

تأثیر تمرین مقاومتی با دو حجم متفاوت بر بیان ژن مایوکاین‌های تنظیمی رشد عضله موش‌های صحرائی دیابتی تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب و استریتوزوتوسین

رضی حسن نتاج^{۱*} - علی‌رضا صفرزاده^۲ - خدیجه نصیری^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. ۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر،

ایران

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۲، تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۲/۰۶)

چکیده

آتروفی عضلانی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عارضه‌های ناشی از دیابت نوع دو در نظر گرفته می‌شود. با توجه به نقش تمرینات مقاومتی در هایپرتروفی عضلانی، هدف از پژوهش حاضر تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی با دو حجم متفاوت بر بیان ژن‌های فولیستاتین، مایوستاتین در عضله FHL موش‌های صحرائی نر مبتلا به دیابت نوع دو بود. در این مطالعه ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه (هر گروه تشکیل شده از ۱۰ آزمودنی) تقسیم شدند که عبارتند از: ۱- گروه کنترل غیر دیابتی ۲- گروه کنترل دیابتی ۳- گروه دیابتی تمرین با حجم کم ۴- گروه دیابتی تمرین با حجم زیاد. آزمودنی‌ها پس از القای دیابت به‌وسیله تزریق استریتوزوسین (۳۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و تغذیه با غذای پر چرب، سه روز در هفته به‌مدت ۸ هفته به تمرینات مقاومتی با دو حجم کم و زیاد پرداختند. برنامه تمرین روزانه برای گروه تمرین حجم کم شامل دو نوبت (ست) و پنج تکرار در هر نوبت و برای حجم زیاد، چهار نوبت و پنج تکرار در هر نوبت بود. پس از نمونه‌گیری، با استفاده از روش RealTime-PCR به بررسی بیان ژن‌های فولیستاتین و مایوستاتین پرداخته شد. به‌منظور آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD با سطح معنی‌داری ($p \leq 0.05$) استفاده شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که القای دیابت منجر به افزایش معنی‌دار بیان مایوستاتین در گروه کنترل دیابت نسبت به گروه کنترل سالم شد ($P=0.010$). اما تغییر معنی‌داری در بیان فولیستاتین در گروه کنترل دیابت نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده نشد ($P=0.385$). بیان ژن فولیستاتین در دو گروه دیابتی تمرین حجم کم و زیاد نسبت به گروه کنترل دیابت افزایش معنی‌داری را نشان داد و بیان ژن مایوستاتین نیز در دو گروه دیابتی تمرین حجم کم و زیاد نسبت به گروه کنترل دیابت کاهش معنی‌داری داشت. وزن عضله اسکلتی فعال نیز در دو گروه دیابتی تمرین حجم کم و زیاد نسبت به گروه کنترل دیابت افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$). به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی در دو حجم کم و زیاد، در مدت زمان حداقل هشت هفته موجب کاهش بیان مایوستاتین، افزایش فولیستاتین و در نتیجه افزایش وزن عضله و ارتقای سلامتی در بیماران دیابتی می‌شود.

واژه‌های کلیدی

تمرینات مقاومتی، دیابت نوع دو، عضله FHL، فولیستاتین، مایوستاتین.

مقدمه

دیگری از جمله: فولیستاتین، فاکتور رشد شبه انسولین- (IGF-1)، گیرنده مایو استاتین / اکتیوین نوع دو (۸) و پروتئین وابسته به فاکتور رشد و تمایز قرار گیرد که فولیستاتین در بین آنها به‌عنوان مهم‌ترین عامل مهارکننده است (۱۱). فولیستاتین گلیکوپروتئینی است که تقریباً در تمامی بافت‌های پستانداران و به‌طور ویژه توسط عضلات اسکلتی بیان و ترشح می‌شود؛ مهم‌ترین وظیفه فولیستاتین خنثی سازی اعمال پروتئین‌های خانواده $TGF-\beta$ از جمله مایو استاتین می‌باشد. در حضور فولیستاتین، مایو استاتین قادر به اتصال به گیرنده خودش نیست و عملکردش مختل می‌شود (۱۲). بدیهی است که فولیستاتین و مایو استاتین به‌شدت تحت تأثیر سبک زندگی و سطح فعالیت افراد قرار می‌گیرند. بر اساس تحقیقات مایو استاتین حین دوره‌های بی تحرکی و یا بیماری‌هایی نظیر دیابت دیستروپی عضلانی و ایدز و یا سارکوپنی افزایش می‌یابد (۱۳). علاوه بر این مشخص شده‌است که نوع تمرین و سیستم انرژی درگیر در فعالیت از طریق تغییرات متنوع عوامل تنظیمی رشد عضلات می‌تواند سبب سازگاری‌های متفاوتی در عضلات شود (۱۴). به‌طور کلی اغلب تحقیقات نشان می‌دهند که انجام تمرینات مقاومتی (یک جلسه‌ای یا طولانی‌مدت) سبب کاهش بیان مایو استاتین (۱۴) و افزایش بیان فولیستاتین (۱۵) می‌شود؛ هرچند نتایج متناقضی نیز وجود دارد (۱۶). تمرینات مقاومتی با افزایش عوامل تنظیمی مثبت رشد عضلانی و سرکوب عوامل تنظیمی منفی سبب تحریک رشد عضلانی از طریق افزایش هایپرتروفی و هایپرپلازی عضلانی می‌شود (۱۷). امروزه ورزش به‌عنوان یک رویکرد درمانی برای پیشگیری و کاهش عوارض بیماری‌های متابولیک به ویژه دیابت نوع دو مطرح می‌شود (۱۸، ۱۹). در مطالعات گذشته نقش برخی از ژن‌ها در هایپرتروفی مشخص شده است، همچنین در بررسی‌ها نشان داده شد که بیان ژن‌هایی

