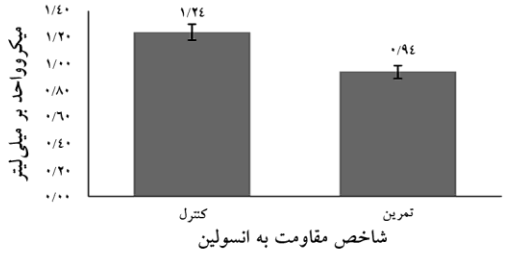
گروه‌ها	وزن هفته اول (گرم)	وزن هفته چهارم (گرم)
گروه کنترل	۲۰۷/۵ ± ۱۰/۶۲	۲۸٤/٤ ± ۱۱/٤۹
گروه تمرین	۲۱۰/۸۷۵ ± ۱۷/۸۲	۲٦۸/٦۲ ± ۲٦/۳٤

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارایه شده‌است.

یافته‌های مربوط به متغیرهای بیوشیمیایی و بیان ژن نشان دهنده افزایش معنی‌دار مقادیر بیان ژن مایونکتین عضله نعلی، در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بود (P=۰/۰٤۸) (شکل ۱). از سوی دیگر؛ در پایان هفته چهارم، مقاومت به انسولین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش داشت که این کاهش معنی‌دار نبود (P=۰/۵۰۰) (شکل ۲).



شکل ۱ میزان تغییرات بیان ژن مایونکتین در گروه تمرین و کنترل پس از ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی؛ * معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵



شکل ۲ تغییرات مقاومت به انسولین در گروه تمرین و کنترل پس از ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی تأثیر ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی بر بیان ژن مایونکتین عضلانی و مقاومت به انسولینی رت‌های نر بالغ پرداخته شد. یافته‌های پژوهش حاضر نشانگر افزایش معنی‌دار مقادیر بیان ژن مایونکتین پس از ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی، در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بود (P=۰/۰٤۸).

فعالیت ورزشی استقامتی، یک ابزار مؤثر برای بازگرداندن مستقیم گلوکز عضلات اسکلتی، جذب چربی و سوخت و ساز بدن است. با این‌حال، علاوه بر آثار مستقیم عضلات اسکلتی بر گلوکز و چربی، محققین درصدد بررسی توانایی عضلات اسکلتی در هماهنگی فعالیت متابولیک، از طریق مایوکاین‌های جدید هستند. در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح مایونکتین، نتایج متفاوتی به‌دست آمده است. به‌طوری که در برخی تحقیقات، فعالیت ورزشی استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر مایونکتین شده است؛ برای نمونه سلدین و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه خود به بررسی تأثیر ۲ هفته فعالیت اختیاری روی چرخ گردان بر سطوح مایونکتین پرداختند که نتایج نشانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن مایونکتین عضلانی بوده است [۲]. در حالی که برخی مطالعات دیگر کاهش این متغیر را مشاهده کردند؛ برای مثال پیترسون و همکاران (۲۰۱٤)، در تحقیقشان نشان دادند که ۹ هفته فعالیت ورزشی روی رت‌های زوکر (Zucker rats)، بیان ژن مایونکتین را کاهش می‌دهد [۱] و همین‌طور مطالعه لیم و همکاران (۲۰۱۲) کاهش سطوح سرمی مایونکتین را پس از ۱۰ هفته فعالیت ورزشی استقامتی در زنان جوان و مسن نشان دادند [۷].

تنظیمات متفاوت مایونکتین توسط برنامه‌های تمرینی می‌تواند به مدل‌های تجربی حیوانی گوناگون برگردد. برای نمونه در مطالعه‌ای که پیترسون و همکاران (۲۰۱٤) در زمینهٔ تأثیر فعالیت ورزشی بر مایونکتین انجام دادند؛ نتایج نشان دهنده معنی‌دار نبودن مایونکتین در مدل حیوانی زوکر بود که محققین، این عدم معنی‌داری را به مقاومت به لپتین در موش‌های زوکر نسبت دادند و این مقاومت به لپتین می‌تواند بر مایونکتین اثرگذار باشد [۷].

