مجله پژوهشهای جانوری (مجله زیست شناسی ایران) جلد ۳۶، شماره ۴، ۱۴۰۲
DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

اثر تمرینات تناوبی شدید بر سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی

هادی فخرفاطمی[۱]، نجمه رضائیان[۱*] و محمد کریمی[۲]

[۱] **ایران، بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بجنورد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.**

[۲] **ایران، قم، دانشگاه صنعتی قم، دانشکده علوم پایه، گروه تخصصی فیزیولوژی ورزشی.**

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۱۷

چکیده

پیزو-۱ یک کانال کاتیونی حساس به نیروی مکانیکی است که با بروز چاقی و اختلالات همراه با آن از قبیل مقاومت به انسولین ارتباط دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی شدید (HIIT) بر سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در رت‌های دیابتی بود. بدین منظور، ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار (۱۰-۱۲ هفته و با وزن ۱۳/۷۶±۳۷۰/۲۵ گرم) انتخاب و با رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین دیابتی شدند. آن‌گاه، موش‌ها دیابتی شده به شیوه تصادفی در دو گروه تجربی و کنترل (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شدند. رت‌های دیابتی در گروه تجربی در شش هفته تمرینات تناوبی شدید دویدن روی تردمیل در سرعت بیشینه با تناوب‌های تمرینی ۴۰ ثانیه‌ای با ۲ دقیقه استراحت فعال بین هر تناوب، ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته شرکت کردند. همه رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شده و شاخص‌های مورد بررسی با استفاده از روش آزمایشگاهی مناسب مورد ارزیابی قرارگرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل و زوجی در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد اجرای شش هفته HIIT ضمن افزایش معنی‌دار mRNA پیزو-۱ بافت چربی (P=۰/۰۰۴)، با کاهشی معنی‌دار در سطوح سرمی انسولین (P=۰/۰۰۰)، گلوکز ناشتای خون (P=۰/۰۰۰)، HOMA-IR (P=۰/۰۰۰) و وزن بدن (P=۰/۰۲۸) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. علاوه بر این، اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید با کاهش معنی‌دار وزن بدن در گروه تجربی در پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون همراه بوده است (P=۰/۰۰۰). در مجموع، چنین به نظر می‌رسد اجرای شش هفته HIIT ضمن بهبود ترکیب بدن، ممکن است به واسطه افزایش سطوح پیزو-۱ در بهبود مقاومت به انسولین نقش داشته باشد.

واژه های کلیدی: پیزو-۱، تمرینات تناوبی شدید، دیابت، چاقی، مقاومت به انسولین

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۵۳۸۸۷۳۸۹ ، پست الکترونیکی: Rezaeian.n@gmail.com

مقدمه

ترشح معیوب انسولین در طولانی مدت سبب افزایش سطح گلوکز خون شده و مهمترین نشانهٔ انواع دیابت به حساب می‌آید (۲). با این‌همه، در دیابت نوع دو، عدم عملکرد مناسب انسولین در سطوح بافت‌های هدف را علل اصلی بروز بیماری گزارش کردند و اختلال در عملکرد سلول‌های بتا را در مرتبه دوم قرار داده‌اند (۱۰). به عبارت دیگر، دیابت نوع دو ریشه در مقاومت انسولین در بافت‌های هدف به‌ویژه بافت چربی و عضلانی دارد (۱۰).

وظیفهٔ بافت چربی ذخیرهٔ انرژی مواد غذایی به شکل چربی می‌باشد. در همین راستا، سلول‌های بافت چربی (آدیپوسیت‌ها) دارای پلاستیسیته و پویایی بالا بوده و به تغییرات تغذیه ای پاسخ می‌دهند؛ هنگامی که مواد مغذی

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

کافی باشد، آدیپوسیت‌ها چربی را ذخیره کرده و بنابراین اندازه و حجم آن‌ها افزایش می‌یابد. اما، در شرایطی که دسترسی به مواد غذایی محدود باشد، آدیپوسیت‌ها دستخوش لیپولیز شده و چربی آزاد شده جهت تأمین انرژی برای دیگر ارگان‌های بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۶و۴۷). برقراری تعادل بین ذخیره چربی و لیپولیز آن نقشی مهم در تنظیم متابولیسم عمومی چربی و حساسیت به انسولین دارد. در شرایط چاقی، پلاستیسیته بافت چربی مختل شده و تعادل بین ذخیره و لیپولیز چربی برهم می‌خورد و با ایجاد شرایط التهابی در بافت چربی و افزایش لیپولیز منجربه انباشت نابه‌جای چربی در دیگر ارگان‌های متابولیکی بدن همچون کبد شده و موجبات بروز مقاومت به انسولین عمومی را فراهم می کند (۵۶و۳۵). مقاومت به انسولین نیز خود عامل خطر مستقل در بروز دیابت نوع دو، بیماری قلبی- عروقی و برخی سرطان‌هاست (۶، ۱۳، ۳۴و ۲۹).