رژیم غذایی نامناسب، همراه با سبک زندگی غیر فعال ریسک ابتلا به بیماری‌های متابولیکی، از جمله دیابت نوع دو را افزایش می‌دهد. مصرف غذای پرچرب یکی از عواملی است که به چاقی و دیابت نوع دو منجر می‌شود (۳-۱). افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت نوع دو باعث کاهش سنتز عضلانی و در نتیجه کاهش قدرت، کیفیت عضلات اسکلتی و همچنین از دست دادن بیش از حد توده عضلانی می‌شود (۴). در این بیماران آتروفی عضلانی باعث کاهش کیفیت عضلانی در نتیجه‌ی کاهش توانایی ترمیم آسیب عضلانی و افزایش پروتئولیز می‌شود. به‌طوری که سنتز پروتئین کاهش یافته و در نهایت منجر به سارکوپنی عضلانی می‌شود (۵). مطالعات گذشته بیان ژن مایو استاتین را به‌عنوان یکی از عوامل افزایش یافته در بیماران دیابتی گزارش کرده‌اند (۸-۶). مایو استاتین یک فاکتور مهارکننده رشد عضلانی است که در سال ۱۹۹۷ توسط مک فرون شناسایی شد. این سایتوکاین عضو جدید خانواده بزرگ فاکتور رشدی و تغییر شکل دهنده بتا- $TGF-\beta$ است. مایو استاتین بیشتر توسط سلول‌های عضلانی و هم‌چنین در مقادیر کمتر در بافت‌های مختلفی مثل بافت مغز و چربی (۹) بیان و ترشح می‌شود و اعمالی نظیر مهار رشد هایپرتروفیک سلول‌های عضلانی و جلوگیری از تکثیر این سلول‌ها (مهار رشد هایپرپلازی) را بر عهده دارد (۱۰). مایو استاتین به‌عنوان یک مهارکننده شناخته شده‌است که بیان آن منجر به تنظیم منفی رشد عضله اسکلتی می‌شود (۷). بیان مایو استاتین با عدم تحرک عضله اسکلتی افزایش و با تحرک کاهش می‌یابد. در بیماران دیابتی مهار مایو استاتین منجر به افزایش توده عضلانی، توده استخوانی و همچنین باعث کاهش بافت چربی می‌شود (۷). عملکرد مایو استاتین همچنین می‌تواند تحت تأثیر عوامل مرتبط

حرکت در هر جلسه تمرین مقاومتی اجرا کند همواره یکی از موضوعات مورد بحث بوده است و تاکنون مطالعات زیادی در این زمینه با تمرکز اصلی بر مقایسه تمرین مقاومتی با اجرای یک نوبت در مقابل سه نوبت به‌ازای هر حرکت انجام شده‌است که نتایج این مطالعات با یکدیگر همسو نمی‌باشد (30-32). در واقع با توجه به اینکه ممکن است حجم بالای تمرین باعث بیش‌تر تمرینی و آسیب دیدگی شود و از طرف دیگر حجم پایین تمرین نتواند سازگاری‌های لازم را ایجاد کند، نیاز به تعیین حجم مطلوب تمرین برای متخصصان و طراحان برنامه تمرین مقاومتی موضوعی مهم می‌باشد. با این حال مطالعات اندکی تاثیر حجم‌های مختلف تمرین مقاومتی را در افراد دیابتی، بر بیان شاخص‌های دخیل در مسیر سیگنالی آتروفی/هیپرتروفی مورد بررسی قرار داده اند (۳۳). از این رو، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر تمرین مقاومتی با دو حجم متفاوت بر بیان ژن‌های فولیستاتین و مایوستاتین در عضله FHL موش‌های صحرایی دیابتی انجام شد.

روش‌شناسی پژوهش

در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده سنی چهار تا شش هفته، خریداری شده از انستیتو پاستور تهران استفاده شد. حیوانات در قفس‌های پلی اتیلن استاندارد، دمای محیط 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. تمامی آزمودنی‌ها در طول دوره تحقیق به آب و غذا به‌صورت آزاد دسترسی داشتند.

موش‌های صحرایی پس از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی به‌طور تصادفی به چهار گروه (هر گروه تشکیل شده از ۱۰ آزمودنی) تقسیم شدند که عبارتند از: ۱- گروه کنترل غیر دیابتی ۲- گروه کنترل

مانند IGF-1، فولیستاتین، مایوستاتین، با دیابت تغییر می‌کند (۵، ۸، ۱۱، ۲۰). تمرینات ورزشی نشان داده‌اند که می‌توانند سطوح بیان این ژن‌ها را تا سطح پایه بهبود بخشیده و ارتقا دهند. تمرینات مقاومتی می‌تواند سنتز پروتئین عضلانی، توده عضلانی، قدرت عضلانی و کیفیت عضلانی را در بیماران بهبود ببخشد (۲۱)، در حالی که ورزش هوازی برای حفظ تناسب اندام و آمادگی جسمانی و همچنین افزایش سلامت قلب و عروق در نظر گرفته می‌شود (۲۲)، تمرینات مقاومتی بهترین گزینه برای پیشگیری و کنترل تحلیل عضلانی ناشی از دیابت نوع دو می‌باشد که در مطالعات متعددی گزارش شده‌است (۲۰، ۲۱، ۲۳). تحقیق‌های اندک تأثیر حجم‌های مختلف تمرینات مقاومتی بر دیابت نوع دو و هایپرتروفی در افراد سالم یا مبتلا به اضافه وزن و چاقی را مورد بررسی قرار داده‌اند. با این حال مطالعات نشان دادند که فعالیت ورزشی با حجم بالا در مقایسه با فعالیت ورزشی با حجم متوسط تأثیر سودمندتر بر بیان فاکتورهای هایپرتروفی دارد (۲۴-۲۲). حجم، شدت، فواصل استراحتی بین نوبت‌ها و تواتر تمرین از متغیرهای اصلی در تمرین مقاومتی هستند که هنگام طراحی یک برنامه تمرین مقاومتی همواره باید مورد ملاحظه قرار گیرند (۲۵، ۲۶) در طی ۱۰ سال گذشته، حجم تمرین، به‌عنوان تعداد کل نوبت‌ها و تکرارهای اجرا شده در طی یک جلسه تمرین، بیشترین توجه را در بین متغیرهای مختلف تمرین مقاومتی به خود جلب کرده است (۲۷، ۲۸). تغییر در حجم تمرین به‌وسیله تغییر در تعداد حرکات اجرا شده در هر جلسه تمرین، تغییر در تعداد تکرارهای اجرا شده در هر نوبت، و یا تغییر در تعداد نوبت‌های اجرا شده به‌ازای هر حرکت انجام می‌شود. تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که تغییر در حجم تمرین بر پاسخ‌های عصبی، هورمونی، هایپرتروفیک و متابولیک تأثیر می‌گذارد (۲۹). موضوع تعداد بهینه نوبت‌هایی که فرد باید به‌ازای هر

دیابتی ۳- گروه دیابتی تمرین با حجم کم ۴- گروه دیابتی تمرین با حجم زیاد.