از عوامل تنظیمی احتمالی دیگر بر بیان مایونکتین می‌توان به سطوح لپتین، کلسیم و cAMP سلولی اشاره کرد. برای مثال پیترسون و همکاران در مطالعه خود، میزان کاهش یافته بیان مایونکتین را به سطوح کاهش یافته لپتین پس از برنامه ورزشی نسبت دادند [۱] و همین طور سلدین و همکاران، علت احتمالی افزایش بیان مایونکتین پس از فعالیت ورزشی را سطوح افزایش یافته غلظت کلسیم [یونومایسین (Ionomycin)] در میوسیت و cAMP بیان کردند [۲]. پتانسیل غدد درون‌ریز عضلات اسکلتی در ترشح مایونکتین، مرتبط با متابولیسم چربی است و به‌نظر می‌رسد این آثار با افزایش تراکم پروتئین‌های FATCD36، FATP1 و FABP4 در آدیپوسیت‌ها صورت پذیرد [۸]. نتایج پژوهش‌های حاضر نشان می‌دهد مایونکتین موجب ارتباط میان عضله با هموستاز لیپید در کبد و بافت چربی در پاسخ به نوسانات انرژی (گرسنگی، تغذیه، فعالیت ورزشی و ...) می‌شود [۱، ۲، ۷].

از سوی دیگر؛ محققین مایونکتین را به‌عنوان مایوکاین حساس به مواد مغذی معرفی کرده‌اند که در توسعه دریافت و ذخیره‌سازی انرژی و بر کبد به‌منظور مهار اتوفاژی از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT/mTOR، نقش دارد [٦]. با این‌حال بیان عضلانی مایونکتین پس از تغذیه تا حدودی ناشناخته است و مطالعات آینده برای رسیدگی به این سؤال لازم خواهد بود.

از سوی دیگر؛ در مطالعه حاضر مقاومت به انسولین پس از ٤ هفته فعالیت ورزشی استقامتی، ۲۵ درصد در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش داشت. محققین فعالیت بدنی را پتانسیل درمانی در معکوس کردن مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی می‌دانند [۱]؛ اگر چه اهمیت عضلات اسکلتی در کنترل قند خون در کل بدن و سوخت و ساز چربی اثبات شده است، اما نقش آن به‌عنوان یک بافت غدد درون‌ریز که ترشح هورمون پلی‌پپتیدی زیستی فعال (مایونکتین) را برعهده دارد، و نقش آن در تعدیل سوخت و ساز بدن، التهاب و دیگر

فرآیندهای فیزیولوژیکی نیاز به بررسی بیشتر دارد [۱۳]. افزایش سطوح مایونکتین را به افزایش فسفوریلاسیون AMPK نسبت می‌دهند، که می‌تواند موجب افزایش تراکم انتقال دهنده‌های گلوکز در سطح غشا سلول و افزایش برداشت گلوکز شود [۱٤]. در واقع مایونکتین عملی مشابه به انسولین را ایفا می‌کند؛ به‌طوری که افزایش انسولین بلافاصله پس از تغذیه رخ خواهد داد؛ در حالی که مقادیر در گردش مایونکتین دو ساعت پس از مصرف گلوگز یا لیپید افزایش می‌یابد و در واقع مایونکتین عمل تحریک برداشت اسیدهای چرب و گلوکز را با تأخیر بر عهده خواهد داشت [۲].

برخی از مطالعات تغییرات سطوح مایونکتین و چاقی را غیرهمسو می‌دانند؛ آن‌ها گزارش کردند که مایونکتین و آیریزین (Irisin) در افراد چاق کاهش و فعالیت ورزشی در این افراد، مقادیر آن‌ها را افزایش می‌دهد [٤، ٦]. همچنین گزارش شده است که رژیم غذایی پرچرب در دراز مدت، منجر به چاقی و کاهش سطوح مایونکتین می‌شود [۱]. از سوی دیگر؛ برخی از محققین تغییرات سطوح مایونکتین را با چاقی همسو می‌دانند [۲]؛ برای نمونه سلدین و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که افزایش مایونکتین با چاقی افزایش می‌یابد و تزریق لیپید موجب افزایش ۵۰ درصد سطوح در گردش مایونکتین می‌شود [۲].