سازوکار مولکولی اختلال در پلاستیسیته آدیپوسیت‌ها در شرایط چاقی به خوبی شناخته نشده است. در چاقی، افزایش تری‌گلیسرید در آدیپوسیت‌ها فشاری قابل توجه از داخل به خارج به غشاء پلاسمایی وارد می‌کند. همزمان، افزایش فیبروز بافت چربی در شرایط چاقی فشاری از خارج به داخل وارد می‌کند. بنابراین، غشاء پلاسمایی آدیپوسیت‌ها تحت فشار مکانیکی مداوم قرار دارد که خود آدیپوسیت‌ها را سفت تر (Stiff) کرده و از خاصیت پلاستیسیته آدیپوسیت‌ها بیشتر می‌کاهد. سفتی آدیپوسیت‌ها یکی از سازوکارهای اصلی در بروز التهاب بافت چربی و متعاقباً مقاومت به انسولین در شرایط التهابی چاقی می‌باشد (۴۳،۴۰و۵۲). مطالعات اخیر نشان دادند پیزو-۱ (Piezo1) ممکن است ارتباط دهندهٔ مکانیکی بین فشار مکانیکی آدیپوسیت‌ها و التهاب و مقاومت به انسولین ناشی از پلاستیسیته باشد. پیزو-۱، یکی از اعضای خانوادهٔ بزرگ کانال‌های یونی با دروازه مکانیکی است که در سال ۲۰۱۰ توسط Coste و همکاران شناسایی شد و قادر است محرک مکانیکی را در سلول‌های پستانداران به پیام‌های الکتریکی و شیمیایی تبدیل کند (۷و۵۴). پیزو-۱ در بافت‌هایی از قبیل اریتروسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های یوروتلیال مثانه و کندورسیت‌ها بیان می‌شود که تحت فشار مکانیکی و در معرض جریان هستند و در رشد و گسترش عروقی (۲۳و۲۶)، تنظیم فشار خون (۴) و کنترل حجم سلول‌های قرمز خون (۳و۳۲) نقش دارد. بیان ژنی پیزو-۱ در کارسینومای (Carcinoma) مثانه (۱۵)، گلیوما (Glioma) (۱۱) و سرطان سینه (۳۰) افزایش می‌یابد. علاوه بر این، کشف کانال‌های پیزو-۱ در سلول‌های عضله اسکلتی پیشنهاد داد احتمالاً کانال پیزو-۱ مبدل اصلی مکانیکی در کنترل پیام رسانی داخل سلولی باشد که برای رشد، حفظ و دوباره سازی بافت عضله اسکلتی مورد نیاز است (۸). مطالعات اخیر نشان دادند بیان ژنی پیزو-۱ در آدیپوسیت‌ها بسیار زیاد بوده و به دنبال چاقی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، حذف ژن پیزو-۱ در موش‌هایی که با رژیم غذایی پرچرب چاق شده بودند سبب تشدید مقاومت به انسولین و افزایش سطح گلوکز در تست تحمل گلوکز در مقایسه با موش‌هایی گردید که رژیم غذایی معمولی داشتند (۵۷). بنابراین، چنین به نظر می‌رسد پیزو-۱ نقشی کلیدی در تنظیم پلاستیسیتهٔ بافت چربی و حفظ هموئوستاز عمومی گلوکز و حساسیت به انسولین در شرایط چاقی دارد (۵۷) و شاید بتواند به عنوان هدف درمانی در بهبود مقاومت به انسولین ناشی از چاقی مورد استفاده قرار گیرد. ضمن اینکه، بررسی تأثیر مداخلات درمانی بر پیزو-۱ می‌تواند به روشن شدن هر چه دقیق‌تر عملکرد پیزو-۱ نیز کمک کند. مداخلات درمانی متعدد برای درمان چاقی و به‌ویژه بیماری‌های متابولیکی همراه با چاقی عنوان شده است. در این میان، بر فعالیت بدنی و ورزش به دلیل تأثیر تنظیمی بر محتوای چربی و نیمرخ التهابی بدن، به عنوان یک راهکار درمانی کم‌خطر و به صرفه بیشتر تأکید شده است. با توجه به ارتباط بین پیزو-۱ و مقاومت به انسولین، این احتمال وجود دارد تمرینات ورزشی به واسطه تأثیر بر پیزو-۱ در بهبود

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

مقاومت به انسولین همراه با چاقی نقش داشته باشد. در تعداد اندکی از مطالعات تأثیر تمرینات ورزشی بر پیزو-۱ مورد بررسی قرار گرفته است؛ از جمله، Rode و همکاران (۲۰۱۷) در بررسی اثر دویدن اختیاری روی چرخ بر پیزو-۱ سلول‌های اندوتلیال موش‌ها نشان دادند وجود پیزو-۱ جهت کنترل فشار خون حین فعالیت ورزشی، انقباض عروقی و توزیع مجدد خون به اندام های مختلف، کاهش وزن و در مجموع بهبود عملکرد ورزشی و بهره‌مندی از فواید فعالیت بدنی ضروری است (۳۷). Sun و همکاران (۲۰۱۹) نیز گزارش کردند کانال پیزو-۱ به عنوان یک مبدل مکانیکی کلیدی برای ایجاد حساسیت مکانیکی در استئوبلاست‌ها عمل کرده و در تشکیل بافت استخوانی متأثر از نیروی مکانیکی وارد شده نقش دارد (۴۸). Grotle و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند کانال پیزو-۱ در افزایش رفلکس مکانیکی در موش‌های دیابتی نقش دارد (۲۱). با این‌حال، با توجه به بررسی‌های انجام شده، تاکنون، در هیچ‌کدام از مطالعات انجام شده تاثیر تمرینات ورزشی بر سطوح پیزو-۱ در شرایط چاقی و دیابت نوع دو مورد بررسی قرار نگرفته است. از دیرباز اجرای تمرینات هوازی با شدت کم یا متوسط به مدت طولانی، روشی مطلوب برای چربی سوزی و کاهش وزن بوده است (۱). دراین راستا، انجمن دیابت آمریکا بر اجرای حداقل ۲۵ دقیقه تمرین هوازی با شدت متوسط، سه روز در هفته جهت کاهش وزن، بهبود کنترل گلوکز و کاهش خطر وقوع بیماری-های قلبی-عروقی تأکید کرده است (۴۲)، با این‌حال، در دهه های اخیر، تمرینات تناوبی کم حجم اما شدید، در میان مردم محبوبیت زیادی یافته است. تمرینات تناوبی شدید تمریناتی زود اثر هستند. چرا که، در مدت زمانی کوتاه‌تر تغییرات فیزیولوژیکی قابل توجه به همراه داشته و برای مدت بیشتری متابولیسم بدن را بالا نگه داشته و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد (۲۰). بنابراین، افرادی که محدودیت زمانی دارند و نمی‌توانند به ورزش‌های طولانی مدت بپردازند، با صرف زمان کمتر به مزیت‌های تمرینات هوازی سنتی و یا حتی فراتر از آن دست پیدا می‌کنند (۱۹). بنابراین، پروتکل تمرینی منتخب می‌تواند تمرینات تناوبی شدید باشد. بنابراین، مطالعه حاضر در صدد بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی شده بود.

