

Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training on Dopamine D2 Receptor and Tyrosine Hydroxylase Gene Expression in the Hippocampus of Male Diabetic Wistar Rats

Atefeh Jahanbafzard¹ ID, Sayed Mohammad Marandi² ID, Zeinab Rezaei¹ ID, Hojjatollah Alai¹ ID

¹ Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

² Department of Physiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Background and Purpose: Type 1 diabetes is associated with widespread metabolic and neurological disturbances and may impair cognitive function through alterations in dopaminergic pathways, particularly in the hippocampus. Dopamine D2 receptor (DRD2) and tyrosine hydroxylase (TH) are key components of this pathway, and changes in their expression may reflect dysregulation of dopaminergic signaling. Despite existing evidence regarding the beneficial effects of physical activity on neuroplasticity and brain function, the effect of high-intensity interval training (HIIT) on molecular markers of the dopaminergic system under type 1 diabetic conditions has not been fully elucidated. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of eight weeks of HIIT on the gene expression of dopamine D2 receptor and TH in the hippocampus of diabetic male Wistar rats.

Materials and Methods: This was an experimental study. Thirty-two male Wistar rats aged 6–8 weeks were randomly assigned to four groups: healthy control, sham, diabetic control, and diabetic + HIIT. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 50 mg/kg. The HIIT protocol was performed on a treadmill for 8 weeks, 5 sessions per week, at an intensity of 80% VO₂max. Twenty-four hours after the last training session, hippocampal tissue was collected, and the gene expression levels of DRD2 and TH were measured using real-time RT-PCR. Data were analyzed using one-way analysis of variance followed by Tukey's post hoc test at a significance level of $P < 0.05$ using SPSS version 26.

Results: At baseline, no significant difference was observed among the groups in blood glucose levels ($P = 0.076$). After 8 weeks, blood glucose levels in both diabetic groups were significantly higher than those in the healthy groups ($P < 0.001$), and HIIT did not produce a significant reduction compared with the sedentary diabetic group. DRD2 gene expression differed significantly among the groups ($P = 0.014$). This marker showed a significant decrease in the diabetic group compared with the healthy control group ($P = 0.049$), whereas a significant increase was observed in the diabetic + HIIT group compared with the diabetic group ($P = 0.035$). TH gene expression

also differed significantly among the groups ($P < 0.001$). This marker was significantly higher in the diabetic group than in the healthy control group ($P = 0.010$), and it was also higher in the diabetic + HIIT group than in the healthy control group ($P < 0.001$); however, the difference between the two diabetic groups was not significant ($P = 0.17$).

Conclusion: Eight weeks of HIIT attenuated the diabetes-induced reduction in dopamine D2 receptor gene expression in the hippocampus of diabetic male Wistar rats, but did not significantly normalize the increased expression of tyrosine hydroxylase. These findings suggest that HIIT may improve certain aspects of hippocampal dopaminergic dysfunction under diabetic conditions, although its effects were not uniform across all components of this pathway.

Keywords: Diabetes, High-Intensity Interval Training, Dopamine D2 Receptor, Tyrosine Hydroxylase, hippocampus

How to cite this article: Jahanbafzard, A., Marandi, M., Rezaei, Z., Alai, H. Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training on Dopamine D2 Receptor and Tyrosine Hydroxylase Gene Expression in the Hippocampus of Male Diabetic Wistar Rats

J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

<https://10.48308/joeppa.2026.244851.1467>

Received: 00/00/2025

Revised: 00/00/2025

Accepted: 00/00/2025

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن گیرنده D2 دوپامین و آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز در هیپوکامپ رت‌های نر دیابتی ویستار

عاطفه جهان‌باز فرد^۱، سید محمد مرندي^{۱*}، زینب رضایی^۱، حجت اله علایی^۲

^۱ گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۱ با اختلالات متابولیکی و عصبی گسترده همراه است و می‌تواند از طریق تغییر در مسیرهای دوپامینرژیک، به‌ویژه در هیپوکامپ، عملکرد شناختی را تحت تأثیر قرار دهد. گیرنده دوپامین D2 (DRD2) و آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز (TH) از اجزای اصلی این مسیر به شمار می‌روند و تغییرات بیان آن‌ها می‌تواند نشان‌دهنده اختلال در تنظیم دوپامین باشد. با وجود شواهد موجود درباره اثرات سودمند فعالیت بدنی بر نوروپلاستیست و عملکرد مغز، اثر تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر شاخص‌های مولکولی سیستم دوپامینرژیک در شرایط دیابت نوع ۱ به‌طور کامل روشن نشده است. از این‌رو، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن DRD2 دوپامین و آنزیم TH در هیپوکامپ رت‌های نر دیابتی ویستار بود.

مواد و روش‌ها: این پژوهش از نوع تجربی بود. در این مطالعه، ۳۲ سر رت نر ویستار، با سن ۶ تا ۸ هفته به‌صورت تصادفی در چهار گروه کنترل سالم، شم، کنترل دیابتی و دیابتی + HIIT قرار گرفتند. دیابت با تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم القا شد. پروتکل HIIT به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته، روی تردمیل با شدت ۸۰ درصد VO2max اجرا شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، بافت هیپوکامپ استخراج شد و بیان ژن‌های DRD2 و TH با روش Real-time RT-PCR اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ < P با نرم‌افزار (IBM, SPSS version 26) انجام شد.

