تاثیر ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی بر بیان ژن MTNR1B در پانکراس و سطوح انسولین و گلوکز رت‌های دیابتی نوع ۲

رحمان سوری [*۱](Ph.D)، محمد رشیدی [۲](Ph.D)، سیروس چوبینه ۱(Ph.D)، علی‌اصغر رواسی ۱(Ph.D)، کاظم باعثی ۳(Ph.D)، علی رشیدی پور [۴](Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- گروه تربیت بدنی، واحد سمنان، دانشگاه آزاد اسلامی، سمنان، ایران

۳- گروه هپاتیت و ایدز، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، ،دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

هدف: دیابت نوع ۲ یک بیماری چندعلتی است، ولی اخیراً مشخص شده است که ژن MTNR1B با میزان ابتلا به دیابت نوع۲ مرتبط است و افزایش بیان آن خطر دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر۱۲ هفته تمرینات مقاومتی بر بیان ژن MTNR1B و گلوکز و انسولین ناشتا در رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع بنیادی و روش آن تجربی می‌باشد. در این مطالعه از ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۲۲۰گرم استفاده شد. در طول دوره در شرایط استاندارد یعنی دمای ۳±۲۲سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵درصد و دوره‌های ۱۲ ساعته متوالی نور و تاریکی نگهداری شدند. رت‌ها به سه گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی و کنترل دیابتی با تمرینات مقاومتی تقسیم شدند. القای دیابت از طریق محلول نیکوتین آمید و STZ انجام شد و برنامه تمرینی مقاومتی به مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۳ دوره با ۶ تکرار در دوره انجام گرفت. همه رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند.

یافته‌ها: برنامه تمرینی به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا در گروه دیابتی مقاومتی نسبت به گروه دیابتی کنترل منجر شد ($p<۰/۰۵$). بر خلاف گلوکز، ۱۲ هفته تمرین ورزشی به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی انسولین نسبت به مقادیر آن در قبل از اعمال تمرینات مقاومتی در گروه تمرینی دیابتی منجر شد ($p<۰/۰۵$). از طرفی، اجرای تمرینات مقاومتی بیان ژن MTNR1B را به میزان ۹۳ درصد نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش داد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان دادکه دوازده هفته ورزش مقاومتی به افزایش معنی‌دار انسولین سرم، کاهش معنی‌دار گلوکز خون و کاهش معنی‌دار بیان ژن MTNR1B در بافت پانکراس نسبت به گروه کنترل دیابتی منجر می‌شود.

واژه‌های کلیدی: بیان ژن، دیابت نوع ۲، تمرینات مقاومتی، موش‌های صحرایی

مقدمه

بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت (۲۰۰۸ میلادی) در حدود ۲۴۶ میلیون نفر از مردم دنیا به بیماری دیابت مبتلا هستند و احتمال می‌رود که این آمار به رقم ۳۸۰ میلیون نفر

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۲۰۷۷۸۶۲

Email: soorirahman@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۲۱

در سال ۲۰۵۰ میلادی برسد [۱] به خوبی مشخص شده است که علاوه بر کاهش حساسیت انسولین، آسیب عملکرد سلول‌های بتای پانکراس نیز دارای نقش کلیدی در پاتوژنز این بیماری دارد [۲]. اما مکانیسم‌های دقیقی که به‌واسطه آن‌ها عملکرد سلول‌های بتا در این بیماران کاهش می‌یابد هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند. از جمله عوامل موثر در این ناهنجاری را می‌توان به نقش گیرنده‌های انسولین در تنظیم عملکرد سلول‌های بتا [۳] و توده سلول‌های بتا [۴] اشاره نمود. در مطالعات اخیر بیش از ۶۵ جایگاه که به میزان ابتلا به دیابت مرتبط است شناسایی شده‌اند [۵]. از این رو، مطالعات طولی همواره بر اهمیت پیشرفت آسیب عملکرد سلول‌های بتا در شیوع و شدت دیابت نوع ۲ تاکید نموده‌اند. اگرچه دیابت نوع ۲ یک بیماری چندعلتی است، ولی اخیراً مشخص شده است که ژن MTNR1B با میزان ابتلا به دیابت نوع۲ مرتبط است و افزایش بیان آن خطر دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد [۵-۹]. دانشمندان در انگلیس به تازگی به رابطه ژنتیکی بین ساعت بیولوژیک بدن و خطر بروز دیابت پی برده‌اند. این پژوهشگران اعلام کردند که بین ساعت بیولوژیک بدن، بروز نارسایی‌های متابولیسم و ابتلا به دیابت رابطه آشکاری وجود دارد [۱۰،۱۱]. کدگذاری ژن MTNR1Bروی کروموزوم شماره ۱ (p=7*10-4 ,rank order 595)، محلی که پیوستگی ژنی قوی با دیابت نوع ۲ دارد انجام می‌گیرد [۱۳،۵،۷،۱۲]. ژنMTNR1B گیرنده ملاتونین ۱ B به‌وسیله گیرنده ملاتونینMT1 کد می‌شود به‌طوری‌که از ترشح انسولین از طریق تاثیر روی سیکل (cGMP)جلوگیری می‌کند سطوح گلوکز پلاسما به‌طور معنی‌داری در حیوانات بی‌هوش پایین بود و تجزیه و تحلیل آماری در ۲۳ مطالعه (۱۷۲۹۶۳ آزمودنی) نشان می‌دهد که رابطه مثبتی بین پلی‌مورفیسم‌های MTNR1B و دیابت نوع ۲ وجود دارد [۱۴]. در بیش‌تر مطالعات تغییرات در بیان این ژن و واریانت‌های آن با آسیب ترشح انسولین همراه است که ظرفیت ترشح انسولین را در پاسخ به حساسیت انسولین کاهش می‌دهد [۱۵-۲۱].