مواد و روشها

مطالعه حاضر از نوع تجربی- کاربردی با طرح پس آزمون بود که با هدف بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی، سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتای خون، شاخص مقاومت به انسولین و وزن بدن در رت‌های دیابتی شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین در دو گروه (یک گروه تجربی و یک گروه کنترل) انجام شد. جامعه آماری این مطالعه، به استناد مطالعات مرتبط (۳۷و ۴۸) را تعداد ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن۱۰-۱۲ هفته و دامنه وزنی ۴۰۰-۳۵۰ گرم تشکیل می‌دادند که به شیوه تصادفی جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. در ادامه، پس از القای دیابت نوع دو، رت‌های دیابتی شده با ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابه به شیوهٔ تصادفی در دو گروه تجربی (تمرین تناوبی شدید) و کنترل (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شده و براساس خط مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH-Publication) مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی در شرایط کنترل شده از لحاظ نور، دما و رطوبت نگهداری شدند. در مرحله اول تحقیق، القای دیابت نوع دو انجام شد. برای القای دیابت نوع دو، از رژیم غذایی پرچرب برای مدت شش هفته و سپس، تزریق محلول تازه تهیه شدهٔ استرپتوزوتوسین (STZ) در بافر سیترات با pH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۳۰ میلی‌گرم برکیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیهٔ غذای پرچرب به غذای استاندارد رت‌های صحرایی -که از شرکت‌های معتبر خریداری شده بود- یک درصد پودر کلسترول و یک

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

درصد روغن ذرت ۱۰۰ درصد خالص اضافه شد (۴۹). لازم به ذکر است استفاده از رژیم غذایی پرچرب برای هر دو گروه تا پایان مطالعه ادامه داشت. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری گردید و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت نوع دو در نظر گرفته شد (۱۴).

در ادامه، پس از القای دیابت نوع دو، رت‌های دیابتی شده با ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابه به شیوهٔ تصادفی در دو گروه تجربی و کنترل (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شدند. رت‌ها در اتاقی به ابعاد ۵ در ۱۰متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی؛ شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر)، دما (۳±۲۲ سانتی گراد) و رطوبت (۶۰-۳۰) نگهداری شدند. در سراسر دوره تحقیق، جابه‌جایی رت‌ها توسط یک نفر انجام شد. علاوه بر این، همهٔ رت‌ها به مدت حداقل دو هفته با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوهٔ دویدن روی تردمیل آشنا شدند.

پروتکل تمرین: باتوجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند دستگاه تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، از روش غیرمستقیم جهت تعیین میانگین سرعت بیشینه موش ها استفاده شد (۳۶). بدین ترتیب که پس از ۵ دقیقه گرم کردن در شدت کم (که تقریباً معادل با هشت متر در دقیقه بر روی تردمیل مخصوص جوندگان بود)، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی انجام شد. این آزمون با سرعت ۱۰ متر در دقیقه شروع شد و به ازای هر سه دقیقه، سه متر بر سرعت آن افزوده گردید تا جایی که حیوان دیگر قادر به دویدن نباشد (۲۲). سپس، میانگین سرعت بیشینه موش-های صحرایی در گروه تمرین تناوبی برای طراحی برنامه تمرین محاسبه شد. پروتکل تمرینی رت‌ها در گروه تجربی شامل شش هفته تمرینات تناوبی شدید در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای ۴۰ ثانیه‌ای با ۲ دقیقه استراحت فعال بین هر تکرار، ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته بود (۲۵) (جدول ۱).

جدول ۱- الگوی اجرای تمرینات تناوبی به تفکیک هفته و سرعت دویدن در مرحله تمرین و استراحت فعال در گروه تجربی

هفته	تناوب فعالیت سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	تناوب 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

* مدت زمان دویدن در تناوب فعالیت ۴۰ ثانیه و در تناوب استراحت ۲ دقیقه است

اجرای تمرینات تناوبی در ساعت معینی از روز انجام گرفت. همهٔ رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند و شاخص‌های مورد بررسی با استفاده از روش آزمایشگاهی مناسب مورد ارزیابی قرارگرفت. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه به دنبال تزریق درون 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. در ادامه، بافت چربی رت‌ها نمونه‌برداری شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlaterTM با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردید تا جهت انجام آزمایش‌های بعدی مورد استفاده قرار گیرد. سطوح mRNA پیزو-۱ در بافت چربی به روش الایزا و با استفاده از کیت ویژه موش شرکت زل بیو (ZellBio) آلمان با حساسیت ۴ پیکوگرم بر میلی لیتر اندازه گیری شد. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون تهران با حساسیت ۵ میلی گرم بر دسی لیتر و ضریب

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

تغییرات ۴/۵ درصد اندازه‌گیری شد. سطوح انسولین سرم نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت تجاری شرکت مرکودیا (Mercodia) ساخت کشور سوئد با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۵/۳ درصد اندازه گیری گردید. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) از حاصل‌ضرب مقدار گلوکز (میلی مول در لیتر) در انسولین ناشتا (میلی واحد بین‌المللی در لیتر) تقسیم بر ۲۲/۵ محاسبه گردید (۳۳).

تجزیه و تحلیل آماری: طبیعی بودن توزیع آماری داده‌ها با استفاده از شاپیرو ویلک بررسی شد. تفاوت بین گروهی برای شاخص‌های مورد بررسی با استفاده از آزمون تی مستقل ارزیابی شد. برای تعیین تغییرات درون گروهی وزن بدن در دو گروه از آزمون آماری تی همبسته استفاده گردید. از آزمون همبستگی پیرسون جهت بررسی ارتباط بین شاخص‌های مورد بررسی استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS و در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

نتایج

میانگین و انحراف معیار شاخص‌های خونی و تن‌سنجی مورد بررسی به تفکیک گروه های تحقیق در جدول ۲ آورده شده است.

بنابر نتایج آزمون تی مستقل ضمن افزایش معنی‌دار سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی (t=-۳/۲۶۴،P=۰/۰۰۴)، سطوح سرمی انسولین (t=۷/۱۷۴،P=۰/۰۰۰)، گلوکز ناشتای خون (t=۱۰/۷۲۱،P=۰/۰۰۰)، شاخص مقاومت به انسولین (t=۸/۵۹۲،P=۰/۰۰۰) و وزن بدن (t=۲/۳۹۳،P=۰/۰۲۸) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل با کاهشی معنی‌دار همراه بود.

بنابر نتایج آزمون تی زوجی اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید با کاهش معنی‌دار وزن بدن در گروه تجربی در پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون همراه بوده است (t=۷/۸۷۹،P=۰/۰۰۰).