نتایج: در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر قند خون مشاهده نشد ($P=0/076$). پس از ۸ هفته، قند خون در دو گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از دو گروه سالم بود ($P>0/001$) و HIIT کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

بی‌تحرك ایجاد نکرد. بیان ژن DRD2 بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری داشت ($P=0/014$). این شاخص در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری نشان داد ($P=0/049$). در حالی‌که در گروه دیابتی + HIIT نسبت به گروه دیابتی افزایش معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/035$). همچنین بیان ژن TH بین گروه‌ها متفاوت بود ($P>0/001$). این شاخص در گروه دیابتی نسبت به کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت ($P=0/010$) و در گروه دیابتی + HIIT نیز بالاتر از کنترل سالم بود ($P>0/001$)، اما تفاوت بین دو گروه دیابتی معنی‌دار نشد ($P=0/17$).

نتیجه‌گیری: هشت هفته HIIT کاهش ناشی از دیابت در بیان ژن گیرنده D2 دوپامین را در هیپوکامپ رت‌های نر دیابتی و یستار تعدیل کرد، اما نتوانست افزایش بیان ژن تیروزین هیدروکسیلاز را به‌طور معنی‌دار اصلاح کند. این یافته‌ها نشان دادند که HIIT می‌تواند بخشی از اختلالات دوپامینرژیک هیپوکامپ را در شرایط دیابت بهبود دهد، هرچند اثر آن بر همه اجزای این مسیر یکسان نبود.

واژه‌های کلیدی: دیابت، تمرین تناوبی شدید، گیرنده دوپامین D2، تیروزین هیدروکسیلاز، هیپوکامپ

نحوه استناد به این مقاله: جهان بازفرد ع، مرندي م، رضایی ز، علایی ح. اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن گیرنده D2 دوپامین و آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز در هیپوکامپ رت‌های نر دیابتی و یستار. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛ ۱۹(۲): ۴-۹.

* رایانامه نویسنده مسئول: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

مقدمه

شیوع دیابت در دهه‌های اخیر به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته و این بیماری را به یکی از چالش‌های اصلی سلامت عمومی در جهان تبدیل کرده است؛ به‌طوری‌که تعداد مبتلایان از حدود ۲۰۰ میلیون نفر در سال ۱۹۹۰ به بیش از ۸۰۰ میلیون نفر در سال‌های اخیر رسیده است (۱). دیابت با عوارض متعددی از جمله نابینایی، نارسایی کلیه، بیماری‌های قلبی-عروقی، سکته مغزی و قطع اندام همراه است و بار بالایی از مرگ‌ومیر و ناتوانی ایجاد می‌کند (۱). افزون بر این، دستگاه عصبی مرکزی نیز به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای تحت تأثیر این بیماری قرار می‌گیرد. با توجه به وابستگی بالای مغز به گلوکز، اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت می‌تواند عملکرد نورون‌ها را مختل کرده و از طریق افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب عروقی، زمینه بروز اختلالات شناختی و عصبی را فراهم سازد (۲-۴).

هیپوکامپ^۱ به‌عنوان یکی از ساختارهای کلیدی سیستم لیمبیک، نقش اساسی در فرایندهای یادگیری و حافظه دارد و به تغییرات متابولیکی بسیار حساس است. شواهد حاصل از مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که دیابت نوع ۱ با بروز اختلالات عصبی - شناختی همراه است؛ به‌طوری‌که کاهش نورون‌زایی، افت عملکرد حافظه و تغییرات ساختاری در هیپوکامپ، به‌ویژه

¹ Hippocampus

در شکنج دنداندار، در مدل‌های تجربی دیابت گزارش شده است (۵). در این میان، سیستم دوپامینرژیک یکی از مسیرهای مؤثر در تنظیم عملکرد هیپوکامپ به‌شمار می‌رود. مسیرهای دوپامینرژیک که از نواحی مغز میانی منشأ می‌گیرند، بخشی از ورودی دوپامین را به هیپوکامپ منتقل می‌کنند و از این طریق در تنظیم نورون‌زایی و فرایندهای شناختی نقش دارند (۶). گیرنده دوپامین^۱ (DRD2)، به‌عنوان یکی از گیرنده‌های متصل به پروتئین G، در این فرایند اهمیت ویژه‌ای دارد و فعال‌سازی آن با تنظیم پیام‌رسانی درون‌سلولی، از جمله کاهش تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی، بر فعالیت نورونی اثر می‌گذارد. مطالعات نشان داده‌اند که اختلال در عملکرد DRD2 با کاهش نورون‌زایی هیپوکامپ و نقص در حافظه و یادگیری همراه است؛ از این‌رو، تغییر در این مسیر می‌تواند یکی از مکانیسم‌های دخیل در پیامدهای شناختی دیابت باشد (۷).