از این رو مراقبت افراد دیابتی یک موضوع پیچیده بوده و نیازمند یک سری مداخلات برای بهبود کنترل گلیسمی می‌باشد در همین راستا فعالیت جسمانی و ورزش در طول چند دهه، به عنوان یکی از ارکان اساسی مراقبت و مدیریت دیابت مطرح بوده است که هزینه اندک و ماهیت غیر دارویی فعالیت جسمانی، اهمیت درمانی آن را افزون‌تر می‌سازد.

تمرینات مقاومتی می‌توانند حجم، قدرت و توان عضله را بهبود بخشند و ازاین رو به عنوان یک ابزار درمانی سالم در افراد سالمند و چاق به‌کار گرفته می‌شوند. تمرینات مقاومتی می‌توانند حساسیت انسولین و مصرف روزانه انرژی را افزایش داده و کیفیت زندگی را بهبود بخشد [۲۲-۲۴]. تمرینات مقاومتی کنترل گلیسمی را بهبود می‌دهد (به‌وسیله کاهش قند هموگلوبین) و مقاومت انسولین را کاهش می‌دهد و قدرت عضلانی را در افراد دیابتی افزایش می‌دهد [۲۵].

در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که فعالیت ورزشی مقاومتی به تنهایی یا در ترکیب با فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند موجب کنترل بهتر بیماری دیابت نوع ۲ گردد و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در زنانی که در هفته حداقل ۱۵۰ دقیقه به فعالیت ورزشی هوازی و ۶۰ دقیقه به فعالیت ورزشی مقاومتی می‌پرداختند، به طور معناداری کم‌تر از زنان غیر فعال بود و بر اساس نتایج این مطالعه می‌توان گفت که ترکیب فعالیت ورزشی مقاومتی و هوازی راهبرد مطمئن‌تری برای پیشگیری از بروز دیابت نوع ۲ در زنان و در مقایسه با فعالیت هوازی و مقاومتی به تنهایی است [۲۶]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ انجام گرفت، توصیه‌های ورزشی به بیماران دیابتی نوع ۲ ارائه شده است، در این مطالعه دانشکده طب ورزشی آمریکا و انجمن دیابت آمریکا به بیماران دیابتی نوع ۲ توصیه می‌کنند که در هفته حداقل ۱۵۰ دقیقه تمرینات ورزشی متوسط و تمرینات مقاومتی با دو یا سه جلسه در هفته شرکت نمایند [۲۷]. در بیماران دیابتی نوع ۲، تمرینات ورزشی کنترل گلوکز خون و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های دیگری نظیر ازدیاد چربی خون، پرفشار خونی و بیماری‌های ایسمیک قلب را بهبود می‌بخشند [۲۸] بر اساس مرکز کنترل دیابت، بیش‌تر

از ۲۹ میلیون آمریکایی (حدود نه درصد جمعیت) به دیابت نوع ۲ مبتلا بوده و بیش‌تر آن‌ها فعالیت بدنی ندارند [۲۹-۳۱]. نتایج مطالعه‌ای نشان داد که تمرینات اکسنتریک جهت کاهش و کنترل قند خون بیماران دیابتی نوع ۲ موثرتر از تمرینات کانسنتریک است [۳۲]. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که آموزش مناسب پیاده‌روی نقش مهمی در کنترل قند خون و هموگلبین گلیکوزیله بیماران دیابتی نوع ۲ دارد [۳۳].

در مجموع مطالعات نشان می‌دهد که بیش‌ترین فواید فعالیت بدنی برای افراد دیابتی که از تمرینات هوازی و مقاومتی حاصل می‌شود، بهبود عمل‌کرد انسولین است [۲۸] و تمرینات مقاومتی تحمل گلوکز و حساسیت انسولین را بهبود می‌دهد [۳۴] و در مطالعه‌ای تمرینات مقاومتی را برای افراد دیابتی حداقل ۹۰ دقیقه در هفته و با شدت بالای ۶۵٪ VO2max توصیه می‌کنند [۳۵] البته در مطالعه‌ای دیگر حداقل ۱۵۰ دقیقه تمرینات هوازی و مقاومتی در هفته را برای افراد دیابتی توصیه می‌کنند [۳۶] استفاده از یکی از تمرینات یا هر دو (هوازی و مقاومتی) در بیماران دیابتی نسبت به انجام بعضی از فعالیت‌های بدنی می‌تواند مهم‌تر باشد [۳۸،۳۷] تمرینات با شدت متوسط و بالا ممکن است منجر به بهبودی مشابه‌ای در آمادگی جسمانی و عمل‌کرد بدنی افراد دیابتی شود [۳۹] اگرچه محققان این یافته‌های متناقض را به تفاوت در نوع، شدت، مدت برنامه‌های تمرینی یا ابزار اندازه‌گیری نسبت داده‌اند، اما به نظر می‌رسد که جدا از عوامل محیطی یا هورمونی، عواملی دیگری نظیر تغییرات در بیان ژن یا پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی نیز در شیوع یا بهبود فاکتورهای تعیین‌کننده دیابت اهمیت دارند. لذا با توجه به نقش MTNR1B و واریانت‌های آن بر شیوع دیابت نوع ۲ که اخیراً توسط مطالعاتی نیز گزارش شده است [۷-۱۲]، پاسخ به این سوال که آیا تغییر در بیان این ژن یا واریانت‌های آن به‌واسطه‌های مداخلات بیرونی با تغییر در سطوح انسولین و گلوکز خون که از تعیین‌کننده‌های دیابت نوع ۲ هستند همراه است از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این زمینه، مطالعاتی بر اساس تمرینات ورزشی مختلف بر بیان MTNR1B صورت نگرفته است. علی‌رغم این یافته‌ها که تاثیر تمرینات مقاومتی را بر روی افراد دیابتی مورد بررسی قرار داده است، تاکنون مطالعه‌ای که نقش مستقیم تمرینات مقاومتی را بر بیان MTNR1B در سلول‌های بتا همچنین ارتباط آن با تغییرات گلوکز و انسولین در جمعیت‌های دیابتی نوع ۲ را دنبال نماید به چشم نمی‌خورد، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی بر بیان ژن MTNR1B و گلوکز و انسولین ناشتا در رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و روش آن تجربی می‌باشد. جامعه آماری تحقیق حاضر را کلیه رت‌های نر ویستار انستیتو پاستور ایران تشکیل می‌دهند که از بین آن‌ها ۳۰ سر رت نر ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم (در ابتدا) خریداری شدند. در ادامه رت‌های صحرایی مورد مطالعه که همگی از ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابهی برخوردار بودند، به شیوه تصادفی در ۳ گروه همسان قرار گرفتند.