برای القای دیابت نوع دو از ترکیب رژیم غذایی پرچرب و تزریق داروی استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد. برای این منظور تمامی آزمودنی‌ها به‌جز گروه کنترل سالم به مدت ۸ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب (تهیه شده از انسیتو سرم سازی رازی) قرار گرفتند، که شامل ۴۵ درصد انرژی کل از چربی (مشق شده از روغن حیوانی) حاوی ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم بود. پس از هشت هفته، القای دیابت با تزریق تک دوز STZ حل شده در بافر سدیم سیترات $\text{PH}=4/5$ با مقدار ۳۰ میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به‌روش درون صفاقی انجام شد. برای تأیید القای دیابت، ۴ روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفت. سطوح گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی در نظر گرفته شد (۳۴).

پروتکل‌های تمرین

تمرین مقاومتی با حجم زیاد و حجم کم

تمرین مقاومتی سه روز در هفته و یک روز در میان به مدت ۸ هفته شامل بالا رفتن از ۲۶ پله یک نردبان با زاویه ۸۰ درجه بود که با اضافه کردن وزنه به دم موش‌ها انجام شد (پیش از شروع برنامه تمرین، بالا رفتن از نردبان به حیوانات آموزش داده شد). به‌منظور کاهش استرس، از شوک الکتریکی، فشار هوا، آب سرد و یا پاداش و محرومیت غذایی، استفاده نشد و به‌منظور تحریک جهت انجام تمرینات، تنها از لمس کردن و مالیدن دم استفاده گردید. همچنین برای همسان سازی استرس ناشی از مواجهه با آزمون‌گر، حیوانات گروه کنترل در زمان معینی توسط

آزمون گر جابه‌جا و لمس شدند. جلسه اول تمرینی برای هر دو گروه با بار معادل ۵۰ درصد وزن بدن و در هفته‌های بعد افزایش بار ۲۵ درصدی برای هر هفته اعمال و تا زمانی ادامه یافت که به ۲۰۰ درصد وزن بدن موش‌ها رسید. برنامه تمرین روزانه برای گروه تمرین حجم کم شامل دو نوبت (ست) و پنج تکرار در هر نوبت و برای حجم زیاد، چهار نوبت و پنج تکرار در هر نوبت بود (۳۵). زمان استراحت بین تکرارها ۱ دقیقه و بین نوبت‌ها دو دقیقه در نظر گرفته شد. برنامه هفته اول گروه حجم زیاد به‌ترتیب در جلسه اول با دو نوبت، جلسه دوم با سه نوبت و جلسه سوم با چهار نوبت انجام گرفت. در هفته‌های بعد، تا پایان برنامه تمرینی با چهار نوبت در هر جلسه ادامه یافت همچنین میزان درصد افزایش وزنه متصل به دم حیوان تمرین برای هر دو گروه یکسان بود.

نمونه‌برداری

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، به‌منظور رفع اثرات حاد تمرین، موش‌های صحرایی توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بیهوش و بلافاصله عضله خم کننده دراز انگشتان^۱ (FHL) آن‌ها جدا و وزن شدند. بافت خارج شده با استفاده از سرم فیزیولوژیک شستشو و با ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم (ساخت شرکت سارتاریاس آلمان) وزن شد. سپس با استفاده از نیتروژن مایع منجمد و تا زمان استخراج RNA و سنجش RealTime-PCR در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد.

RealTime-PCR

برای بررسی تغییرات بیان ژن‌های فولیستاتین و مایواستاتین در عضله FHL موش‌های دیابتی از روش RealTime-PCR استفاده شد. برای استخراج RNA کل

1. Hexor Hallucis Longus Muscle

مشاهده نشد. تغییرات وزن در بین گروه‌های مطالعه معنی دار بود ($P \leq 0/0001$). تغییرات وزن گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($P \leq 0/05$). تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی با گروه کنترل دیابتی یا با همدیگر در این شاخص‌ها مشاهده نشد. وزن عضله FHL اختلاف معنی‌داری ($P \leq 0/0001$) در بین گروه‌های مطالعه داشت. وزن عضله FHL در گروه کنترل دیابت نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشت ($P \leq 0/0001$). در گروه‌های دیابت تمرین حجم کم ($P \leq 0/0001$) و گروه دیابت تمرین حجم زیاد ($P \leq 0/0001$) با افزایش وزن عضله نسبت به گروه کنترل دیابت همراه شدند. وزن عضله FHL در بین گروه‌های تمرینی تفاوت معنی‌داری نداشت. وزن نسبی عضله نیز اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها ($P \leq 0/0001$) را نشان داد. گروه کنترل دیابت نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری ($P = 0/037$) داشت. وزن نسبی عضله گروه تمرین حجم کم در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی‌دار ($P = 0/003$) داشت. گروه‌های دیابت تمرین حجم کم ($P \leq 0/0001$) و گروه دیابت تمرین حجم زیاد ($P \leq 0/0001$) با افزایش وزن نسبی عضله نسبت به گروه کنترل دیابت همراه شدند. با این حال نشان داده شد که وزن نسبی عضله در گروه دیابت تمرین حجم کم در مقایسه با گروه دیابت تمرین حجم زیاد افزایش بیشتری نسبت به گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابتی داشت اما این تغییرات معنی‌دار نبود ($P = 0/069$).

