

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی و کورکومین بر بیان ژن *SIRT1* عضله قلبی و غلظت پلاسمایی رزیستین موش‌های صحرایی دیابتی

مرتضی ابراهیم‌زاده^۱، کمال عزیزبیگی^{۱*}، خالد محمد زاده سلامت^۱، سامان پاشایی^۲

۱. گروه تربیت بدنی، واحد سنجند، دانشگاه آزاد اسلامی، سنجند، ایران

۲. گروه تربیت بدنی، واحد سقز، دانشگاه آزاد اسلامی، سقز، ایران

پذیرش: ۵ دی ۱۴۰۰

دریافت: ۴ آذر ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: پژوهش‌های پیشین تأثیر مثبت تمرین هوازی و کورکومین بر متغیرهای مختلف در شرایط دیابت را نشان داده‌اند. ترکیب این دو مداخلات، ممکن است اثر هم‌افزایی بر متغیرهای فوق داشته باشد. پژوهش حاضر به بررسی اثر مستقل و ترکیبی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن *SIRT1* عضله قلبی و غلظت رزیستین پلاسمایی موش‌های صحرایی دیابتی می‌پردازد.

روش‌ها: ۴۰ سر موش صحرایی نر به‌طور مساوی به گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین دیابتی، کورکومین دیابتی و تمرین + کورکومین دیابتی تقسیم شدند. تمرین هوازی (پنج جلسه/هفته، هر جلسه ۳۰ دقیقه با سرعت ۲۲ متر/دقیقه، شیب: ۵٪) و مکمل دهی (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن، سه روز/هفته) به مدت هشت هفته انجام شد. ۴۸ ساعت پس از دریافت آخرین مداخله، موش‌ها قربانی شدند.

یافته‌ها: دیابت باعث کاهش بیان ژن *SIRT1* قلبی و افزایش غلظت رزیستین پلاسمایی شد ($p = 0/001$). تمرین باعث افزایش بیان *SIRT1* ($p = 0/044$) و کاهش غلظت رزیستین ($p = 0/001$) در موش‌های دیابتی شد. کورکومین نیز باعث افزایش بیان *SIRT1* ($p = 0/048$) و کاهش غلظت رزیستین ($p = 0/001$) در موش‌های دیابتی شد. ترکیب تمرین و مکمل نسبت به تمرین تنها/مکمل تنها اثر معنی دار و بیشتری در افزایش بیان ژن *SIRT1* و کاهش غلظت پلاسمایی رزیستین داشت ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: در موش‌های صحرایی دیابتی، انجام تمرین هوازی همراه با مصرف توام کورکومین نسبت به استفاده از هر یک به تنهایی، اثرات مفید فاحش‌تری بر بیان ژن *SIRT1* عضله قلبی و غلظت پلاسمایی رزیستین دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، دیابت، رزیستین، کورکومین، *SIRT1*

مقدمه

دیابت بیماری مزمنی است که با سرعت در جهان در حال گسترش است. مطالعات بسیاری وجود رابطه‌ای مستقیم بین دیابت و بیماری‌های قلبی و عروقی را نشان دادند [۱]. در این رابطه بسیاری از مطالعات حاکی از نقش مهم آدیپوکین‌ها در عوارض مربوط به دیابت می‌باشد [۲]. نشان داده شده است آدیپوکین‌ها نقش مهمی در تنظیم دیابت، آترواسکروز، اختلال در اندوتلیال عروقی و التهاب ایفا می‌کنند [۳]. رزیستین از آدیپوکین‌های مهم است که روی متابولیسم و به‌ویژه اختلال سندروم متابولیک اثرگذار است [۲]. نشان داده شده است که

سطوح بالای رزیستین در خون می‌تواند باعث افزایش دیابت شود [۲]. رزیستین همچنین رابطه مستقیمی با ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی دارد [۲، ۴]. نشان داده شده است که رزیستین باعث اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال قلب در بیماران دیابتی شده است [۴]. به‌طور کلی پیشنهاد شده است که افزایش ترشح رزیستین با ایجاد التهاب و اختلال در عمل انسولین و متابولیسم گلوکز می‌تواند منجر به بیماری‌های قلبی و دیابت شود [۴]. از طرف دیگر *SIRT1*^۱ در تنظیم بسیاری از

¹ Silent information regulatory protein

در درمان انواع مختلفی از بیماری‌های التهابی مانند سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، آرتريت بیماری آلزایمر ظرفیت بالقوه‌ای دارد [۱۳].