نکته ۱: در همه گروه‌ها منظور از دیابت، دیابت نوع ۲ است.

نکته ۲: در کلیه مراحل، شیوه القای دیابت نوع ۲ به صورت طریق تزریق نیکوتین آمید و STZ انجام گرفت که متعاقباً توضیح داده خواهد شد [۴۰،۳۹].

گروه اول (گروه کنترل سالم): این گروه عبارتند از ۱۰ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای که در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند و هم‌زمان با گروه‌های تمرین کرده تشریح شدند.

گروه دوم (گروه کنترل دیابتی): این گروه عبارتند از ۱۰ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای که از طریق تزریق نیکوتین آمید و STZ دیابتی شدند و در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند و هم‌زمان با گروه‌های تمرین کرده تشریح شدند.

گروه سوم (گروه دیابتی با تمرینات مقاومتی): این گروه عبارتند از ۱۰ سر رت نر ویستار ۱۰ هفته‌ای که از طریق تزریق نیکوتین آمید و STZ دیابتی شدند و از هفته یازدهم در

یک دوره تمرینات مقاومتی به مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۳ دوره با ۶ تکرار در دوره انجام می‌گرفت، شرکت کردند فواصل استراحتی بین دوره‌ها ۳ دقیقه و فواصل استراحتی بین تکرارها در هر دوره ۴۵ ثانیه بود. اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم رت‌ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن در طول دوره تمرینی بود. همه رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند.

پروتکل تمرینی. در این مرحله، ۷ روز بعد از القای دیابت، ابتدا رت‌های گروه ورزشی جهت آشنایی با نحوه اجرای فعالیت، از نردبان پلکانی برای ۶ بار بدون هیچ مقاومتی در ۳ جلسه تمرینی بالا رفتند. سپس در یک دوره تمرینات مقاومتی ۱۲ هفته‌ای به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب بالا رفتن از نردبان عمودی یک متری ۲۶ پله‌ای با شیب ۸۰ درصد شرکت نمودند. هر جلسه تمرین مقاومتی در قالب ۳ دوره با ۶ تکرار در هر دوره انجام گرفت که به‌تدریج بر میزان مقاومت در قالب بستن وزنه به دم آن‌ها اضافه می‌شد. اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم موش‌ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن در طول دوره تمرینی بود. فواصل استراحتی بین دوره‌ها ۳ دقیقه و فواصل استراحتی بین تکرارها ۴۵ ثانیه بود. به منظور تحریک برای بالا رفتن از نردبان تنها از روش لمس کردن و مالیدن دم استفاده می‌گردید. به منظور گرم و سرد کردن رت‌ها در ابتدا و انتهای تمرین، ۲ مرتبه بالا و پایین رفتن از نردبان بدون هیچ مقاومتی انجام می‌گرفت. برنامه تمرینی در جدول ۱ آمده است.

نهایتاً ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌های سه گروه در حالت ناشتا (۱۰ تا ۱۲ ساعت گرسنگی شبانه)، پس از القای بی‌هوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، مورد جراحی قرار گرفتند.

نحوه ایجاد دیابت توسط STZ. پس از یک شب ناشتایی، برای القای دیابت نوع ۲، ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن رت، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد [۳۹]. ۷۲ ساعت پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا به‌وسیله کیت گلوکومتر (ACON Laboratories, Inc. USA)اندازه‌گیری و قند خون بالای ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد [۴۰]. برای اندازه‌گیری گلوکز از روش گلوکز اکسیداز و برای اندازه‌گیری انسولین سرم از روش الیزا استفاده شد.

نگهداری و تغذیه رت‌ها: رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی در اطاقی به ابعاد ۱/۶۰ در ۲/۲۰ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ عصر و شروع خاموشی ۶ صبح) دما (۳±۲۲ سانتی‌گراد)، و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. تعداد سه تا پنج عدد رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی‌گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند. در سرتا سر دوره تحقیق رت‌ها توسط یک نفر نیز جابه‌جا و دست‌کاری شدند.

روش اندازه‌گیری: برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های مورد بررسی در پژوهش حاضر از روش Real Time-PCR استفاده شد. کیت استخراج RNA با نام RNeasy protect mini kit (qiagen, Germani) کیت سنتز cDNA و Real Time به صورت تک مرحله‌ای با نام One step syber primescript RT PCR kit (TAKARA) می‌باشد. Housekeeping نیز در این مطالعه ژن RNA Polymerase می‌باشد.