بافت عضله FHL از کیت استخراج RNA (دنا زیست، مشهد، ایران) استفاده، سپس به‌وسیله اسپکتروفتومتری UV (نانودراپ ایران، ایران) کیفیت و کمیت RNA استخراج‌شده بررسی شد. همچنین توسط کیت سنتز cDNA (یکتا تجهیز آزما، تهران، ایران) و نمونه‌های استخراج‌شده، cDNA ساخته شد. پرایمرهای اختصاصی ژن‌های فولیستاتین، مایواستاتین و ژن مرجع (β -Actin)، توسط Bioneer (کره‌جنوبی) سنتز شدند. در ادامه بیان نسبی ژن‌ها توسط دستگاه Rotor Gene Corbet 6000 دانشگاه مازندران و توسط کیت سبز سایپرگرین Amplicon (دانمارک) انجام و نسبت به بیان ژن β -اکتین (ژن مرجع) محاسبه شد. سپس از روش لیواک ($2^{-\Delta\Delta CT}$) برای کمی‌سازی استفاده شد.

محاسبات آماری

پس از تأیید نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف، برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. لازم به ذکر است که داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف از میانگین ارائه و محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ انجام گرفته و سطح معنی‌داری آزمون‌ها معادل ($p \leq 0/05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

شاخص‌های آماری مربوط به وزن بدن و وزن عضله FHL در گروه‌های مختلف به‌همراه نتایج آزمون واریانس یک طرفه در جدول ۱- ارائه شده‌است. وزن نهایی گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل نرمال به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($P \leq 0/05$). با این حال تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی با گروه کنترل دیابتی در وزن نهایی آنها

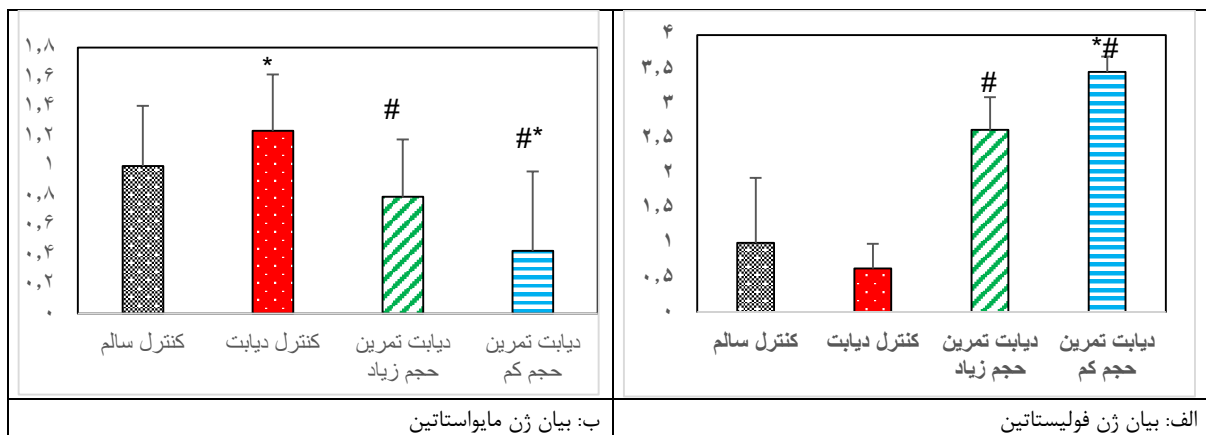
جدول ۱. شاخص‌های آماری مربوط به وزن بدن و وزن عضله FHL موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف

متغیر	گروه	دیابت تمرین		کنترل دیابت	کنترل سالم	مقدار P
		حجم کم	حجم زیاد			
وزن اولیه (گرم)		۱۳۱/۹۰±۳/۰۵	۱۳۷/۹۰±۳/۰۵	۱۴۵/۰۰±۴/۳۸	۱۳۸/۸۸±۵/۹۵	۰/۲۳۳
وزن نهایی (گرم)		۳۰۷/۴۰±۱۳/۲۳	۲۹۱/۶۶±۱۴/۵۴	*۳۲۳/۴۴±۲۰/۴۸	۳۹۹/۲۵±۱۴/۱۰	۰/۰۰۰۱
تغییرات وزن (گرم)		۱۶۰/۴۴±۱۱/۸۱	۱۶۹/۵۰±۱۵/۴۱	*۱۷۸/۴۴±۲۱/۰۱	۲۶۲/۰۰±۱۱/۱۳	۰/۰۰۰۱
وزن عضله FHL (گرم)		# ۱/۲۰ ± ۰/۰۲	# ۱/۰۷ ± ۰/۰۵	* ۰/۷۲ ± ۰/۰۳	۱/۱۸ ± ۰/۰۷	۰/۰۰۰۱
وزن نسبی عضله (درصد)		# ۰/۴۲±۰/۰۲	# ۰/۳۶±۰/۰۳	* ۰/۲۳±۰/۰۲	۰/۳۰±۰/۰۲	۰/۰۰۰۱

اعداد به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده‌اند. تغییر وزن = وزن پایانی - وزن اولیه. * تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل سالم ($P < ۰.۰۵$). # تفاوت آماری در مقایسه با گروه کنترل دیابت ($P < ۰.۰۵$).

تمرین نشان داده نشد. شکل ۱- ب نشان داد که در گروه کنترل دیابت نسبت به گروه کنترل سالم، بیان ژن مایواستاتین افزایش معنی‌داری ($P=۰/۰۱۰$) را داشت. همچنین بیان ژن مایواستاتین در گروه دیابت تمرین حجم کم ($P=۰/۰۰۲$) و گروه دیابت تمرین حجم زیاد ($P=۰/۰۰۵$) نسبت به گروه کنترل دیابت با کاهش معنی‌داری روبه‌رو شدند. نتایج نشان داد که بین گروه‌های تمرین در مقایسه با گروه کنترل سالم تغییرات معنی‌داری نبود.