مطالعات پیشین اثر مثبت فعالیت بدنی [۱۴، ۱۲] و مکمل کورکومین را بر بیان ژن *SIRT1* [۱۷-۱۵] نشان داده‌اند ولی تمرکز بیشتر بر بیان آن در بافت‌های کبد، کلیه و آئورت بوده و بیان آن در آپکس قلب بررسی نشده است. اثر مثبت تمرین بدنی [۱۹، ۱۸] و مکمل کورکومین [۲۰] بر رزیستین نیز توسط مطالعاتی نشان داده شده است. جدا از اثر مستقل هر یک از مداخلات (تمرین و کورکومین)، ادغام این دو مداخله ممکن است اثر هم‌افزایی بر متغیرهای پژوهش داشته باشد که تاکنون مورد توجه نگرفته است. از این رو پژوهش حاضر به بررسی اثر مستقل و تعاملی تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر بیان ژن *SIRT1* عضله قلبی و غلظت رزیستین پلاسمایی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات، شرایط نگهداری و ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر از نوع تجربی می‌باشد و در شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج مصوب شده است. همچنین دارای کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی کردستان می‌باشد (IR.MUK.REC.1398.102). کار با حیوانات مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق مستخرج از دستورالعمل NIH² انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه شامل موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار موجود در حیوان خانه موسسه آموزش عالی علوم شناختی پردیس بود. محل نگهداری حیوانات دارای شرایط استاندارد (دمای تقریبی ۲۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵ درصد در چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته) بود. از ۴۰ سر موش صحرایی هشت هفته‌ای با وزن ۱۸۰-۲۲۰ گرم به‌عنوان نمونه در مطالعه حاضر استفاده شد. ۴۰ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به پنج گروه (هشت سر در هر گروه) شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی همراه با انجام تمرین هوازی، دیابتی همراه با دریافت کورکومین و دیابتی همراه با انجام تمرین هوازی و دریافت کورکومین تقسیم شدند.

فرایندهای داخل سلولی مانند بقا و پایداری، تمایز سلولی، متابولیسم چربی‌ها، پاسخ به عوامل استرس اکسیداتیو، پیری، جلوگیری از آترواسکلروز، سرکوب فرآیند التهاب، چاقی، دیابت و سرطان نقش دارد. *SIRT1* باعث تحریک رگ‌زایی در دوران جنینی شده و ترمیم عروق آسیب‌دیده در دوران بلوغ را برعهده دارد. همچنین *SIRT1* از طریق افزایش بیان ژن نیتریک اکسید سنتاز آندوتلیال، در کاهش آنژین صدری، کاهش فشار خون و کاهش پیری عروق نقش مؤثری دارد [۵]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که *SIRT1* باعث کاهش بیان ژن فاکتور انعقادی III بافتی می‌شود و از این طریق بروز انعقاد را در محل تشکیل پلاک کاهش می‌دهد [۵].

مدت‌های طولانی است که تمرینات ورزشی به‌عنوان یک مکمل و درمان غیر دارویی، در کنترل بیماری دیابت مورد استفاده قرار گرفته است [۸-۶]. اگرچه درحاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت، استفاده از انسولین و داروهای کاهنده قند خون است، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعددی مانند افزایش ذخایر چربی، تحلیل رفتن بافت چرب در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلیسمیک می‌باشند [۹]. امروزه برای بهبود وضعیت جسمانی بیماران دیابتی به‌جای داروهای شیمیایی از گیاهان دارویی نیز استفاده می‌شود [۷]. داروهای گیاهی نسبت به داروهای شیمیایی دارای سمیت کمتر و اثرات جانبی کمتری می‌باشند و اقبال عمومی برای مصرف آن‌ها بیشتر است [۱۰]. کورکومین یک پلی فنل و مشتق شده از گیاه زردچوبه می‌باشد که در طی قرن‌ها به‌عنوان مسکن، ضدالتهاب، ضدعفونی‌کننده و منبع آنتی‌اکسیدانی قوی مورد استفاده قرار گرفته است [۱۲، ۱۱]. اخیراً، مطالعات متعددی اثرات بیولوژیکی مختلف کورکومین را مورد بررسی قرار داده و این ماده را مؤثر در شرایط متعدد پاتولوژی معرفی می‌کنند. تحقیقات بالینی نشان داده‌اند که کورکومین می‌تواند در انواع موارد از جمله کاهش آسیب‌های کبدی، مشکلات قلبی، سرطان‌ها، آلزایمر، عملکرد یادگیری و بسیاری از بیماری‌های مزمن می‌تواند نقش مؤثری داشته باشد [۱۳]. کورکومین به‌دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی در محافظت از غشای زیستی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی و مقابله با واکنش زنجیره‌ای از رادیکال‌های آزاد مؤثر است. در سلول‌های سرطانی، کورکومین می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با فاکتورهای رشد نظیر کینازهای خارج سلولی و پروتئین کیناز C را مهار کند. این ماده