جمع‌آوری نمونه خون و بافت: در این مطالعه از ۳۰ سر رت موجود در ۳ گروه، تعداد هشت سر رت برای هر گروه مورد مطالعه مولکولی قرار گرفتند طوری‌که ۵ سی‌سی خون محیطی از افراد گرفته شد و به روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران اندازه‌گیری شد. انسولین سرم به روش الیزا و مطابق با استانداردهای کیت

تجاری(Demeditec Diagnostic insulin ELIZA) ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. هم‌چنین پس از تشریح، بافت پانکراس نمونه‌برداری و به نسبت یک به چهار در مایع حاوی RNAlaterTM جهت اندازه‌گیری بیان ژن MTNR1B ذخیره شد. برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های مورد بررسی در پژوهش حاضر از روش Real Time-PCR استفاده شد.

پاتولوژی. بافت‌های پانکراس (لوزالمعده) در محلول خنثی فرمالین ۱۰ درصد (حجمی/حجمی)-(Sigma-Aldrich)تثبیت، در ادامه جهت غوطه‌وری در پارافین برش داده می‌شوند (۵ میکرومتر). برای آنالیز ایمنوهیستوشیمی، برش‌ها با آب اکسیژنه ۳٪ در متانول به مدت ۱۵ دقیقه تیمار می‌شوند، اسلایدها سپس در بافر سیترات (۰،۰۱ M; pH 6.0) غوطه‌ور می‌شوند و برای ۲۵ دقیقه در ۹۰ درجه سانتی‌گراد در حمام بخار انکوبه شد. سپس اسلایدها در بافر تریس–سالین با Tween20 ۰/۰۱٪ شستشو داده شده و در محلول بلوکینگ (متوقف‌کننده) (BSA ٪۵ in TBST) برای ۱ ساعت در دمای اتاق جهت توقف پیوندهای غیر اختصاصی انکوبه شد.

استخراجRNA. RNA توسط کیت Rneasy protect mini kit (QIAGEN) از بافت پانکراس مطابق با دستورالعمل شرکت استخراج شد. به‌طوری که ۲۰ میلی‌گرم از بافت را با استفاده از اسکالپر خرد نموده و وارد میکروتیوپ می‌کنیم و سپس RNA با استفاده از کیت RNeasy Protect مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده آلمانی استخراج شد. پس از استخراج RNA، برای اطمینان از کافی بودن غلظت RNA در تهیه cDNA، OD آن توسط دستگاه نانودراپ چک کرده شد.

انجام Real time-PCR. تعیین MTN mRNA توسط RT-Real time PCR به‌وسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتوژن در Real time-PCR شامل: ۴۲° به مدت ۲۰ دقیقه، ۹۵° به مدت ۲ دقیقه و ۴۰ سیکل با ۹۴° به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰° به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای ۵۰ تا ۹۹° درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. ازRNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان MTNR1B استفاده گردید. CTهای مربوط به واکنش‌ها توسط نرم‌افزار دستگاه Real time-PCR استخراج و ثبت گردید (جدول۲). جهت کمی‌سازی بیان MTNmRNA، از روش ΔΔCT مقایسه‌ای استفاده گردید. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش در جدول ۲ آمده است.

روش آماری. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شد. جهت انجام آزمون‌های تکمیلی در صورت نیاز، آزمون پیگیر LSD به عمل می‌آید. سطح معنی‌دار نیز ۵٪ = σ در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS/Win نسخه ۱۶ انجام شد.

جدول۱. برنامه تمرین مقاومتی

هفته	تعداد دوره	تعداد تکرار	میزان مقاومت (درصد وزن بدن)	استراحت بین دوره ها (دقیقه)	استراحت بین تکرار ها (ثانیه)
اول	۳	۶	۱۰	۳	۴۵
دوم و سوم	۳	۶	۲۰	۳	۴۵
چهارم و پنجم	۳	۶	۴۰	۳	۴۵
ششم و هفتم	۳	۶	۶۰	۳	۴۵
هشتم و نهم	۳	۶	۸۰	۳	۴۵
دهم تا دوازدهم	۳	۶	۱۰۰	۳	۴۵

جدول۲. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
MTNR1B	For: TTGCTGTGGTGTCCTTTTGC Rev: GCAAGGCCAATACAGTTGAGG	181 bp	60	NM_001100641.1
RNA PolymraseII	For: TTGCTGTGGTGTCCTTTTGC Rev: GCAAGGCCAATACAGTTGAGG	3800 bp	60	XM_003753833.3

نتیجه BLAST پرایمر ها:

Primer	Sequence	length	TM	GS%	self complementarity
Forward primer:	TTGCTGTGGTGTCCTTTTGC	20	59.54	50	2
Reverse primer:	GCAAGGCCAATACAGTTGAGG	21	59.53	52.38	4

Products on target templates
NM_001100641.1: rattus norveglcus melatonin receptor 1b(MTNR1B), mRNA
Product length = 181
Forward primer 1 TTGCTGTGGTGTCCTTTTGC 20
Template 753 …… 772
Reverse primer 1 GCAAGGCCAATACAGTTGAGG 21
Template 933 …… 913
XM_003753833.3 PREDICTED: rattus norveglcus family with sequence similarity 65. Member C (fam65c), mRNA
Product length = 3800
Forward primer 1 TTGCTGTGGTGTCCTTTTGC 20
Template 6382 . . C . . . C T T . . . . . C . . . 6363
Reverse primer 1 GCAAGGCCAATACAGTTGAGG 21
Template 2583 . . . . . G T . G . . . . . A . 2603