بیان ژن‌های مایواستاتین و فولیستاتین در شکل ۱- ارائه شده‌است. در شکل ۱- الف نشان داده شد که بیان ژن فولیستاتین در گروه کنترل دیابت بدون تغییر ($P=۰/۳۸۵$) در مقایسه با گروه کنترل سالم بود. با توجه به نتایج پس از هشت هفته تمرینات مقاومتی، بیان این ژن در گروه دیابت تمرینات حجم کم ($P=۰/۰۰۳$) و تمرینات حجم زیاد ($P=۰/۰۱۰$) افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل دیابت نشان داد. همچنین تفاوت معنی‌دار در بین گروه‌های



شکل ۱. مقایسه بیان ژن‌های فولیستاتین و مایواستاتین در گروه‌های مطالعه. * تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های کنترل دیابت و گروه کنترل سالم. # تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های دیابت تمرین حجم زیاد و گروه کنترل دیابت. ** تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های دیابت تمرین حجم کم و گروه کنترل دیابت.

ناشی از دیابت نوع دو مبارزه کند و بیان فاکتورهای کاتابولیک را کاهش دهد. همچنین با توجه به وجود واسطه‌های پیش التهابی، استرس اکسیداتیو، افزایش سنتز

بحث و نتیجه‌گیری

ورزش مقاومتی به دلیل اثر آنابولیک بر بدن، می‌تواند عمدتاً از طریق مکانیسم‌های مختلف با تحلیل عضلانی

بر بیان مایواستاتین، مانند فولیستاتین و IGF-1 زمینه رشد عضلانی را فراهم کند (۸، ۱۱، ۲۰، ۲۱). همچنین در بررسی بیان فولیستاتین و مایواستاتین، مطالعات گذشته نشان داد که تمرینات ورزشی می‌تواند تعادل از دست رفته بیان این دو ژن، تحت تأثیر دیابت را برقرار کند و علاوه بر آن برخی از تمرینات می‌توانند این تعادل را به سمت هایپرتروفی سوق دهند (۵، ۳۳). در همین راستا بررسی تمرینات در موش‌های دیابتی نشان داد که علاوه بر عدم تعادل معنی‌دار در بیان فولیستاتین و مایواستاتین در آزمودنی‌های بیمار نسبت به آزمودنی‌های سالم، تغییرات مشابه مطالعه حاضر در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل بیمار با علائم هایپرتروفی همراه شد (۳۳). نتایج همراه با تمرینات ورزشی با توجه به اهمیت نقش این دو پروتئین در آتروفی ناشی از دیابت نوع دو و در دسترس نبودن روش درمان تأیید شده در بین محققان و پزشکان از محبوبیت خاصی برخوردار است (۵).

با این حال مطالعاتی در ارتباط با تمرینات مقاومتی حجم کم، حجم زیاد و دیابت پیدا نشد، اما در این پژوهش نشان داده شد که در گروه‌های تمرین مقاومتی بیان فولیستاتین و مایواستاتین در مقایسه با گروه کنترل دیابت بهبود داشت. این نتایج در گروه دیابت تمرین حجم کم نسبت به گروه کنترل دیابت معنی‌دار نشان داده شد که می‌تواند پیامدهای ناشی از آتروفی عضلانی را در دیابت نوع دو کاهش و افزایش سنتز عضلانی را در پی داشته باشد (۲۰، ۲۱). همچنین بیان مایواستاتین که یکی از فاکتورهای افزایش یافته با بی‌حرکی و دیابت می‌باشد، در حضور تمرینات مقاومتی کاهش یافت. این نتایج موجب کاهش تخریب عضلانی شده و در مقابل افزایش بیان فولیستاتین به واسطه تمرینات مقاومتی با افزایش سنتز تار عضلانی همراه می‌شود (۵، ۳۳، ۳۷-۳۵). این نتایج را می‌توان به نتایج جعفری و همکاران که افزایش وزن عضله اسکلتی را

میتوکندری و پاسخ بافت عضلانی به انسولین در اکثر مطالعات، ورزش مقاومتی می‌تواند گزینه مناسبی برای پیشگیری و کنترل تحلیل عضلانی ناشی از دیابت نوع دو باشد. این نوع از تمرینات می‌تواند سنتز پروتئین عضلانی را بهبود بخشد و توده عضلانی، قدرت عضلانی و کیفیت عضلانی را در بیماران بهبود دهد، با توجه به نقش تمرینات مقاومتی در هایپرتروفی عضلانی، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی با دو حجم متفاوت بر بیان ژن‌های فولیستاتین، مایواستاتین در عضله FHL موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع دو بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات مقاومتی با دو حجم کم و زیاد سبب افزایش معنی‌دار بیان ژن فولیستاتین و وزن عضله FHL و هم چنین کاهش معنی‌دار بیان ژن مایواستاتین در رت‌های نر مبتلا به دیابت نوع دو شد. در ضمن بین تأثیر گروه تمرین مقاومتی با حجم کم و تمرین مقاومتی با حجم زیاد بر بیان ژن‌های فولیستاتین و مایواستاتین نسبت به گروه کنترل دیابت تغییراتی مشاهده شد اما این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. با این وجود هرچند که این مطالعه در بسیاری از موارد با مطالعات گذشته همگرایی داشت، با این حال برخی نتایج با اهداف مشابه در هر دو آزمودنی انسان، حیوان بررسی و با نتایج حاضر مقایسه می‌گردد.

در این مطالعه افزایش بیان ژن فولیستاتین در گروه های تمرینی گزارش شد. در مطالعات گذشته نیز تأثیرات تمرینات مقاومتی بر بیان این ژن نشان داده شد (۱۱، ۲۰). در بیان مایواستاتین نیز کاهش معنی‌دار در گروه‌های تمرین مقاومتی نسبت به گروه‌های کنترل مشهود بود. در مطالعات گذشته مطالعات با هدف کاهش بیان ژن مایواستاتین به همراه تمرین پرداخته و نشان دادند تمرینات مقاومتی از طریق کم کردن واسطه‌های پیش التهابی و استرس اکسیداتیو می‌تواند با افزایش فاکتورهای تأثیرگذار

در یک دوره تمرینات مقاومتی نسبت به گروه کنترل گزارش کردند تعمیم داد (۳۷).