جدول۲- انحراف معیار ± میانگین شاخص های خونی در گروه تجربی و کنترل در پیش‌آزمون و پس آزمون

گروه ها		تجربی (n=۱۰)	کنترل (n=۱۰)
متغیرها			
پیزو-۱ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	پس آزمون	۱۲۴/۱۳±۳/۰۹	۱۱۸/۴۷±۴/۵۳
انسولین (نانوگرم بر میلی لیتر)	پس آزمون	۰/۳۶±۰/۰۳	۰/۵۱±۰/۰۵
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	پس آزمون	۱۴۸/۱±۸/۶۷	۱۹۵/۱±۱۰/۸۱
شاخص مقاومت به انسولین	پس آزمون	۲/۳۹±۰/۳۳	۴/۴۵±۰/۷۰
وزن بدن (گرم)	پیش آزمون	۳۷۵±۱۱/۶۵	۳۶۵/۶±۱۴/۷
	پس آزمون	۳۶۳/۵±۱۰/۰۲	۳۸۰/۱±۱۹/۵۱
	درصد تغییرات	٪-۳/۰۷	٪ ۳/۹۶

بنابر نتایج آزمون همبستگی پیرسون بین تغییرات سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی پس از شش هفته تمرینات تناوبی شدید با تغییرات انسولین، گلوکز ناشتا خون، شاخص مقاومت به انسولین و وزن بدن در رت‌های دیابتی شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین ارتباطی معنی‌دار وجود ندارد (P>۰/۰۵) (جدول ۳).

بحث و نتیجه گیری

باتوجه به بررسی‌های انجام شده، پژوهش حاضر اولین مطالعهٔ انجام شده در بررسی اثر شش هفته تمرینات تناوبی

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

شدید بر سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی، نیم‌رخ متابولیکی و وزن بدن در رت‌های دیابتی بود. بنابر نتایج مطالعهٔ حاضر اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید با افزایشی معنی‌دار در سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی همراه بود.

جدول ۳- ارتباط بین تغییرات پیزو-۱ و شاخص های مورد بررسی در گروه‌های تحقیق

متغیرها			انسولین	گلوکز ناشتا	شاخص مقاومت به انسولین	وزن بدن
پیزو-۱	تجربی	ارزش r	-۰/۳۷۹	۰/۰۶۹	-۰/۲۱۹	-۰/۱۰۵
		ارزش p	۰/۲۸۰	۰/۸۴۹	۰/۵۴۲	۰/۷۷۲
	کنترل	ارزش r	۰/۲۶۷	-۰/۰۸۸	۰/۱۸۱	۰/۰۵۴
		ارزش p	۰/۴۵۷	۰/۸۱۰	۰/۶۱۶	۰/۸۸۳

بدن انسان دائماً در معرض نیروهای مکانیکی فعال یا غیرفعال قراردارد (۱۶و۵۰). سلول‌ها می‌توانند استرس‌های مکانیکی محیط‌های ماکرو و یا میکرو را احساس کرده و به تناسب تغییر در نیازمندی‌های مکانیکی پاسخ دهند. بیشتر فرایندهای فیزیولوژیکی نیز با نیروهای مکانیکی ارتباط دارند که خود می‌تواند یکی از عوامل شروع ایجاد آسیب بافت و فرایند التهاب باشد (۲۶). التهاب مرتبط با نیروی مکانیکی به وسیلهٔ آسیب نیروی مکانیکی به بافت‌ها ایجاد می‌شود. به طور کلی، نیروهای مکانیکی براساس بستر بافت یا نوع نیرو متفاوت اند، نیروهای همودینامیک، کششی و سفتی. علاوه بر آسیب مستقیم ناشی از نیروی مکانیکی، اعمال نیروهای مکانیکی مخرب به سلول‌ها نیز با ترشح عوامل پیش‌برنده التهاب همراه خواهد بود که خود سبب آسیب غیر مستقیم می‌شود (۴۶). با این تفاسیر، فعالیت ورزشی پرشدت نه تنها به واسطهٔ اعمال نیروی مستقیم بر بافت بلکه به واسطه ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌تواند موازنه التهابی بدن را برهم زند. با این‌حال، اجرای فعالیت ورزشی در طولانی مدت به واسطه سازوکارهای متعدد می‌تواند عملکردی ضدالتهابی داشته باشد و به بهبود موازنه التهابی بدن کمک کند. باتوجه به عملکرد پیزو-۱ به عنوان یک حس‌گر مکانیکی تعدیل کنندهٔ التهاب شاید افزایش پیزو-۱ پس از شش هفته تمرینات تناوبی شدید در مطالعهٔ حاضر دور از انتظار نباشد. و شاید پیزو-۱ یکی از میانجی‌های مهم در ایجاد آثار محافظتی تمرینات ورزشی در پیشگیری از بروز و گسترش بیماری‌های التهابی مختلف به ویژه اختلالات التهابی همراه با چاقی باشد. چرا که، بنابر نتایج مقاله مروری لیو وهمکاران (۲۰۲۲) استرس مکانیکی شروع کنندهٔ بیشتر مسیرهای سیگنالی فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی است که با فعال شدن پیزو-۱ ادامه یافته و با اثر محافظتی پیزو-۱ پایان می‌یابد (۳۱). در ادامه، به اختصار، به چگونگی عملکرد پیزو-۱ در شرایط چاقی و مقاومت به انسولین پرداخته شده است.

آدیپوسیت‌ها به عنوان بافر کنندهٔ انرژی عمل کرده و اندازه و حجم آن‌ها در پاسخ به شرایط تغذیه‌ای تغییری قابل توجه خواهد داشت. پلاستیسیتی بافت چربی برای متابولیسم عمومی لیپید و حساسیت به انسولین ضروری است. و به نظر می‌رسد علاوه بر اندازه و حجم آدیپوسیت-ها، فشار مکانیکی وارد بر غشاء سلولی نیز در این مهم نقش دارد. مطالعات اخیر نشان دادند پیزو-۱ یک کانال کاتیونی است که تحت تأثیر عوامل مکانیکی از قبیل کشش یا فشار وارد بر غشاء سلولی فعال شده و بیان ژنی آن در آدیپوسیت‌ها بسیار زیاد است. بیان ژنی پیزو-۱ بافت چربی در شرایط چاقی افزایش یافته و با حذف ژن پیزو-۱ در بافت چربی شاهد گسترش مقاومت به انسولین و کبد چرب و افزایش بیان ژن‌های پیش‌برندهٔ التهاب به ویژه در