² National Institutes of Health

جدول ۱- پروتکل تمرین هوازی

هفته	آشنایی	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سرعت (متر در دقیقه)	۵-۱۰	۱۰	۱۰	۱۴	۱۴	۱۸	۱۸	۲۲	۲۲
مدت (دقیقه)	۱۰	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰
شیب (درصد)	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵

نحوه دیابتی کردن موش‌ها

جهت ایجاد دیابت از تزریق داخل صفاقی ۵۰ میلی گرم استرپتوزوتوسین (محصول شرکت سیگما آلدריך^۳، ساخت آلمان) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به همراه حامل سالین نرمال و به صورت تک دوز استفاده شد. با این روش ۴۸ ساعت بعد از تزریق، دیابت در موش‌ها ایجاد گردید که جهت تأیید آن، با ایجاد یک جراحی کوچک توسط لانس در دم حیوان، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر (آگاماتریکس^۴، ساخت چین) منتقل شد. غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر گلوکز به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد.

کورکومین خالص از شرکت سیگما آلدריך آلمان خریداری شد. مقدار ۳۰ میلی گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سه روز در هفته و به مدت هشت هفته به صورت گاوآژ به گروه‌های مکمل و تمرین-مکمل داده شد [۲۲].

پروتکل تمرین

در این پژوهش، برای آشناسازی حیوانات با نوارگردان، پنج جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت پنج تا هشت متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت پنج الی ۱۰ دقیقه در نظر گرفته شد. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی از شوکر الکتریکی برای وادار کردن حیوانات به ادامه فعالیت بدنی استفاده نشد، بلکه بدین منظور از یک میله پلاستیکی استفاده شد. در این مطالعه سرعت ۲۲ متر در دقیقه برای فعالیت هوازی متوسط انتخاب و برنامه تمرین برای گروه‌هایی که تمرین هوازی منظم انجام دادند اجرا شد. موش‌های مورد تمرین به مدت یک هفته با نحوه فعالیت روی نوار گردان و نیز اجرای پروتکل تمرینی آشنا شدند. طول پروتکل تمرینی ۸ هفته بود و شدت فعالیت در دو هفته اول تمرین از ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه شروع شد. سپس در هر دو هفته بر شدت و مدت فعالیت به تدریج افزوده شد تا اینکه

در دو هفته آخر شدت فعالیت به ۲۲ متر در دقیقه و مدت فعالیت به ۳۰ دقیقه رسید. شیب تردمیل از ابتدا تا انتهای دوره تمرین روی ۵ درجه ثابت ماند. برای هر جلسه تمرین، پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و به همان اندازه سرد کردن در نظر گرفته شد. این پروتکل بر اساس اصول علمی انجمن ACSM^۵ و به صورت فزاینده طراحی شد. جزئیات پروتکل تمرینات هوازی در جدول ۱ ارائه شده است.

نمونه‌گیری خون

پس از اتمام پروتکل تمرینی وزن بدن حیوانات مورد مطالعه بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. سپس با ترکیبی از کتامین و زایلازین به صورت داخل صفاقی به طور عمیق بی‌هوش شدند [۲۳]. سپس با برش پوست در ناحیه شکم و قفسه سینه، از طریق باز کردن حفره شکمی، حدود ۱۰ میلی لیتر خون میلی لیتر خون مستقیماً از قلب موش‌ها توسط سرنگ گرفته شد و به لوله آزمایش حاوی EDTA^۶ منتقل شد. سپس نمونه‌های جمع‌آوری شده به سرعت سانتریفیوژ شدند (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه) و پلاسما به دست آمده تا هنگام انجام آزمایش‌های مربوطه در فریز ۸۰- درجه نگهداری شد. بعد از خون‌گیری، قلب جدا و پس از شستشو با آب مقطر در داخل فویل آلومینیومی پیچیده و تا روز بعد آنالیز داخل فریز قرار گرفت.