در این مطالعه همچنین افزایش معنی‌دار مایوآستاتین در گروه کنترل بیمار در مقایسه با گروه کنترل سالم را نشان داد. که با توجه به نتایج وزن عضله FHL در گروه کنترل دیابت کاهش حجم عضلانی را به دنبال داشته است. همچنین افزایش بیان فولیستاتین در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل دیابت، افزایش حجم عضلانی را به همراه داشت. تغییرات در این متغیر از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا مایوآستاتین در عضلات اسکلتی دارای عملکرد دوگانه است. از طرفی باعث افزایش پروتئولیز در نتیجه افزایش FOX1 می‌شود که آپوپتوز را در پی دارد. از سویی دیگر کاهش mTOR را به عنوان تنظیم کننده درون سلولی سنتز پروتئین به عهده دارد. همچنین مایوآستاتین به عنوان یکی از مهم‌ترین مهار کننده‌های رقابتی فولیستاتین در نظر گرفته می‌شود (۳۷، ۳۸). سیگنالینگ اولیه محرک هایپرتروفی عضلانی ناشی از کشش پروتئین های انقباضی است (۳۹)؛ در نتیجه انقباض عضلانی و کشش این پروتئین‌ها مجموعه‌ای از سیگنال‌هایی فعال می‌شود که منجر به تعادل مثبت عوامل مایوژنیک نظیر فولیستاتین، fos-c، Myo-D و تعادل منفی عوامل میوآستاتیک نظیر مایوآستاتین می‌شود و در نهایت سبب تعادل مثبت فرآیندهای هایپرتروفیک از طریق افزایش سنتز پروتئین‌های انقباضی و همچنین تکثیر و جذب سلول‌های ماهواره‌ای می‌شود (۴۰). همچنین شدت و سطح مقاومت ایجاد شده بر میزان فعال‌سازی واحدهای حرکتی نیز اثرگذار است که میزان و نوع واحدهای حرکتی درگیر در فعالیت بر سطوح مایوآستاتین ترشحی و بنابراین عملکرد اتوکراینی و پاراکراینی آنها نیز اثرگذار است (۴۱). به نظر می‌رسد کنترل میزان سیگنالینگ هایپرتروفی عضلانی علاوه بر مکانیزم‌های درون عضلانی تابع عوامل پر قدرت

دیگری نظیر عوامل هورمونی است که سهم هر کدام از این عوامل در میزان هایپرتروفی عضلانی قابل بحث است (۴۰). بر اساس تحقیقات سیگنالینگ هایپرتروفی عضلانی ناشی از فعالیت می‌تواند تحت تأثیر سطوح هورمون‌هایی نظیر: هورمون رشد (GH)، فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1)، تستوسترون و کورتیزول قرار گیرد که تحت تأثیر حجم، شدت و میزان اعمال فشار تمرینات قرار دارند (۱۱). کورتیزول در بافت‌های محیطی باعث تحریک لیپولیز سلول‌های چربی، افزایش تجزیه پروتئین و کاهش سنتز پروتئین در سلول‌های عضلانی می‌شود که منجر به آزاد شدن بیشتر لیپیدها و اسیدهای آمینه به گردش خون برای تأمین انرژی می‌شود (۴۱). تعداد ست‌ها در هر جلسه فعالیت و حجم تمرین نیز عامل مؤثری بر پاسخ حاد کورتیزول می‌باشد؛ به طوری که نشان داده شده‌است چهار الی شش نوبت از فعالیت مقاومتی سطوح کورتیزول را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد (۴۲، ۴۳). همچنین، به تازگی نشان داده شده‌است که شش نوبت به همراه ده تکرار از حرکت اسکوات با فاصله استراحتی دو دقیقه‌ای، غلظت کورتیزول را تا حد زیادی افزایش می‌دهد، در حالی که اجرای تنها یک ست هیچ پاسخی را ایجاد نمی‌کند (۴۴). که این موضوع می‌تواند توجیهی برای تأثیر مطلوب‌تر تمرینات مقاومتی با حجم کم نسبت تمرینات مقاومتی با حجم زیاد باشد. بر اساس تحقیقات هایپرتروفی عضلانی ناشی از تمرینات مقاومتی احتمالاً با تغییر توازن سنتز پروتئین‌های عضلانی از طریق افزایش تحریک مولکولی مسیرهای سیگنالینگ سنتز پروتئین نظیر: AKT/mTOR، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و مسیر وابسته به کلسیم (Ca^{2+}) و همچنین سرکوب مسیرهای تجزیه پروتئین و آپوپتوز سلولی نظیر FOXO اتفاق می‌افتد (۴۱)؛ نقش اساسی مایوآستاتین و فولیستاتین در این فرآیندها قابل توجه است. فولیستاتین برای تشکیل، رشد و توسعه فیبرهای عضلانی

مقایسه با تمرین مقاومتی با حجم زیاد افزایش بیشتری در بیان ژن فولیستاتین، افزایش حجم عضله اسکلتی فعال و کاهش در بیان ژن مایوآستاتین را در پی داشت اگر چه این تفاوت معنی‌دار نبود. در نتیجه با توجه به نتایج به دست آمده و مدت زمان کمتر هر جلسه تمرینی برای بیماران دیابتی، تمرینات با حجم کم را می‌توان به‌عنوان یک عامل کلیدی برای بهبود آتروفی و پیشگیری از سارکوپنی عضلانی ناشی از دیابت نوع دو و همچنین بهبود کیفیت زندگی بیماران دیابتی پیشنهاد کرد.

تقدیر و تشکر

از تمامی کسانی که به بهتر شدن این پژوهش کمک کردند صمیمانه سپاس‌گزاری می‌نمایم. این تحقیق با کد اخلاق به شناسه *IR.UMZ.REC.1401.058* مورد تصویب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه مازندران قرار گرفت.