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

موش‌هایی خواهیم بود که با رژیم غذایی پرچرب چاق شده باشند. درمان آدیپوسیت‌ها با یودا-۱ که آگونیست پیزو-۱ می‌باشد، سبب کاهش بیان ژنی فاکتور نکروز کننده تومور- آلفا [Tumor Necrosis Factor alpha](TNF-α) و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت- ۱[Monocyte] Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) می‌شود. در مقابل، درمان آدیپوسیت‌ها با آنتاگونیست پیزو-۱، GsMTx4، با افزایش بیان ژنی MCP-1، TNF-α، اینترلوکین ۱- بتا و اینترلوکین-۶ همراه بود (۳۸). مسیر سیگنالی گیرنده شبه تول-۴ [Toll-like receptor 4 (TLR4)] نقشی مهم در بیان ژنی سیتوکاین‌های پیش التهابی بافت چربی دارد و فعال شدن آن باعث بروز التهاب مزمن و مقاومت به انسولین عمومی می‌شود (۵۶و۴۱). به‌طوری‌که، مهار TLR4 بافت چربی سبب کاهش بیان ژنی TNF-α، اینترلوکین ۱- بتا و اینترلوکین-۶ در بافت چربی گردید. فعال شدن پیزو-۱ منجربه نفوذپذیری انتخابی کاتیون‌های تک ظرفیتی مانند سدیم و پتاسیم و کاتیون‌های دو ظرفیتی هم‌چون کلسیم و منیزیم می‌شود. ورود کلسیم به داخل سلول برای فعال شدن TLR4 تحت تأثیر لیپوپلی ساکاریدها، حداقل در ماکروفاژها نیاز است (۱۲). بنابراین، چنین پیشنهاد می‌شود پیزو-۱ به واسطه TLR4 بر بیان ژنی سایتوکاین‌ها اثر تنظیمی دارد و عنوان یک سازوکار سازشی برای پلاستیسیتی بافت چربی می‌تواند پاسخ پیش‌التهابی در شرایط چاقی را مهار کند. در مطالعه حاضر امکان اندازه-گیری پیزو-۱ بافت چربی قبل و بعد از آن‌که موش‌ها تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند، وجود نداشت. با این‌حال، نتایج مطالعه حاضر نشان داد اجرای شش هفته تمرینات تناوبی شدید با افزایش معنی‌دار سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. اگرچه سطوح شاخص‌های پیش‌برنده التهاب در مطالعه حاضر اندازه‌گیری نشد؛ از آنجا که از افزایش سطوح پیزو-۱ در شرایط چاقی به عنوان یک سازوکار حفاظتی در برابر شرایط التهابی همراه با چاقی و مقاومت به انسولین یاد می‌شود؛ و باتوجه به ارتباط بین التهاب همراه با چاقی با بروز مقاومت به انسولین، شاید بتوان ادعا کرد پیزو-۱ به واسطهٔ تعدیل این شاخص‌های التهابی به بهبود مقاومت به انسولین در شرایط چاقی کمک کرده است. نتایج مطالعه حاضر بر کاهش گلوکز ناشتای خون و بهبود مقاومت به انسولین در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل اذعان داشت. با این‌همه، پیزو-۱ قادر است به واسطهٔ تأثیر بر فرایند آدیپوژنز نیز چاقی و اختلالات متابولیکی همراه با چاقی را تعدیل کند. با افزایش دریافت کالری، محتوای بافت چربی سفید به واسطهٔ افزایش اندازه آدیپوسیت‌های موجود (هیپرتروفی) و افزایش تشکیل آدیپوسیت‌های جدید از سلول‌های پیش‌ساز آدیپوسیت (آدیپوژنز) و بنابراین افزایش تعداد آدیپوسیت‌ها (هیپرپلازی)، زیاد می‌شود (۵، ۹، ۱۸، ۴۵و ۵۵) برقراری تعادل بین هیپرتروفی و هیپرپلازی طی چاقی بر عوارض همراه با چاقی از قبیل دیابت نوع دو تأثیری بسزا دارد. به-طوری‌که، هیپرتروفی سبب تشدید شرایط التهابی بافت چربی و متعاقباً بروز مقاومت به انسولین شده و در مقابل، هیپرپلازی با تشکیل آدیپوسیت‌های کوچک‌تر و در نتیجه افزایش ناچیز التهاب بافت چربی و حساسیت بهتر به انسولین همراه خواهد بود. فرایند آدیپوژنز تحت رژیم غذایی پرکالری با افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز آدیپوسیت به سرعت آغاز می‌شود (۲۴، ۳۸، ۵۰و ۵۳). در ادامه، تمایز سلول‌های پیش‌ساز به آدیپوسیت‌های بالغ چندین هفته طول می‌کشد (۲۴و۵۵). مسیرهای پیام‌دهی و میانجی‌های متعدد وجود دارند که می‌توانند فرایند تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز به آدیپوسیت‌های بالغ را تنظیم کنند و در این میان نتایج مطالعات اخیر نشان دادند پیزو-۱ منجربه رهایش فاکتور رشد فیبروبلاست-۱ [Fibroblast Growth Factor 1 (FGF1)] شده و FGF-1 نیز با اتصال به گیرنده FGF-1 فرایند تمایز سلول‌های پیش‌ساز به آدیپوسیت‌های بالغ را القاء می‌کند (۵۵). فاکتور رشد فیبروبلاست-۱ (FGF-1) از اعضای خانواده بزرگ FGF