نحوه اندازه‌گیری بیان ژن

RNA^۷ با استفاده از نمونه آپکس قلب و کیت مخصوص^۸ استخراج گردید. غلظت و خلوص مناسب RNA استخراج شده، توسط دستگاه اسپکتوفتومتر^۹ مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس

^۵ American College of Sports Medicine

^۶ Ethylenediaminetetraacetic acid

^۷ Ribonucleic acid

^۸ Cat. No. k3090, Bioneer, Daejeon, Republic of Korea

^۹ Absorbance at A260 /A280; Thermo Scientific, Waltham, MA, USA

^۳ Sigma-Aldrich

^۴ AgaMatrix

جدول ۲- آغازگرهای اختصاصی (رفت و برگشت) مربوط به هر ژن

نام ژن	رفت	برگشت
<i>SIRT1</i>	GAAAATGCTGGCCTAATAGACTTG3	TGGTACAAACAAGTATTGATTACCG
<i>GAPDH</i>	GACATGCCGCTGGAGAAAC	AGCCCAGGATGCCCTTTAGT

یافته‌ها

در جدول ۳ میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های سنجیده شده در مطالعه حاضر و همچنین تفاوت‌های معنی‌دار بین گروه‌های مختلف پژوهش نشان داده شده است.

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه نشان داد بین میانگین گلوکز در پنج گروه تفاوت معنی‌دار وجود دارد ($F_{4,49} = 77/57$ و $p = 0/001$). دیابت باعث افزایش معنی‌دار غلظت گلوکز پلاسمایی شد. مداخلات تمرین و کورکومین باعث کاهش معنی‌دار غلظت گلوکز پلاسمایی در موش‌های دیابتی شدند. در مقایسه با گروه‌های تمرین تنها/مکمل تنها، ترکیب تمرین و مکمل اثر بیشتر و معنی‌داری در کاهش غلظت پلاسمایی گلوکز داشت (جدول ۳).

بین میانگین *SIRT1* در پنج گروه تفاوت معنادار وجود داشت ($F_{4,49} = 8/39$ و $p = 0/001$). دیابت باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن *SIRT1* قلبی شد. تمرین باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن *SIRT1* در موش‌های دیابتی شد. کورکومین نیز باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن *SIRT1* در موش‌های دیابتی شد. ترکیب تمرین و مکمل نسبت به تمرین تنها/مکمل تنها، اثر معنی‌دار بیشتری در افزایش بیان ژن *SIRT1* داشت (جدول ۳).

با توجه به نتایج آنالیز واریانس یک‌راهه بین میانگین رزیستین در پنج گروه تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($F_{4,49} = 5/29$ و $p = 0/001$). دیابت باعث افزایش معنی‌دار غلظت رزیستین پلاسمایی شد. تمرین باعث کاهش معنی‌دار غلظت رزیستین در موش‌های دیابتی شد. کورکومین نیز باعث کاهش معنی‌دار غلظت رزیستین در موش‌های دیابتی شد. ترکیب تمرین و مکمل نسبت به تمرین تنها/مکمل تنها اثر معنی‌دار بیشتری در کاهش غلظت پلاسمایی رزیستین داشت (جدول ۳).

با استفاده از RNA، کیت مخصوص^{۱۰} و پرایمر غیراختصاصی، cDNA^{۱۱} ساخته شد. مقدار یک میکرولیتر از cDNA ساخته شده، پنج میکرولیتر آب مقطر، یک میکرولیتر پرایمر رفت اختصاصی، یک میکرولیتر پرایمر برگشت اختصاصی (ساخت پرایمرها توسط شرکت زیست باران، ایران) (جدول ۲) و یک میکرولیتر از کیت سایبرگرین^{۱۲} با هم مخلوط شدند و در دستگاه ترموسایکلر^{۱۳} قرار گرفتند [۲۳]. روش استفاده از تمام کیت‌ها بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده بود. میزان بیان ژن نسبت به ژن رفرنس (*GAPDH*^{۱۴}) با استفاده از فرمول^{۱۵} محاسبه شد.

روش اندازه‌گیری غلظت رزیستین پلاسمای

غلظت پلاسمایی رزیستین با استفاده از کیت مخصوص آلمانی^{۱۶} (حساسیت: کمتر از ۰/۰۱۲ میلی گرم برلیتر و ضریب تغییرات درونی: کمتر از ۱۰٪) و مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده مورد سنجش قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

آزمون کلموگروف-اسمیرنف جهت بررسی طبیعی بودن توزیع مورد استفاده قرار گرفت و نشان داده شد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردار هستند. جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی^{۱۷} استفاده گردید. سطح معناداری نیز برای تمام محاسبات با $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ اجرا شد.