نتایج

بر پایه آن‌چه از آزمون‌های آماری مشاهده شد. ایجاد دیابت نوع ۲ توسط تزریق نیکوتین آمید–STZ به افزایش معنی‌دار سطوح ناشتای گلوکز خون در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم منجر شد (p=۰/۰۲۳). سطوح سرمی انسولین ناشتا نیز به‌واسطه ایجاد دیابت در گروه‌های دیابتی به میزان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (p<۰/۰۰۱). از طرفی برنامه تمرینی به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا در گروه دیابتی مقاومتی نسبت به گروه دیابتی کنترل منجر شد (p=۰/۰۰۱). به عبارتی، ۱۲ هفته تمرین هوازی به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز ناشتا در رت‌های دیابتی نوع ۲ نسبت به سطوح پایه منجر شد. با این وجود، سطوح گلوکز ناشتا در گروه دیابتی کنترل که تحت اثر تمرینات مقاومتی قرار نداشتند دستخوش تغییر معنی‌داری نشد (p=۰/۲۸). هم‌چنین سطوح گلوکز ناشتا در گروه کنترل سالم نیز نسبت به سطوح پایه (پیش‌آزمون) تغییر معنی‌داری پیدا نکرد (p=۰/۳۴). بر خلاف گلوکز، ۱۲ هفته تمرین ورزشی به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی انسولین نسبت به مقادیر آن در قبل از اعمال تمرینات مقاومتی در گروه تمرینی دیابتی منجر شد (p=۰/۰۰۱). اما مقادیر سرمی انسولین در گروه کنترل سالم و هم‌چنین کنترل دیابتی نسبت به سطوح پایه تغییر معنی‌داری پیدا نکردند (به ترتیب p=۰/۲۶، p=۰/۳۵). سطوح سرمی انسولین و گلوکز ناشتا در ۳ گروه مورد مطالعه در شرایط پیش و پس آزمون به ترتیب در جداول ۳ و ۴ ارائه شده‌اند.

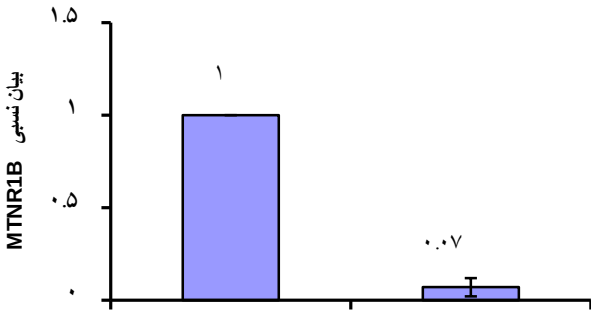
یافته‌های آماری نشان داد که القاء دیابت نوع ۲ به‌واسطه تزریق نیکوتین آمید–استرپتوزوتئسین به افزایش معنی‌دار بیان ژن MTNR1B در رت‌های مورد مطالعه می‌شود. به عبارتی، بیان ژن MTNR1B در گروه دیابتی کنترل نسبت به گروه کنترل سالم به میزان ۶۴ درصد افزایش یافت (p=۰/۰۲۳). از طرفی، اجرای تمرینات مقاومتی بیان ژن MTNR1B را به میزان ۹۳ درصد نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش داد (p<۰/۰۰۱). این یافته‌ها نشان می‌دهد که بیان ژن MTNR1B به‌واسطه حضور دیابت نوع ۲ به میزان معنی‌داری افزایش می‌یابد و اجرای تمرینات مقاومتی برای ۱۲ هفته به کاهش معنی‌دار بیان این ژن در رت دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود (شکل ۱).

جدول ۳. میانگین و انحراف استاندارد سطوح انسولین سرم در شرایط پایه، پیش آزمون(پس از تزریق) و پس آزمون(پس از مداخله) در گروه های مورد مطالعه(µIU/mL)

گروه	سطوح پایه	پیش آزمون	پس آزمون
کنترل سالم	۸/۶۹ ± ۲/۱۲	۹/۳۱ ± ۲/۲۷	۸/۵۴ ± ۲/۳۱
کنترل دیابتی	۸/۸۶ ± ۱/۹۳	۵/۹۷ ± ۱/۱۲	۵/۶۴ ± ۱/۲۱
دیابتی مقاومتی	۹/۲۷ ± ۲/۱۳	۵/۶۳ ± ۱/۳۳	۷/۷۴ ± ۱/۳۴

جدول ۴. میانگین و انحراف استاندارد سطوح ناشتایی گلوکز در شرایط پایه، پیش آزمون(پس از تزریق) و پس آزمون(پس از مداخله) در گروه های مورد مطالعه (mg/dL)

گروه	سطوح پایه	پیش آزمون	پس آزمون
کنترل سالم	۹۳ ± ۱۴	۱۰۳ ± ۲۱	۹۶ ± ۱۶
کنترل دیابتی	۱۰۲ ± ۱۹	۳۶۹ ± ۷۷	۳۸۴ ± ۸۱
دیابتی مقاومتی	۹۷ ± ۱۹	۳۷۷ ± ۱۰۲	۲۴۵ ± ۷۱



شکل ۱. بیان نسبی MTNR1B در بافت پانکراس گروه‌های کنترل و مقاومتی دیابتی.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که یک دوره تمرینات ورزش مقاومتی سبب:

۱- میزان گلوکز ناشتا در گروه‌های دیابتی به میزان معنی‌داری بالاتر از گروه غیر دیابتی بود.

۲- سطوح انسولین سرم در موش‌های دیابتی شده به میزان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافت.

۳- بیان ژن MTNR1B در گروه‌های دیابتی به میزان معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافت.

۴- دوازده هفته ورزش مقاومتی به افزایش معنی‌دار انسولین سرم، کاهش معنی‌دار گلوکز خون و کاهش معنی‌دار بیان ژن MTNR1B در بافت پانکراس نسبت به گروه کنترل دیابتی منجر شد.