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

می‌باشد که اولین بار به عنوان یک تنظیم کننده متابولیکی معرفی شد و قادر است با افزایش برداشت گلوکز توسط آدیپوسیت‌ها اثر ضددیابتی داشته باشد. اضافه کردن FGF-1 به آدیپوسیت‌ها به واسطه افزیش بیان ژنی GLUT1 می‌تواند برداشت گلوکز تحت تحریک انسولین را افزایش داده (۴۴) و ضمن کاهش گلوکز ناشتا و انسولین سبب کاهش وزن بدن نیز گردد (۲۸). بنابراین، امروزه از FGF-1 به عنوان یک عامل ضدچاقی هم یاد می‌کنند (۴۴). بدین ترتیب افزایش پیزو-۱ در شرایط چاقی با وجود افزایش محتوای بافت چربی سفید می‌تواند اثری محافظتی در برابر مقاومت به انسولین همراه با چاقی داشته باشد. با این‌همه، نتایج مطالعه حاضر بر کاهش وزن بدن موش‌ها در گروه تجربی در پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون اذعان داشت. اگرچه تغییرات FGF-1 دراین مطالعه اندازه‌گیری نشد، اما از آنجا که تمرینات ورزشی می‌تواند با فعال کردن گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم- گاما [Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPARγ)] و متعاقباً افزایش بیان ژنی FGFR1 و کلوتو- بتا، عملکرد FGF-1 را بهبود بخشد (۱۷)، این امکان وجود دارد افزایش پیزو-۱ بافت چربی در گروه تمرینی با وجود کاهش وزن بدن موش‌ها، ضمن بهبود عملکرد FGF-1 سبب بهبود مقاومت به انسولین گردد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد اجرای هشت هفته تمرینات تناوبی شدید در رت‌های دیابتی ضمن افزایش معنی‌دار سطوح mRNA پیزو-۱ بافت چربی با کاهش معنی‌دار سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین و وزن بدن در گروه تجربی در مقایسه با کنترل همراه بود. اگرچه عدم امکان اندازه‌گیری سطوح پیزو-۱ در مراحل مختلف تحقیق و عدم اندازه‌گیری برخی شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی میانجی از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر به شمار می‌رود، به نظر می‌رسد پیزو-۱ به عنوان شاخص کلیدیِ حس‌گرِ استرس‌های مکانیکی بتواند یکی از عوامل مهم در میانجی‌گری آثار حفاظتی انواع مختلف تمرینات ورزشی در برابر انواع مختلف بیماری‌های قلبی- عروقی، متابولیکی، اسکلتی و حتی سیستم عصبی مرکزی باشد. بنابراین، انجام مطالعات گسترده با هدف بررسی نقش پیزو-۱ در بیماری‌های مختلف به‌ویژه در پاسخ به تمرینات ورزشی ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد بجنورد می‌باشد. بدین‌وسیله، از همهٔ عزیزانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

۱- عابدی، ب.، اخوت، ا.، ۱۳۹۵. اثر هشت هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر سطوح آدیپونکتین سرمی و مقاومت به انسولین زنان دیابتی نوع دو. *نشریه علوم زیستی ورزشی*. ۸(۳)، صفحات: ۴۲۵-۴۱۱.

۲- حسنوند، و.، یوسفوند، ن.، حاتمی، ک.، ۱۳۹۶. اثر پیشگیرانه ترکیب سولفات روی و عصاره هیدروالکلی گل سیر بر دیابت القاشده با استرپتوزوتوسین (STZ) بر موش سفید صحرایی نر. *مجله پژوهش های جانوری (مجله زیست شناسی ایران)*. ۳۰(۱)، صفحات: ۴۱-۳۳.

3- Albuisson, J., Murthy, S.E., Bandell, M., Coste, B., Louis-Dit-Picard, H., Mathur, J., Fénéant-Thibault, M., Tertian, G., de Jaureguiberry, J.P., Syfuss, P.Y., Cahalan, S., Garçon, L., Toutain, F., Simon, Rohrlich. P., Delaunay, J., Picard, V., Jeunemaitre, X., and Patapoutian, A., 2013. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated Piezo1 ion channels. *Nature Communications*. 4, PP: 1884.

4- Allison, S.J., 2017. Hypertension: mechanosensation by PIEZO1 in blood pressure control. *Nature* Reviews *Nephrology*, 13, 3 p.

5- Arner, P., Andersson, D.P., Thörne, A., Wirén, M., Hoffstedt, J., Näslund, E., Thorell, A., and Rydén, M., 2013. Variations in the size of the

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

major omentum are primarily determined by fat cell number, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,98 (5), PP: E897–E901.

6- Avgerinos, K.I., Spyrou, N., Mantzoros, C.S., and Dalamaga, M., 2019. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 92, PP: 121–35.

7- Bagriantsev, S.N., Gracheva, E.O., and Gallagher, P.G., 2014. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes. *Journal of Biological Chemistry*. 289, PP: 31673–81.

8- Bernareggi, A., Bosutti, A., Massaria, G., Giniatullin, R., Malm, T., Sciancalepore, M., and Lorenzon, P., 2022. The State of the Art of Piezo1 Channels in Skeletal Muscle Regeneration. *International Journal of Molecular* Sciences. 23(12), 6616 p.

9- Berry, R., Jeffery, E., and Rodeheffer, M.S., 2014. Weighing in on adipocyte precursors. *Cell Metabolism*. 19, PP: 8–20.

10- Chailurkit, L.O., Chanprasertyothin, S., Jongjaroenprasert, W., and Ongphiphadhanakul, B., 2008. Differences in insulin sensitivity, pancreatic beta cell function and circulating adiponectin across glucose tolerance status in Thai obese and non-obese women. *Endocrine*, 33(1), PP: 84-9.

11- Chen, X., Wanggou, S., Bodalia, A., Zhu, M., Dong, W., Fan, J.J., Yin, W.C., Min, H.K., Hu, M., Draghici, D., Dou, W., Li, F., Coutinho, F.J., Whetstone, H., Kushida, M.M., Dirks, P.B., Song, Y., Hui, C.C., Sun, Y., Wang, L.Y., Li, X., and Huang, X., 2018. A feedforward mechanism mediated by mechanosensitive ion channel PIEZO1 and tissue mechanics promotes glioma aggression. *Neuron*. 100, PP: 799– 815.e7.

12- Chiang, C.Y., Veckman, V., Limmer, K., and David, M., 2012. Phospholipase Cgamma-2 and intracellular calcium are required for lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor 4 (TLR4) endocytosis and interferon regulatory factor 3 (IRF3) activation. *Journal of Biology and Chemistry*, 287, PP: 3704–9.

13- Einarson, T.R., Acs, A., Ludwig, C., and Panton, U.H., 2018. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology*, 17, 83 p.

14- Eizadi, M., Ravasi, A.A., Soory, R., Baesi, K., and Choobineh, S., 2016. The Effect of Three Months of Resistance Training on TCF7L2 Expression in Pancreas Tissues of Type 2 Diabetic Rats. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*. 4(1), e34014 p.

15- Etem, E.O., Ceylan, G.G., Ozaydin, S., Ceylan, C., Ozercan, I., and Kuloglu, T., 2018. The increased expression of Piezo1 and Piezo2 ion channels in human and mouse bladder carcinoma. Advances in *Clinical* and *Experimental Medicine*, 27, PP: 1025– 31.