¹⁰ AccuPower RT PreMix cDNA synthesis kit, Bioneer

¹¹ complementary DNA

¹² Cat. No. 204052, Qiagen GmbH, Hilden, Germany

¹³ Real-time PCR

¹⁴ Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

¹⁵ $2^{-\Delta\Delta CT}$

¹⁶ Mediagnost Resistin ELISA E50

¹⁷ Tukey's Test for Post-Hoc Analysis

جدول ۳- تاثیر تمرین هوازی و کورکومین بر بیان نسبی ژن SIRT1 قلب و غلظت پلاسمایی رزیستین و گلوکز در موش‌های صحرایی

گروه/متغیر	گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	SRIT1 (نسبت به GAPDH)	رزیستین (میکرو واحد بر میلی لیتر)
کنترل سالم	۱۱۱/۶۴ ± ۳/۸۱ ^{#####}	۰/۷۵ ± ۰/۱۳ ^{#####}	۷/۶۴ ± ۰/۱۰ ^{#####}
کنترل دیابتی	۳۷۸/۲۵ ± ۵/۹۷ ^{###}	۰/۴۵ ± ۰/۳۳ ^{###}	۸/۹۷ ± ۰/۱۰ ^{###}
دیابتی همراه با انجام تمرین هوازی	۲۸۶/۱۰ ± ۲/۱۴ ^{#####}	۰/۸۳ ± ۰/۳۲ [#]	۷/۴۷ ± ۰/۰۹ ^{#####}
دیابتی همراه با دریافت کورکومین	۲۸۶/۸۸ ± ۱/۶۶ ^{#####}	۰/۸۳ ± ۰/۲۲ [#]	۷/۴۲ ± ۰/۱۰ ^{#####}
دیابتی همراه با انجام تمرین هوازی و دریافت کورکومین	۲۵۲/۲۰ ± ۱/۶۶ ^{***}	۱/۲۱ ± ۰/۴۶ ^{***}	۷/۰۱ ± ۰/۱۱ ^{***}

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد توصیف شده است. *: تفاوت معنی‌دار گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل دیابتی با $p < ۰/۰۵$ ، ***: تفاوت معنی‌دار گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل دیابتی با $p < ۰/۰۰۱$ ؛ #: تفاوت معنی‌دار گروه‌های آزمایشی با گروه دیابتی همراه با انجام تمرین هوازی و دریافت کورکومین با $p < ۰/۰۵$ ، ##: تفاوت معنی‌دار گروه‌های آزمایشی با گروه دیابتی همراه با انجام تمرین هوازی و دریافت کورکومین با $p < ۰/۰۰۱$.
 #: تفاوت معنی‌دار گروه‌های آزمایشی با گروه دیابتی همراه با انجام تمرین هوازی و دریافت کورکومین با $p < ۰/۰۰۱$.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که انجام تمرین هوازی، دریافت مکمل کورکومین و انجام تمرین هوازی توام با دریافت مکمل کورکومین باعث بهبود متغیرهایی شد که به واسطه دیابت دچار اختلال شده بودند (بیان ژن SIRT1 قلبی و غلظت رزیستین پلاسمایی). از میان این مداخلات، انجام تمرین هوازی همراه با دریافت مکمل کورکومین باعث بهبودی بیشتر متغیرهای فوق شد.

پروتئین SIRT1 که به وسیله ژن SIRT1 کد می شود در تنظیم فرآیندهای مهم درون سلولی از قبیل بقا و پایداری، تمایز سلولی، متابولیسم چربی ها و پاسخ به عوامل استرس اکسیداتیو دارد. همچنین کاهش بیان این ژن ارتباط مستقیمی با ابتلا به بیماری ها از جمله آترواسکلروز، چاقی، دیابت و سرطان دارد. مطالعات نشان می دهد که SIRT از اکسیداسیون LDL و تبدیل آن به oxLDL جلوگیری می کند. اگر oxLDL افزایش یابد، باعث تحریک شدید آپوپتوز در سلول های آندوتلیال می شود و این خود باعث بی ثباتی آترواسکلروتیک و بروز آمبولی و همچنین تخریب دیواره عروق می شود. همچنین مطالعات اخیر نشان می دهد که SIRT1 باعث کاهش بیان ژن فاکتور انعقادی بافتی می شود و از این طریق بروز انعقاد را در محل تشکیل پلاک کاهش می دهد [۵]. SIRT1 فشاری خون را که یکی از ریسک فاکتورهای بیماری آترواسکلروز است از طریق کاهش بیان ژن گیرنده آنژیوتانسین II، کاهش می دهد [۵]. از آنجایی که بیماری آترواسکلروز یک فرآیند التهابی است، SIRT1 با سرکوب ژن های دخیل در سیگنالینگ NFkB (دخیل در بیان ژن های سیتوکین ها و کموکاین ها) از پیشرفت بیماری آترواسکلروز جلوگیری می کند. همچنین مطالعات نشان می دهد که SIRT1 بیان شده در ماکروفاژها باعث کاهش برداشت کلسترول توسط این سلول ها می شود [۵]. بیان ژن SIRT1 قلبی در پاسخ به القای دیابت در مطالعه حاضر کاهش یافته است که این کاهش توسط انجام فعالیت هوازی و دریافت مکمل کورکومین تعدیل شده است. اثبات شده است که فعالیت بدنی هوازی منظم باعث کاهش آپوپتوز، بهبود فرآیند انتقال معکوس کلسترول، کاهش التهاب و دیگر فرآیندهایی می شود که به واسطه کاهش بیان ژن SIRT1 ناشی از دیابت اتفاق می افتد [۱۴، ۱۲]. کورکومین نیز دارای ترکیباتی است که می تواند از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع

چندگانه و فرآورده های امگا ۳ ممانعت نموده و به عنوان نگه دارنده در برابر اکسیداسیون کاربرد داشته باشد [۱۲، ۱۱]. مطالعات پیشین هم راستا با مطالعه حاضر نقش مثبت مکمل کورکومین را بر بیان ژن SIRT1 [۱۷-۱۵] بافتی تأیید نموده اند ولی تمرکز این مطالعات بر بیان SIRT1 در بافت های کبد، کلیه و آئورت بوده و بیان آن در عضله قلبی بررسی نشده است. دیابت علاوه بر بافت هایی که نقش متابولیسمی برجسته دارند، عضله قلب را نیز تحت تأثیر قرار می دهد و این نکته اهمیت بررسی بیان ژن SIRT1 قلبی در پاسخ به مداخلات مختلف را در دیابتی ها نشان می دهد. نتایج مطالعه حاضر هم راستا با نتایج مطالعات پیشین که بیان ژن SIRT1 در بافت های متابولیک را بررسی کرده اند، افزایش بیان این ژن در بافت قلب را در پاسخ به انجام تمرین هوازی و دریافت مکمل کورکومین در شرایط دیابت تأیید می نماید.

رزیستین هورمونی متعلق به خانواده پروتئین های دارای انتهای کربوکسیل غنی از سیستئین است. در مطالعات حیوانی گزارش شده که بطور عمده از بافت چربی ساخته می شود. ولی در انسان به میزان کمتری از چربی ترشح شده و به طور عمده در سلول های ایمنی (ماکروفاژها و مونوسیت ها) ساخته می شود. رزیستین یکی از ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی است که در ایجاد دیابت نقش دارد [۴، ۲]. افزایش حضور یا انتقال آن با تغییراتی در سطوح پلاسمایی هورمون های تنظیم کننده گلوکز و افزایش گلوکز همراه است که در نهایت ممکن است منجر به افزایش مقاومت به انسولین شود [۴، ۲]. سابتوکاین های التهابی مانند IL-6 و TNF-α بیان رزیستین را در ماکروفاژهای انسان القاء می کنند و از طرف دیگر رزیستین تولید اینترلوکین ۶ و TNF-α را از طریق مسیر سیگنالینگ NF-kB، توسط سلول های تک هسته ای محیطی تحریک می کند [۲۳]؛ بنابراین به نظر می رسد رزیستین به عنوان یک میانجی مهم مقاومت به انسولین مرتبط با عفونت و احتمالاً سایر شرایط التهابی عمل می کند. همچنین بیان شده که رزیستین می تواند به عنوان یک پیوند میان چاقی، دیابت و مقاومت به انسولین در نظر گرفته شود [۲۳]. اثر مثبت تمرین بدنی [۱۹، ۱۸] و مکمل کورکومین [۲۰] بر رزیستین در مطالعات قلبی نشان داده شده است و مطالعه حاضر هم راستا با مطالعات پیشین این اثر مثبت را تأیید می نماید. به عنوان یک مکانیسم برخی مطالعات پیشین به تأثیر رژیم غذایی متعادل و فعالیت ورزشی منظم در کاهش سطوح

سپاسگزاری

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج بابت تأمین مالی مطالعه تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

ملاحظات مالی

این تحقیق برگرفته از رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی دانشجو مرتضی ابراهیمزاده می‌باشد و با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ک.ع: طراحی و ایده پردازی؛ م.ا: روش شناسی و تحلیل داده‌ها؛ خ.م.س: نظارت و نگارش نهایی؛ س.پ: نگارش و تدوین نسخه اولیه و مشاوره حین انجام پژوهش.