از برجسته‌ترین یافته پژوهشی مطالعه حاضر، کاهش معنی‌دار بیان ژن MTNR1B در پاسخ به ۱۲هفته تمرین مقاومتی در رت‌های دیابتی نوع ۲ بود. از طرفی، برنامه تمرینی به کاهش سطوح ناشتایی گلوکز خون و هم‌چنین افزایش انسولین سرم در رت‌های تمرین کرده نسبت به رت کنترل دیابتی منجر شد. اما پاسخ به این سوال که آیا افزایش سطوح انسولین سرم در پاسخ به کاهش بیان MTNR1B رخ داده است، نیاز به بحث بیش‌تری است. دیابت نوع ۲ در نتیجه کنش‌های پیچیده بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی عمل‌کننده روی متابولیسم چربی و گلوکز نظیر نقص در عمل‌کرد انسولین کبدی و عضلانی، ترشح انسولین، متابولیسم بافت چربی، لیپولیز کل بدن و احتمالًا نقص متابولیکی در سایر ارگان‌های بدن حاصل می‌شود، اگرچه عامل اصلی این بیماری به‌ویژه در نوع شدید آن عدم ترشح انسولین کافی از سلول‌های بتای پانکراس جهت جبران مقاومت انسولین است [۴۱]. در واقع، افزایش مقاومت انسولین به افزایش توده سلول‌های بتا به جهت ترشح بیش‌تر انسولین جهت جبران مقاومت انسولین منجر می‌شود [۴۲-۴۴]، اما مقاومت انسولین شدید و طولانی‌مدت با کاهش تکثیر سلول‌های بتا همراه است. در نتیجه در پاسخ به مقاومت انسولین طولانی‌مدت، سطوح توده سلول‌های بتا جهت ترشح انسولین کافی حفظ نمی‌شود [۴۵]. در اشخاص دارای مقاومت انسولین، چنان‌چه ظرفیت ترشح انسولین کافی جهت جبران مقاومت انسولین وجود داشته باشد شدت دیابت گسترش نمی‌یابد [۴۲]. برخی مطالعات روی جمعیت‌های آسیایی آشکار نموده‌اند که به هنگام افزایش مقاومت انسولین متعاقب رژیم غذایی پرچرب یا پرکالری، انسولین کافی جهت جبران مقاومت انسولین ترشح نمی‌شود

[۴۶-۴۹]. علاوه بر این، یک مطالعه روی کره‌ای‌ها نشان داد که سهم قابل توجهی از بیماران دیابتی نوع ۲ چاق نیستند و سطوح انسولین آن‌ها در حد طبیعی یا زیر سطوح نرمال قرار دارد [۴۹]. این مطالعات مجموعاً به این نکته اشاره می‌نمایند که آسیایی‌های غیر چاق به هنگام مقاومت انسولین از ترشح ناکافی انسولین برخوردارند که نهایتاً به دیابت نوع ۲ منتهی می‌شود [۴۵-۴۹]. طبق شواهد موجود در مطالعه حاضر شاهد افزایش در انسولین سرم بوده‌ایم که احتمالاً می‌تواند از تاثیرات شیوه تمرینی باشد این یافته می‌تواند برخی یافته‌های گذشته که تمرینات مقاومتی حساسیت انسولین را افزایش می‌دهد و منجر به کاهش قند خون می‌شود [۲۲-۳۲،۲۴،۳۳] و بیش‌ترین فواید تمرینات مقاومتی و هوازی، بهبود عمل‌کرد انسولین است [۲۶] را توجیه نماید. برخی مطالعات به افزایش سطوح انسولین خون در پاسخ به تمرین ورزشی اشاره نموده‌اند [۲۸] که به نظر می‌رسد در پاسخ به افزایش عمل‌کرد سلول‌های بتا حاصل شده باشد. در مطالعه حاضر نیز برنامه ورزشی با افزایش سطوح سرمی انسولین در رت‌های دیابتی شده نسبت به گروه کنترل منجر شد. و هم‌چنین در مطالعات آمده است که فعالیت ورزشی به کنترل گلیسمی کمک می‌کند [۳۳،۳۲] در این مطالعه نیز شاهد کاهش معنی‌دار گلوکز نسبت به گروه کنترل دیابتی بوده‌ایم.

از طرفی مطالعات گذشته نشان داد که افزایش بیان ژن MTNR1B منجر به افزایش قند خون و افزایش خطر بروز دیابت نوع ۲ می‌شود [۵-۱۱] البته به نظر می‌رسد که اثر دیابتیکی MTNR1B یا واریانت‌های مرتبط با آن به‌واسطه کاهش ترشح انسولین یا نقص در فرآیندهای عمل‌کرد انسولین، نمایان می‌شود [۱۷،۱۵،۱۱،۱۰] و در بیش‌تر مطالعات تغییرات در بیان این ژن و واریانت‌های آن با آسیب ترشح انسولین همراه است که ظرفیت ترشح انسولین را در پاسخ به حساسیت انسولین کاهش می‌دهد [۱۷،۱۵-۲۱] تغییرات فنوتیپی مرتبط با MTNR1B به این نکته اشاره می‌کند که دیابت نوع ۲ به‌واسطه یا در نتیجه آسیب عمل‌کرد سلول‌های بتا شدت می‌گیرد [۴۹،۴۸،۴۷،۱۸،۱۷،۱۵،۱۲،۱۱]. تغییرات در بیان این ژن و واریانت‌های آن با آسیب ترشح انسولین همراه است که ظرفیت ترشح انسولین را در پاسخ به حساسیت انسولین کاهش می‌دهد در حالی که شواهد موجود در مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بیان ژن MTNR1B کاهش یافته است یعنی احتمالاً از تاثیر مداخلات صورت گرفته است که کاهش قند خون و افزایش سطح انسولین سرم را به همراه خواهد داشت.