16- Fischer, L.S., Rangarajan, S., Sadhanasatish, T., and Grashoff, C., 2021. Molecular Force Measurement with Tension Sensors, *Annual Review* of *Biophysics*, 50, PP: 595–616.

17- Geng, L., Liao, B., Jin, L., Huang, Z.H., Triggle, C.R., Ding, H., Zhang, J., Huang, Y., Lin, Z., and Xu, A., 2019. Exercise Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction via Enhancing FGF21 Sensitivity in Adipose Tissues. *Cell Reports*, 26, PP: 2738–2752.

18- Ghaben, A.L., and Scherer, P.E., 2019. Adipogenesis and metabolic health. *Nature* Reviews *Molecular Cell Biology*, 20, PP: 242–258.

19- Gibala, M.J., Little, J.P., MacDonald, M.J., and Hawley, J.A., 2012. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *Journal of Physiology*, 590(5), PP: 1077-84.

20- Grace, F., Herbert, P., Elliott, A.D., Richards, J., Beaumont, A., and Sculthorpe, N.F., 2018. High intensity interval training (HIIT) improves resting blood pressure, metabolic (MET) capacity and heart rate reserve without compromising cardiac function in sedentary aging men. *Experimental Gerontology*, 109, PP: 75-81.

21- Grotle, A.K., Huo, Y., and Stone, A.J., 2008. Augmented Mechanoreflex in Type 2 Diabetic Rats: Piezo Channels, an Important Part of the Puzzle? *International Journal of Exercise Sciences*, 2(10), Article 45.

22- Høydal, M.A., Wisløff, U., Kemi, O.J., and Ellingsen, O., 2007. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology and Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14(6), PP: 753–760.

23- Hyman, A.J., Tumova, S., and Beech, D.J., 2017. Piezo1 channels in vascular development and the

sensing of shear stress. *Current Topics in Membranes*, 79, PP: 37– 57.

24- Jeffery, E., Church, C.D., Holtrup, B., Colman, L., and Rodeheffer, M.S., 2015. Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nature Cell Biology*, 17, PP: 376–385.

25- Kalhor, H., Peeri, M., MatinHomaee, H., and Izadi, M., 2018. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HITT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats, *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, 10(1), PP: 42-9.

26- Kang, H., Hong, Z., Zhong, M., Klomp, J., Bayless, K.J., Karginov, A.V., Hu, G., and Malik, A.B., 2019. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 316(1), PP: C92–103.

27- Kendroud, S., Fitzgerald, L.A., and Hanna, A., 2021. Physiology I, StatPearls Publishing LLC. Physiology, Nociceptive Pathways. Treasure Island (FL: Stat Pearls Publishing LLC, 2021 p.

28- Kharitonenkov, A., Wroblewski, V.J., Koester, A., Chen, Y.F., Clutinger, C.K., Tigno, X.T., Hansen, B.C., Shanafelt, A.B., and Etgen, G.J., 2007. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*, 148, PP: 774 – 781.

29- Laakso, M., 2010. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*, 33, PP: 442–9.

30- Li, C., Rezania, S., Kammerer, S., Sokolowski, A., Devaney, T., Gorischek, A., Jahn, S., Hackl, H., Groschner, K., Windpassinger, C.H., Malle, E., Bauernhofer, T., and Schreibmayer, W., 2015. Piezo1 forms mechanosensitive ion channels in the human MCF-7 breast cancer cell line. *Scientific Reports*, 5, 8364 p.

31- Liu, H., Hu, J., Zheng, Q., Feng, X., Zhan, F., Wang, X., Xu, G., and Hua, F., 2022. Piezo1 Channels as Force Sensors in Mechanical Force-Related Chronic Inflammation. *Frontiers in* Immunology, 13, 816149 p.

32- Ma, S., Cahalan, S., LaMonte, G., Grubaugh, N.D., Zeng, W., Murthy, S.E., Paytas, E., Gamini, R., Lukacs, V., Whitwam, T., Loud, M., Lohia, R., Berry, L., Khan, S.M., Janse, C.J., Bandell, M., Schmedt, C.H., Wengelnik, K., Su, A.I., Honore, E., Winzeler, E.A., Andersen, K.G., and Patapoutian, A., 2018. Common PIEZO1 allele in African populations causes RBC dehydration and attenuates plasmodium infection. *Cell*. 1 73(2), PP: 443–55.

33- Mathews, S.T., Chellam, N., Srinivas, P.R., Cintron, V.J., Leon, M.A., Goustin, A.S., and Grunberger, G., 2000. α2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 164(1-2), PP: 87-98.

34- Perseghin, G., Calori, G., Lattuada, G., Ragogna, F., Dugnani, E., Garancini, M.P., Crosignani, P., Villa, M., Bosi, E., Ruotolo, G., and Piemonti, L., 2012. Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: the Cremona study at the 15th year of follow-up. Acta Diabetologica, 49, PP: 421– 8.

35- Ray, I., Mahata. S.K., De, R.K., 2016. Obesity: an immunometabolic perspective. *Frontiers in* Endocrinology, 7, 157 p.

36- Reilly, S.M., and Saltiel, A.R., 2017. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation, *Nature Reviews Endocrinology*, 13, PP: 633–43.

37- Rode, B., Shi, J., Endesh, N., Drinkhill, M.J., Webster, P.J., Lotteau, S.J., Bailey, M.A., Yuldasheva, N.Y., Ludlow, M.J., Cubbon, R.M., Li, J., Futers, T.S., Morley, L., Gaunt, H.J., Marszalek, K., Viswambharan, H., Cuthbertson, K., Baxter, P.D., Foster, R., Sukumar, P., Weightman, A., Calaghan, S.C., Wheatcroft, S.B., Kearney, M.T., and Beech, D.J., 2017. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance, *Nature Communications*, 8, 350 p.

38- Rodeheffer, M.S., Birsoy, K., and Friedman, J.M., 2008. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell*. 135, PP: 240–249.

39- Romac, J.M., Shahid, R.A., Swain, S.M., Vigna, S.R., and Liddle, R.A., 2018. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nature Communications*. 9, 1715 p.

40- Scherer, P.E., 2019. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes, *Diabetologia*, 62, PP: 223–32.

41- Shi, H., Kokoeva. M.V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., and Flier, J.S., 2006. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 116, PP: 3015–25.