فهرست منابع

- [1] Sharma A, Mittal S, Aggarwal R, Chauhan MK, Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Futur J Pharm Sci* 6 (2020) 130.
- [2] Kim WK, Bae K-H, Lee SC, Oh K-J, The Latest Insights into Adipokines in Diabetes. *J Clin Med* 8 (2019) 1874.
- [3] Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T, Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28 (2014) 15-23.
- [4] Giandalia A, Alibrandi A, Giorgianni L, Lo Piano F, Consolo F, Longo Elia G, Asztalos B, Cucinotta D, Squadrito G, Russo GT, Resistin levels and inflammatory and endothelial dysfunction markers in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndrome* 13 (2021) 98.
- [5] Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG, Sirtuin 1 in endothelial dysfunction and cardiovascular aging. *Front Physiol* 12 (2021) 142-52.
- [6] Rahmati-Ahmadabad S, Rostamkhani F, Meftahi GH, Shirvani H, Comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on soleus muscle fibronectin type III domain-containing protein 5, myonectin and glucose transporter type 4 gene expressions: a study on the diabetic rat model. *Mol Biol Rep* 48 (2021) 6123-6129.
- [7] Jangjo-Borazjani S, Dastgheib M, Kiyamarsi E, Jamshidi R, Rahmati-Ahmadabad S, Helalizadeh M,

رزیستین خون در پاسخ به کاهش توده چربی اشاره نموده‌اند [۱۸، ۱۹]. انجام فعالیت بدنی منظم و مصرف مکمل کورکومین با افزایش آدیپوکاین‌های ضدالتهابی مثل آدیپونکتین و آمنتین و آدیپوکاین‌های ایجاد کننده حساسیت به انسولین، باعث کاهش رزیستین می‌شوند [۲۴].

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد دیابت باعث کاهش بیان ژن *SIRT1* قلبی و افزایش غلظت رزیستین پلاسمایی در موش‌ها می‌شود. تمرین و کورکومین هر کدام به تنهایی باعث افزایش بیان ژن *SIRT1* قلبی و کاهش غلظت رزیستین پلاسمایی شده است. در موش‌های دیابتی، ترکیب تمرین و کورکومین اثر بیشتری در بهبود متغیرها (افزایش بیان ژن *SIRT1* قلبی و کاهش غلظت رزیستین پلاسمایی) نسبت به استفاده از هر یک به‌تنهایی داشت.

- Iraji R, Cornish SM, Mohammadi-Darestani S, Khojasteh Z, Azarbayjani MA, Effects of resistance training and nigella sativa on type 2 diabetes: implications for metabolic markers, low-grade inflammation and liver enzyme production. *Arch Physiol Biochem* (2021) 1-9.
- [8] Azimidokht SMA, Mogharnasi M, Kargar shouroki MK, Zarezade mehrizi AA, The effect of 8 weeks interval training on insulin resistance and lipid profiles in type 2 diabetic men treated with metformin. *J Sport Biosciences* 7 (2015) 461-476 [In Persian].
- [9] Baye AM, Fanta TG, Siddiqui MK, Dawed AY, The Genetics of Adverse Drug Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Front Genet* 12(2021) 675053.
- [10] Işık H, Cevikbaş A, Gürer US, Kiran B, Uresin Y, Rayaman P, Rayaman E, Gürbüz B, Büyükoztürk S, Potential adjuvant effects of Nigella sativa seeds to improve specific immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Med Princ Pract* 19 (2010) 206-211.
- [11] Rajaei F, Solaeymanirad J, Niknafs B, Ghafari M, Safaeian A, Effect of vitrification on apoptosis in mouse blastocysts. *J Reprod Infertil* 5 (2004) 14-23.
- [12] Moradi Kelardeh B, Rahmati-Ahmadabad S, Farzanegi P, Helalizadeh M, Azarbayjani MA, Effects of non-linear resistance training and curcumin supplementation on the liver biochemical markers levels and structure in older women with non-alcoholic fatty liver disease. *J Bodyw Mov Ther* 24 (2020) 154-160.
- [13] Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S, Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain

- homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J Inorg Biochem* 98 (2004) 266-275.
- [14] Wang D, Cao H, Wang X, Wang J, Wang M, Zhang J, Wang L, SIRT1 is Required for Exercise-Induced Beneficial Effects on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Inflamm Res* 14 (2021) 1283-1296.
- [15] Iside C, Scafuro M, Nebbioso A, Altucci L, SIRT1 activation by natural phytochemicals: An overview. *Front Pharmacol* 11 (2020) 1225.
- [16] Xiao J, Sheng X, Zhang X, Guo M, Ji X, Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro. *Drug Des Devel Ther* 10 (2016) 1267-1277.
- [17] Ren B-c, Zhang Y-f, Liu S-s, Cheng X-j, Yang X, Cui X-g, Zhao X-r, Zhao H, Hao M-f, Li M-d, Tie Y-y, Qu L, Li X-y, Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways. *J Cell Mol Med* 24 (2020) 12355-12367.
- [18] AfshounPour M, Davoodi Z, Habibi H, Ranjbar R, Shakerian S, The effect of circuit resistance exercise on plasma resistin concentration and insulin resistance in type 2 diabetic men. *JSSU* 23 (2015) 770-781[In Persian].
- [19] Davoudi Z, Ghanbarzadeh M, Shakeriyan S, Habbibi A, The effect of different intensities of acute aerobic exercise on plasma resistin concentration and insulin resistance index in type 2 diabetic males. *J Adv Med Biomed Res* 6 (2016) 79-86 [In Persian].
- [20] Marton LT, Pescinini-e-Salzedas LM, Camargo MEC, Barbalho SM, Haber JFdS, Sinatora RV, Detregiachi CRP, Girio RJS, Buchaim DV, Cincotto dos Santos Bueno P, The effects of curcumin on diabetes mellitus: A systematic review. *Front Endocrinol* 12 (2021) 669448.
- [21] Bergamaschi MM, Alcantara GKS, Valério DAR, Queiroz RHC, Curcumin could prevent methemoglobinemia induced by dapsone in rats. *Food Chem Toxicol* 49 (2011) 1638-1641.
- [22] Shirvani H, Rahmati-Ahmadabad S, Broom DR, Mirnejad R, Eccentric resistance training and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate free acid affects muscle PGC-1alpha expression and serum irisin, nesfatin-1 and resistin in rats. *J Exp Biol* 222 (2019) 198424.
- [23] Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P, Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev* 178 (2019) 46-63.
- [24] Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C, Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 165 (2012) 622-632.

Research paper

Effect of aerobic exercise and curcumin on myocardial *SIRT1* gene expression and plasma resistin concentration in diabetic ratsMorteza Ebrahimzadeh¹, Kamal Azizbeigi^{2*}, Khalid Mohammadzadeh Salamat³, Saman Pashaei⁴

1. Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

2. Department of Physical Education, Shaqez Branch, Islamic Azad University, Saqez, Iran

Received: 25 November 2021

Accepted: 26 December 2021

Abstract

Background and Aim: Previous studies have shown the positive effect of aerobic exercise and curcumin on various variables in diabetes. Combination of these interventions may have an additive effect on these variables. The present study investigates the independent and combined effect of aerobic exercise and curcumin supplementation on cardiac *SIRT1* gene expression and plasma resistin concentration in diabetic rats.

Methods: Forty male rats were equally divided into healthy control, diabetic control, diabetic exercise, diabetic curcumin, and diabetic curcumin+exercise. Aerobic exercise (five sessions/week, each session 30 minutes at a speed of 22 meters/minute, slope: five percent) and supplementation (30 mg/kg body weight, three days/week) were performed for eight weeks. Rats were sacrificed 48 hours after receiving the last intervention.

Results: Diabetes decreased the expression of cardiac *SIRT1* gene ($p=0.001$) and increased plasma resistin concentration ($p=0.001$). Exercise increased the expression of *SIRT1* gene ($p=0.044$) and decreased the resistance of resistin ($p=0.001$) in diabetic rats. Curcumin also increased *SIRT1* gene expression ($p=0.048$) and decreased resistin concentration ($p=0.001$) in diabetic rats. Compared to exercise or supplementation, combination of exercise and supplementation had more significant effect on increasing the expression of *SIRT1* gene and decreasing the plasma concentration of resistin ($p < 0.05$).

Conclusion: In diabetic rats, aerobic exercise combined with curcumin has more pronounced beneficial effects on myocardial *SIRT1* gene expression and plasma resistin concentrations from each alone.

Keywords: Aerobic exercise, Diabetes, Resistin, Curcumin, *SIRT1*

Please cite this article as follows:

Ebrahimzadeh M, Azizbeigi K, Mohammadzadeh Salamat K, Pashaei S, Effect of aerobic exercise and curcumin on myocardial *SIRT1* gene expression and plasma resistin concentration in diabetic rats. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 214-222.

*Corresponding author: Kazizbeigi@gmail.com (ORCID ID: 0000-0002-5963-2323)