اگرچه نمی‌توان به طور یقین به ساز و کارهای که برنامه تمرینی در مطالعه حاضر به کاهش سطوح گلوکز ناشتا در رت‌های دیابتی منجر شد، اشاره نمود اما با توجه به شواهد پیشین، به نظر می‌رسد که کاهش بیان MTNR1B متعاقب برنامه تمرینی از اهمیت بالقوه‌ای در بهبود گلوکز خون داشته باشد. چرا که اغلب مطالعات پیشین در این زمینه، افزایش بیان MTNR1B در سلول‌های پانکراس را مهم‌ترین عامل ژنتیکی موثر در کاهش ترشح انسولین معرفی نموده‌اند. از این رو، به نظر می‌رسد که پروتکل تمرینی مذکور به‌واسطه کاهش بیان MTNR1B در پانکراس به افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا منجر شده است.

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر را می‌توان عدم وجود گروه کنترل سالم با تمرین مقاومتی نام برد لذا مطالعه‌ای با یک گروه کنترل سالم با مداخله تمرین مقاومتی توصیه می‌شود.

به‌طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که دوازده هفته ورزش مقاومتی باعث کاهش معنی‌داری در بیان ژن MTNR1B و کاهش معنی‌داری در سطح گلوکز خون و افزایش معنی‌داری در سطح انسولین سرم گردید با توجه به این‌که افراد دیابتی نوع ۲ دارای نقص در ترشح انسولین و بالا بودن سطح گلوکز خون هستند انجام تمرینات مذکور توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران اجرا گردید لذا از کلیه همکاران محترم پژوهشی تقدیر و تشکر بعمل می آید.

منابع

[1] World Health Organization/Monthly Newsletter of the PAHO/WHO Chronic Disease Program. Chronic Disease Prevention and Control in the Americas. Pan American: WHO, 2008. Available From: URL: http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/dia-wdd-2008.htm (Diabetes: PAHO urges fight against obesity and malnutrition in the Americas)

[2] Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. Ann NY Acad Sci 2006; 1084: 1-29.

[3] Da Silva Xavier GQ, Cullen PJ, Rutter GA. Distinct roles for insulin and insulin-like growth factor-1 receptors in pancreatic beta-cell glucose sensing revealed by RNA silencing. Biochem J 2004; 377: 149-158.

[4] Ogino J, Sakurai K, Yoshiwara K, Suzuki Y, Ishizuka N, Seki N, et al. Insulin resistance and increased pancreatic beta-cell proliferation in mice expressing a mutant insulin receptor (P1195L). J Endocrinol 2006; 3: 739-747.

[5] Yaghootkar, Frayling. Recent progress in the use of genetics to understand links between type 2 diabetes and related metabolic traits. Genome Biol 2013; 14: 203.

[6] Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. Nat Genet 2009; 41: 77-81.

[7] Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired earlyinsulin secretion. Nat Genet 2009; 41: 82-88.

[8] Bonnefond A, Clément N, Fawcett K, Yengo L, Vaillant E, Guillaume JL, et al. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. Nat Genet 2012; 44: 297-301.

[9] Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nat Genet 2010; 42: 105-116.

[10] McCarthy MI, Zeggini E. Genome-wide association studies in type 2 diabetes. Curr Diab Rep 2009; 9: 164-171.

[11] Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism / Annual Report 2008/09.

[12] Ciaran J, McMullan, et al. Melatonin Secretion and the Incidence of Type 2 Diabetes. JAMA 2013; 309.

[13] Ciaran J, McMullan, et al. Low Levels of Melatonin Up Risk for Type 2 Diabetes. JAMA 2013.

[14] Xia Q, Chen ZX, Wang YC, Ma YS, Zhang F, Che W, et al. Association between the Melatonin Receptor 1B Gene Polymorphism on the Risk of Type 2 Diabetes, Impaired Glucose Regulation: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2012; 7: e50107.

[15] Cockram CS. The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. Hong Kong. Med J 2000; 6: 43-52.

[16] The Expert Panel in Korean Medical Insurance Association. 1992 Annuals for Medical Insurance Statistics. Seoul, Korea. Ministry of Health and Welfare 1995.

[17] Min HK. Noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Korea. Diabet Med 1996; 13: 13-15.

[18] Sparsø T, Bonnefond A, Andersson E, Bouatia-Naji N, Holmkvist J, Wegner L, et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. Diabetes 2009; 58: 1450-1456.

[19] Salman M, Dasgupta S, Cholendra A, Venugopal PN, Lakshmi GL, Xaviour D, et al. MTNR1B gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes: A pilot study in South Indians. Gene 2015; 566: 189-193.

[20] Staiger H, Machicao F, Schäfer SA, Kirchhoff K, Kantartzis K, Guthoff M, et al. Polymorphisms within the novel type 2 diabetes risk locus MTNR1B determine beta-cell function. PLoS One 2008; 3.

[21] Chambers JC, Zhang W, Zabaneh D, Sehmi J, Jain P, McCarthy MI, et al. Common genetic variation near melatonin receptor MTNR1B contributes to raised plasma glucose and increased risk of type 2 diabetes among Indian Asians and European Caucasians. Diabetes 2009; 58: 2703-2708.

[22] Stewart KJ. Exercise training: can it improve cardiovascular health in patients with type 2 diabetes? Br J Sports Med 2004; 38: 250-252.

[23] Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. J Clin Endocrinal Metab 2004; 89: 688-691.

[24] Arora E, Shenoy S, Sandhu JS. Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. Indian J Med Res 2009; 129: 515-519.

[25] Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract 2009; 83: 157-175.

[26] Grøntved A, Pan A, Mekary RA, Stampfer M, Willett WC, Manson JE, et al. Muscle-strengthening and conditioning activities and risk of type 2 diabetes: a prospective study in two cohorts of US women. PLoS Med 2014; 11: e1001587.