برخی محققین تغییرات مقاومت به انسولین را عاملی مؤثر در تغییر سطوح مایوکاین‌ها معرفی کردند [۷، ۱۵، ۱٦].

مطالعه پیش‌رو نیز تغییرات مقاومت به انسولین را عاملی مؤثر در افزایش مقادیر بیان مایونکتین، تحت تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی می‌داند که افزایش این مایوکاین با کاهش مقاومت به انسولین همراه است و احتمالاً به این طریق در متابولیسم بدن مشارکت دارد.

از نتایج مطالعه حاضر، به‌نظر می‌رسد؛ فعالیت ورزشی استقامتی عاملی مؤثر بر افزایش سطوح مایونکتین به‌عنوان یک مایوکاین تنظیم‌کننده سوخت و ساز بدن باشد. همچنین یافته‌ها نشان داده‌است که مایونکتین می‌تواند نقش عملکردی در مقاومت به انسولین داشته باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این پژوهش مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری معاونت آموزشی و پژوهشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در این مطالعه ابراز می‌دارند.

منابع

[1] Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. Peer J 2014; 2: e605.

[2] Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. J Biol Chem 2012; 287(15): 11968-80.

[3] Tom Tang Y, Hu T, Arterburn M, Boyle B, Bright JM, Palencia S, Emtage PC, Funk WD. The complete complement of C1q-domain-containing proteins in Homo sapiens. Genomics 2005; 86(1): 100-11.

[4] Seldin MM, Wong GW. Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. Adipocyte 2012; 1(4): 200-2.

[5] Bonen A, Chabowski A, Luiken JJ, Glatz JF. Is membrane transport of FFA mediated by lipid, protein, or both? Mechanisms and regulation of protein-mediated cellular fatty acid uptake: molecular, biochemical, and physiological evidence. Physiology (Bethesda) 2007; 22: 15-29.

[6] Seldin MM, Lei X, Tan SY, Stanson KP, Wei Z,

Wong GW. Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. J Biol Chem 2013; 288(50): 36073-82.

[7] Lim S, Choi SH, Koo BK, Kang SM, Yoon JW, Jang HC, Choi SM, Lee MG, Lee W, Shin H, Kim YB, Lee HK, Park KS. Effects of aerobic exercise training on C1q tumor necrosis factor α-related protein isoform 5 (myonectin): association with insulin resistance and mitochondrial DNA density in women. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): E88-93.

[8] Gamas L, Matafome P2, Seiça R. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: Implications to adipose tissue: Muscle crosstalk. J Diabetes Res 2015; 2015: 359159.

[9] Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, Suzuki M, Kanda T, Kawano S, Hiramatsu N, Hayashi N, Hori M. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 2006; 101(1): 70-5.

[10] Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. J Appl Physiol (1985) 2002; 93(2): 788-96.

[11] Jenkins NT, Padilla J, Arce-Esquivel AA, Bayless DS, Martin JS, Leidy HJ, Booth FW, Rector RS, Laughlin MH. Effects of endurance exercise training, metformin, and their combination on adipose tissue leptin and IL-10 secretion in OLETF rats. J Appl Physiol (1985) 2012; 113(12): 1873-83.

[12] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28(7): 412-9.

[13] Pedersen BK. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. J Appl Physiol (1985) 2009; 107(4): 1006-14.

[14] Park SY, Choi JH, Ryu HS, Pak YK, Park KS, Lee HK, Lee W. C1q tumor necrosis factor alpha-related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase. J Biol Chem 2009; 284(41): 27780-9.

[15] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(4): E769-78.

[16] Zhang M, Chen P, Chen S, Sun Q, Zeng QC, Chen JY, Liu YX, Cao XH, Ren M, Wang JK. The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18(11): 1567-72.