ضروری است (۴۲). افزایش فولیستاتین محرک پر قدرتی در تحریک کلیه مسیرهای سیگنالینگ سنتز پروتئین و سرکوب مسیرهای تجزیه پروتئین است (۴۱, ۴۲)؛ علاوه بر این فولیستاتین مهم‌ترین عامل تحریک سلول‌های ماهواره‌ای است که نقش با اهمیتی در ترمیم و توسعه بافت عضلانی دارند (۴۰). علاوه بر نقش فولیستاتین در توسعه بافت عضلانی اثر آن در افزایش رشد و تراکم بافت استخوانی از طریق افزایش فعالیت استئوبلاستیک و کاهش فعالیت استئوکلاستیک گزارش شده است (۴۵)، با این وجود بخش مهمی از مکانیزم‌های مایوژنیک فولیستاتین ناشی از عملکرد آن در سرکوب اعضای خانواده $TGF-\beta$ به‌خصوص مایوآستاتین است (۴۲). فولیستاتین به‌صورت مستقیم با کاهش سطوح پروتئین مایوآستاتین آزاد و همچنین با اتصال به گیرنده اختصاصی آن عملکرد آن را مختل می‌سازد و علاوه بر این به‌صورت غیر مستقیم از طریق فعال‌سازی برخی عناصر واسطه‌ای سبب کاهش عملکرد سایر اعضای خانواده $TGF-\beta$ می‌شود (۴۲). مکانیسم اثر مایوآستاتین نیز مانند فولیستاتین دو سویه است، از این جهت که برخلاف فولیستاتین با فعال‌سازی مجموعه از پروتئین‌های SMAD سبب تخریب کلیه مسیرهای آنابولیک درون سلولی و سنتز پروتئین می‌شود و از سوی دیگر با فعال تر کردن مسیرهای سیگنالینگ تجزیه پروتئین و آپوپتوز سلولی نظیر FOXO کلیه فرآیندهای کاتابولیک را سرعت بخشیده و در نهایت سبب آتروفی بافت عضلانی می‌شود (۴۶).

به‌طور خلاصه، نتایج تحقیق حاضر نشان داده که تمرینات مقاومتی نه تنها تأثیر مثبتی بر جلوگیری از آتروفی عضلانی و پیشگیری از سارکوپنی عضلانی ناشی از بیماری دیابت نوع دو در بیماران داشته بلکه با توجه به افزایش معنی‌دار وزن نسبی عضله در گروه تمرین حجم کم در مقایسه با گروه کنترل سالم نشانه‌های هایپرآتروفی در گروه های تمرینی مشاهده شده است. تمرین با حجم کم در

References

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17):6275.
2. Goyal R, Jialal I. *Diabetes mellitus type 2*. 2018.
3. Veit M, van Asten R, Olie A, Prinz P. The role of dietary sugars, overweight, and obesity in type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *European journal of clinical nutrition*. 2022;76(11):1497-501.
4. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019:1057-72.
5. Perry BD, Caldow MK, Brennan-Speranza TC, Sbaraglia M, Jerums G, Garnham A, et al. Muscle atrophy in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: roles of inflammatory pathways, physical activity and exercise. *Exercise immunology review*. 2016;22:94.
6. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(10):1828.
7. Baig MH, Ahmad K, Moon JS, Park S-Y, Ho Lim J, Chun HJ, et al. Myostatin and its regulation: A comprehensive review of myostatin inhibiting strategies. *Frontiers in Physiology*. 2022:1277.
8. Rodgers BD, Ward CW. Myostatin/activin receptor ligands in muscle and the development status of attenuating drugs. *Endocrine Reviews*. 2022;43(2):329-65.
9. Lee S-J, Lee Y-S, Zimmers TA, Soleimani A, Matzuk MM, Tsuchida K, et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Molecular endocrinology*. 2010;24(10):1998-2008.
10. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011;2:143-51.
11. Barbé C, Kalista S, Loumaye A, Ritvos O, Lause P, Ferracin B, et al. Role of IGF-I in follistatin-induced skeletal muscle hypertrophy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;309(6):E557-E67.
12. Hiroki E, Abe S, Iwanuma O, Sakiyama K, Yanagisawa N, Shiozaki K, et al. A comparative study of myostatin, follistatin and decorin expression in muscle of different origin. *Anatomical science international*. 2011;86:151-9.
13. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nature reviews rheumatology*. 2015;11(2):86-97.

14. Juhas M, Bursac N. Roles of adherent myogenic cells and dynamic culture in engineered muscle function and maintenance of satellite cells. *Biomaterials*. 2014;35(35):9438-46.
15. Sharp M, Lowery RP, Shields K, Ormes J, McCleary SA, Rauch J, et al. The effects of a myostatin inhibitor on lean body mass, strength, and power in resistance trained males. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014;11(1):1.-
16. Bellamy LM, Joanisse S, Grubb A, Mitchell CJ, McKay BR, Phillips SM, et al. The acute satellite cell response and skeletal muscle hypertrophy following resistance training. *PloS one*. 2014;9(10):e109739.
17. Gundersen K. Muscle memory and a new cellular model for muscle atrophy and hypertrophy. *Journal of Experimental Biology*. 2016;219(2):235-42.
18. Pereira WVC, Vancea DMM, de Andrade Oliveira R, de Freitas YGPC, Lamounier RN, Silva Júnior WS, et al. 2022: Position of Brazilian Diabetes Society on exercise recommendations for people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2023;15(1):1-20.
19. Syeda UA, Battillo D, Visaria A, Malin SK. The importance of exercise for glycemic control in type 2 diabetes. *American Journal of Medicine Open*. 2023;9:100031.
20. Biglari S, Gaeini AA, Kordi MR, Ghardashi Afousi A. The effect of 8 weeks high-intensity interval training on myostatin and follistatin gene expression in gastrocnemius muscle of the rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2018;21(1):1-10.
21. Montalvo RN, Hardee JP, VanderVeen BN, Carson JA. Resistance exercise's ability to reverse cancer-induced anabolic resistance. *Exercise and sport sciences reviews*. 2018;46(4):247.
22. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neufer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *Journal of applied physiology*. 2006;100(1):142-9.
23. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8713.
24. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *Journal of applied physiology*. 2004;96(1):101-6.
25. Bird SP, Tarpenning KM, Marino FE. Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: a review of the acute programme variables. *Sports medicine*. 2005;35:841-51.