[27] Dugan JA. Exercise recommendations for patients with type 2 diabetes. JAAPA 2016; 29: 13-18.

[28] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care 2010; 33: e147-e67.

[29] Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2015.www.cdc.gov/diabetes/data/national.html.

[30] Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. Diabetes Care 2007; 30: 203-209.

[31] Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. Med Sci Sports Exerc 2015; 47: 2473-2479.

[32] Hajihasani A, Bahrpeyma F, Bakhtiari AH, Taghikhani M. Effects of eccentric and concentric exercises on some blood biochemical parameters in patients with type 2 diabetes. Koomesh 2012; 13: 338-344. (Persian).

[33] Shamsi M, Hassanzadeh A, Kachoyee A, Sharifirad G. Influence of walking training on haemoglobin glucosile and fasting blood sugar levels in women with type 2 diabetes. Koomesh 2010; 11: 99-106. (Persian).

[34] Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American college of sports medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2000; 32: 1345-1360.

[35] Geidl W, Pfeifer K. Physical activity and exercise for rehabilitation of type 2 diabetes. Rehabilitation 2011; 50: 255-265.

[36] Armstrong MJ, Sigal RJ. Exercise as medicine: key concepts in discussing physical activity with patients

who have type 2 diabetes. Can J Diabetes 2015; S1499-2671: 747-749.

[37] Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2014; 44: 487-499.

[38] Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 18: 357-369.

[39] Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoit NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Bersama engleriana leaves in nicotinamide streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. BMC Complement Altern Med 2012; 12: 264-269.

[40] Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of Garuga pinnata Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. Ethnopharmacol 2006; 107: 285-290.

[41] Hu C, Zhang R, Wang C, Yu W, Lu J, Ma X, et al. Effects of GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B variants on glucose metabolism and insulin secretion. PLoS One 2010; 23: e11761.

[42] Li C, Qiao B, Zhan Y, Peng W, Chen ZJ, Sun L, et al. Association between genetic variations in MTNR1A and MTNR1B genes and gestational diabetes mellitus in Han Chinese women. Gynecol Obstet Invest 2013; 76: 221-227.

[43] Liao S, Liu Y, Tan Y, Gan L, Mei J, Song W, et al. Association of genetic variants of melatonin receptor 1B with gestational plasma glucose level and risk of glucose intolerance in pregnant Chinese women. PLoS One 2012; 7: e40113.

[44] Semiz S, Dujic T, Velija-Asimi Z, Prnjavorac B, Bego T, Ostanek B, et al. Effects of melatonin receptor 1B gene variation on glucose control in population from Bosnia and Herzegovina. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014; 122: 350-355.

[45] She M, Laudon M, Yin W. Melatonin receptors in diabetes: a potential new therapeutical target? Eur J Pharmacol 2014; 5: 220-223.

[46] Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C, Sparsø T, Holmkvist J, Marchand M, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. Nat Genet 2009; 41: 89-94.

[47] Rönn T, Wen J, Yang Z, Lu B, Du Y, Groop L, et al. A common variant in MTNR1B, encoding melatonin receptor 1B, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in Han Chinese individuals. Diabetologia 2009; 52: 830-833.

[48] Kim JY, Cheong HS, Park BL, Baik SH, Park S, Lee SW, et al. Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes mellitus. BMC Med Genet 2011; 10: 82.

[49] Bonnefond A1, Clément N, Fawcett K, Yengo L, Vaillant E, Guillaume JL, et al. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. Nat Genet 2012; 44: 297-301.

Effects of 12 weeks resistant training on *MTNR1B* gene expression in the pancreas and glucose and insulin levels in type 2 diabetic rats

Rahman Soori (Ph.D)[*1], Mohammad Rashidi (Ph.D)[2], Sirous Choobineh (Ph.D)[1], Ali Asghar Ravasi (Ph.D)[1], Kazem Baesi (Ph.D)[3] , Ali Rashidy-Pour (Ph.D)[4]

1 – Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

2 – Dept. of Physical Education, Semnan Branch, Islamic Azad University, Semnan, Iran

3 - Hepatitis and AIDS Department, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

4- Researech Center of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 27 Jan 2016; Accepted: 11 Sep 2016)

Introduction*:* Type 2 diabetes is a multifactorial disease, but recently it has been found that increased expression of MTNR1B gene is associated with of the risk of type 2 diabetes. The aim of this study was to evaluate the effect of 12 weeks of resistance training on MTNR1B gene expression in the pancreas and glucose and insulin levels in male Wistar rats with type 2 diabetes.

Materials and Methods*:* This study was a fundamental and experimental approach. In this study 30 male Wistar rats weighing 220 20 g, were used. Rats were kept under the standard conditions of temperature of 22 2 C and humidity of 45% and consecutive 12-hour periods of light and darkness. Rats were divided into three groups: Control group, diabetic group, and diabetic plus resistant training group. Diabetes was induced by disolving nicotinamide and STZ in the drinking water. Resistance training was conducted for 12 weeks, 5 days a week in a 3 course with 6 repetitions. All rats were sacrificed 48 hours after the last training session.

Results: A significant reduction in fasting glucose levels was observed in the diabetic resistant training group than the diabetic group ($P<0.05$) . Unlike glucose, 12 weeks of exercise training significantly increased serum insulin levels in the diabetic group than before training ($P<0.05$).On the other hand, MTNR1B gene expression was decreased in diabetic resistance training group than the diabetic group by 93 percent ($P<0.05$).

Conclusion*:* The results showed that twelve weeks of resistance exercise significantly increased serum insulin, a significant reduction in blood glucose and a significant reduction in the MTNR1B gene expression in the pancreatic than diabetic group.

Keywords: Gen Expression, Type 2 Diabetes, Resistance Training, Rats

* Corresponding author. Tel: ++98 9122077862

soorirahman@yahoo.com