42- Sigal, R.J., Kenny, G.P., Wasserman, D.H., Castaneda-Sceppa, C., and White, R.D., 2006. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a

DOI: 10.22034/JAR.2023.2299 مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹

consensus statement from the American Diabetes Association, *Diabetes care*, 29(6), PP: 1433-8.

43- Smorlesi, A., Frontini, A., Giordano, A., and Cinti, S., 2012. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation, *Obesity* Reviews, 13(Suppl. 2), PP: 83–96.

44- Sonoda, J., Chen, M.Z., and Baruch, A., 2017. FGF21-receptor agonists: an emerging therapeutic class for obesity-related diseases, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 20170002.

45- Spalding, K.L., Arner, E., Westermark, P.O., Bernard, S., Buchholz, B.A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Näslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Rydén, M., Frisén, J., and Arner, P., 2008. Dynamics of fat cell turnover in humans, *Nature*. 453 (7196), PP: 783–787.

46- Stone, W.L., Basit, H., and Burns, B., 2022. Pathology, Inflammation. Treasure Island (FL: StatPearls Publishing LLC).

47- Sun, K., Kusminski, C.M., and Scherer, P.E., 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 21, PP: 2094–101.

48- Sun, W., Chi, S., Li, Y., Ling, S., Tan, Y., Xu, Y., Jiang, F., Li, J., Liu, C., Zhong, G., Cao, D., Jin, X., Zhao, D., Gao, X., Liu, Z., Xiao, B., and Li, Y., 2019. The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation, *Elife*. 8, e47454 p.

49- Sun, Y.P., Lu, N.C., Parmley, W.W., and Hollenbeck, C.B., 2000. Effect of cholesterol diets on vascular function and Atherogenesis in rabbits. *Proc Soc Exp Bio Med*, 224(3), PP: 166-71.

50- Tang, W., Zeve, D., Suh, J.M., Bosnakovski, D., Kyba, M., Hammer, R.E., Tallquist, M.D., and Graff, J.M., 2008. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science*, 322(5901), PP: 583–586.

51- Tschumperlin, D.J., 2021. Why Stress Matters: An Introduction. *Methods* in *Molecular Biology*. 2299, PP: 159–69.

52- Vegiopoulos, A., Rohm, M., and Herzig, S., 2017. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO Journal*. 36, PP: 1999–2017.

53- Vishvanath, L., MacPherson, K.A., Hepler, C., Wang, Q.A., Shao, M., Spurgin, S.B., Wang, M.Y., Kusminski, C.M., Morley, T.S., and Gupta, R.K., 2016. Pdgfrbeta+ mural preadipocytes contribute to adipocyte hyperplasia induced by high-fat-diet feeding and prolonged cold exposure in adult mice. *Cell Metabolism*, 23(2), PP: 350–359.

54- Voglis, G., and Tavernarakis, N., 2005, Mechanotransduction in the nematode Caenorhabditis elegans. In: Mechanosensitivity in Cells and Tissues, Kamkin A, Kiseleva I, editors. Moscow: Academia Publishing House Ltd.

55- Wang, Q.A., Tao, C., Gupta, R.K., and Scherer, P.E., 2013. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature Medicine* و 19, PP: 1338–1344.

56- Yang, Q., Vijayakumar, A., and Kahn, B.B., 2018. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nature* Reviews *Molecular Cell Biology*, 19, PP: 654– 72.

57- Ye, Y., Barghouth, M., Dou, H., Luan, C.H., Wang, Y., Karagiannopoulos, A., Jiang, X., Krus, U., Fex, M., Zhang, Q., Eliasson, L., Rorsman, P., Zhang, E., and Renström, E., 2022. A critical role of the mechanosensor PIEZO1 in glucose-induced insulin secretion in pancreatic β-cells. *Nature Communications*, 13(4237), PP: 1-16.

58- Zhao, C., Sun, Q., Tang, L., Cao, Y., Nourse, J.L., Pathak, M.M., Lu, X., and Yang, Q., 2019. Mechanosensitive Ion Channel Piezo1 Regulates Diet-Induced Adipose Inflammation and Systemic Insulin Resistance. *Front. Endocrinol*, 10, 373 p.

مجله پژوهشهای جانوری (مجله زیست شناسی ایران) جلد ۳۶، شماره ۴، ۱۴۰۲
مقاله پژوهشی، صفحات ۳۲۱-۳۰۹ DOI: 10.22034/JAR.2023.2299

Effect of High Intensity Interval Training on Adipose Tissue Levels of Piezo1 and Insulin Resistance Index in Diabetic Rats

FakhrFatemi H.[1], Rezaeian N.[1*] and Karimi M.[2]

[1] **Dept. of Physical Education, Bojnourd branch, Islamic Azad University, Bojnourd, I.R. of Iran.**

[2] **Dept. of Exercise Physiology, Qom University of Technology, Qom, I.R. of Iran.**

Abstract

Piezo1 is a mechanically sensitive caution channel associated with obesity and its related disorders such as insulin resistance. Purpose of this study was to investigate the effect of six weeks of high intensity interval training (HIIT) on Adipose Tissue Levels of Piezo1 mRNA and Insulin Resistance Index (HOMA-IR) in diabetic rats. For this purpose, 20 male wistar rat (10-12 weeks old, 370/25±13/76 gr) selected and type 2 diabetes induced by high fat diet and Streptozotocin. Then, the diabetic rats were randomly divided into experimental and control groups (n=10 in each). The rats in the experimental group participated in six weeks of high intensity interval training of running on treadmill at maximal velocity in exercise intervals for 40 seconds with 2 seconds of active rest interval between) 30 minutes per session and five sessions per week. All rats were dissected 48 hours after the last training session and the blood indices were evaluated using appropriate laboratory methods. Data analysis were done using independent and paired t-test at a significance level of less than 0.05. The results of the present study showed that six weeks of HIIT resulted in significant increases in adipose tissue piezo-1 mRNA (P=0.004) in addition to significant decreases in levels of insulin (P=0.000) and fasting blood glucose (P=0.000), HOMA-IR (P=0.000) and body weight (P=0.028) in the experimental group compared to the control group. Moreover, six weeks of HIIT lead to significant decreases in body weight in post-test compared to pre-test (P=0.000). In general, it seems that in addition to improve body composition, six weeks of HIIT play a role in improving insulin resistance by increasing the levels of piezo-1.

Keywords: Piezo-1, High Intensity Interval Training, Diabetes, Obesity, Insulin Resistance.