26. Esmarck B, Andersen J, Olsen S, Richter EA, Mizuno M, Kjaer M. Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *The Journal of physiology*. 2001;535(1):301-11.
27. González-Badillo JJ, Gorostiaga EM, Arellano R, Izquierdo M. Moderate resistance training volume produces more favorable strength gains than high or low volumes during a short-term training cycle. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2005;19(3):689-97.
28. González-Badillo JJ, Izquierdo M, Gorostiaga EM. Moderate volume of high relative training intensity produces greater strength gains compared with low and high volumes in competitive weightlifters. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2006;20(1):73-81.
29. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2002;34(2):364-80.
30. Carpinelli RN, Otto RM. Strength training: single versus multiple sets. *Sports medicine*. 1998;26:73-84.
31. Galvão DA, Taaffe DR. Single-vs. multiple-set resistance training: recent developments in the controversy. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2004;18(3):660-7.
32. Otto RM, Carpinelli RN. A CRITICAL ANALYSIS OF THE SINGLE VERSUS MULTIPLE SET DEBATE. *Journal of Exercise Physiology Online*. 2006;9.(۱)
33. Azhir S, Alijani E, Mohsenzadeh M. Effect of 8 weeks HIIT exercise on myostatin, follistatin and follistatin gene expression ratios on myostatin in male rats with type 2 diabetes. *Majallah-i pizishki-i Danishgah-i Ulum-i Pizishki va Khadamat-i Bihdashti-i Darmani-i Tabriz*. 2020;42(2):117-25.
34. Holmes A, Coppey, L. J., Davidson, E. P., & Yorek, M. A. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *Journal of diabetes research*. 2015.
35. Mehmandoost R, Safarzade A, Mir-Mohammadrezaei F. The effects of resistance training with two different volumes on some semen parameters and serum levels of sex hormones in male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2019 Sep 23;7(14):19-30.
36. Adigozalpour M, Safarzade A. Effect of resistance training with two different volumes on serum myonectin levels in rats fed with sucrose solution. *Annals of applied sport science*. 2017;5(2):11-9.

37. Jaafari Sardoui S, Nikoei R, Sheibani V. The effect of time series of resistance training on TGF- β 1 expression and muscle hypertrophy in male wistar rats. *J Appl Exerc Physiol*. 2015;11(22):23-32.
38. Magalhães JP, Júdice PB, Ribeiro R, Andrade R, Raposo J, Dores H, et al. Effectiveness of high-intensity interval training combined with resistance training versus continuous moderate-intensity training combined with resistance training in patients with type 2 diabetes: A one-year randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(3):550-9.
39. Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology*. 2008;23(3):160-70.
40. Murach KA, Bagley JR. Skeletal muscle hypertrophy with concurrent exercise training: contrary evidence for an interference effect. *Sports medicine*. 2016;46:1029-39.
41. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2010;24(10):2857-72.
42. Gilson H, Schakman O, Kalista S, Lause P, Tsuchida K, Thissen J-P. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009;297(1):E157-E64.
43. Roth SM, Martel GF, Ferrell RE, Metter EJ, Hurley BF, Rogers MA. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: a brief communication. *Experimental biology and medicine*. 2003;228(6):706-9.
44. Ratamess Jr NA. Effects of heavy resistance exercise volume on post-exercise androgen receptor content in resistance-trained men: University of Connecticut; 2003.
45. Walsh S, Metter EJ, Ferrucci L, Roth SM. Activin-type II receptor B (ACVR2B) and follistatin haplotype associations with muscle mass and strength in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102(6):2142-8.
46. El Shafey N, Guesnon M, Simon F, Deprez E, Cosette J, Stockholm D, et al. Inhibition of the myostatin/Smad signaling pathway by short decorin-derived peptides. *Experimental cell research*. 2016;341(2):187-95.

The effect of resistance training with two different volumes on the expression of myokine genes involved in the regulation of muscle growth in diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin

Razi Hassannattaj^{*1} - Alireza Safarzade² - Khadijeh Nasiri³

1.Ph.D. Candidate in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran 2.

Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran 3.

Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

(Received:2023/11/23;Accepted:2024/02/25)

ABSTRACT

Muscular atrophy is considered one of the most important complications caused by type 2 diabetes. Regarding the role of resistance training in muscle hypertrophy, this study aimed to show the effect of 8 weeks of resistance training at two different volumes on the expression of follistatin and myostatin genes in the Flexor hallucis longus muscle of male rats with type 2 diabetes. In this study, 40 male Wistar rats were randomly divided into four groups (each group consisting of 10 subjects), which are: 1- Non-diabetic control group 2- Diabetic control group 3- Diabetic group with low volume training 4- Diabetic group with high volume training. After inducing diabetes by injecting streptozocin (30 mg per kilogram of body weight) and feeding with high-fat food, the subjects did resistance exercises with two low and high volumes 3 days a week for 8 weeks. The daily training program for the low volume training group included 2 times (sets) and 5 repetitions in each turn and, for high volume, 4 turns and 5 repetitions in each turn. After sampling, the expression of follistatin and myostatin genes was investigated using the RealTime-PCR method. In order to analyze the data, SPSS version 24 software was used to compare the differences between the groups. One-way analysis of variance and LSD post hoc test with a significant level ($p \leq 0.05$) were used. The results of the present study showed that the induction of diabetes led to a significant increase in the expression of myostatin in the diabetic control group compared to the healthy control group ($P=0.010$). However, there was no significant change in the expression of follistatin in the diabetic control group compared to the healthy control group ($P=0.385$). The follistatin gene expression in the two diabetic groups of low and high volume training showed an increase compared to the diabetes control group, and the expression of myostatin gene in the two diabetic groups of low and high volume training showed a significant decrease compared to the diabetes control group. The active skeletal muscle weight also showed a significant increase in the two diabetic groups for low and high volume exercise compared to the diabetic control group ($p < 0.05$). It seems that resistance training in both low and high volumes, for a period of at least 8 weeks, reduces the expression of myostatin, increases follistatin and, as a result, increases muscle weight and improves health in diabetic patients.

Keywords

FHL muscle, Follistatin, Myostatin, Resistance training, Type 2 diabetes

* Corresponding Author: Email: r.hassannattaj03@umail.umz.ac.ir