تیروزین هیدروکسیلاز (TH) آنزیم محدودکننده سرعت در مسیر سنتز دوپامین است و با تبدیل تیروزین به ال-دوپا، نقش اساسی در تعیین ظرفیت تولید دوپامین در نورون‌های دوپامینرژیک ایفا می‌کند (۸، ۹). بنابراین، تغییر در بیان TH می‌تواند نشان‌دهنده تغییر در توان سنتز دوپامین و در نتیجه تغییر در کارکرد انتقال دوپامینرژیک باشد. از سوی دیگر، گیرنده دوپامین (DRD2) یکی از اجزای کلیدی در تنظیم سیگنالینگ دوپامینی است که از طریق اتصال به پروتئین G و مهار تولید cAMP، بر تحریک‌پذیری نورونی، انتقال سیناپسی و فرایندهای شناختی اثر می‌گذارد (۷). این گیرنده در تنظیم تعادل فعالیت دوپامینی و تعدیل فرایندهایی مانند یادگیری، حافظه و نوروپلاستیسیته اهمیت دارد. در شرایط دیابتی، اختلالات متابولیکی ناشی از کمبود انسولین و بی‌ثباتی قند خون می‌تواند هم ظرفیت سنتز دوپامین و هم پاسخ‌پذیری گیرنده‌ای این سیستم را دستخوش تغییر کند (۳، ۱۰، ۱۱). از این‌رو، بررسی هم‌زمان بیان TH و DRD2 می‌تواند تصویری از دو بُعد مکمل عملکرد سیستم دوپامینرژیک، یعنی «ظرفیت تولید دوپامین» و «تنظیم گیرنده‌ای پاسخ به دوپامین»، فراهم سازد. با توجه به نقش این دو مؤلفه در عملکرد هیپوکامپ و فرایندهای شناختی، ارزیابی اثر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن آن‌ها در مدل دیابت نوع ۱ می‌تواند به تبیین سازوکارهای مولکولی اثر ورزش بر اختلالات عصبی - شناختی مرتبط با دیابت کمک کند.

به‌طور کلی، فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یکی از مداخلات غیردارویی مؤثر در بهبود عملکرد مغز و کاهش پیامدهای عصبی اختلالات متابولیکی شناخته می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند از طریق افزایش جریان خون مغزی، بهبود تعادل اکسیدان - آنتی‌اکسیدان، کاهش التهاب عصبی، افزایش فاکتورهای نوروتروفیک و تعدیل سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی، موجب ارتقای نوروپلاستیسیته و عملکرد شناختی شود (۱۲-۱۴). همچنین شواهدی وجود دارد که ورزش منظم با تنظیم سیستم‌های مونوآمینرژیک، از جمله مسیر دوپامینرژیک، در بهبود فرایندهای یادگیری، حافظه و خلق‌وخو نقش دارد (۱۲، ۱۳). بنابراین، ورزش می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد حمایتی مؤثر برای تعدیل برخی اختلالات عصبی ناشی از دیابت مطرح باشد.

انواع مختلف ورزش (هوازی، استقامتی یا ترکیبی) اثرات مثبت گسترده‌ای بر سلامت و عملکرد مغز دارند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند ورزش منظم می‌تواند حافظه، یادگیری و خلق‌وخو را بهبود دهد؛ ورزش با تنظیم میانجی‌های عصبی‌آمانند دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین در این بهبود نقش دارد (۱۱). افزون بر این، فعالیت بدنی منظم سطح فاکتورهای رشد عصبی از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۲ (BDNF) را در مغز افزایش می‌دهد و موجب نورون‌زایی^۴ و سازگاری

¹ Dopamine Receptor D2

² Neurotransmitter Modulation

³ Brain-Derived Neurotrophic Factor

⁴ Neuroplasticity

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

عصبی بیشتر می‌شود (۱۱-۱۳). بررسی‌های سیستماتیک نیز نشان داده‌اند ورزش شدید هوازی اثرات مثبتی روی مسیرهای دوپامینی مغز دارد که در گروه‌های سنی و جنسی مختلف قابل مشاهده است (۱۴). به‌طور خلاصه، فعالیت بدنی منظم توانایی نوروژایی مغز را افزایش داده و از طریق تنظیم جریان میانجی‌های عصبی^۱ سلامت شناختی و روانی را ارتقا می‌دهد (۱۱، ۱۲).

در میان الگوهای مختلف تمرینی، تمرین تناوبی شدید (HIIT) در سال‌های اخیر به دلیل کارایی بالا و توان بیشتر در ایجاد سازگاری‌های متابولیکی و عصبی مورد توجه قرار گرفته است. گزارش شده است که HIIT در مقایسه با برخی الگوهای تمرینی پیوسته با شدت متوسط، می‌تواند اثرات مطلوب‌تری بر تنظیم گلوکز، حساسیت به انسولین و برخی شاخص‌های التهابی و اکسیداتیو داشته باشد (۱۵، ۱۶). افزون بر این، برخی مطالعات نشان داده‌اند که HIIT ممکن است از طریق تحریک بیشتر مسیرهای نوروتروفیک و نوروترنسمیتری، بر سازوکارهای عصبی مرتبط با حافظه و عملکرد شناختی نیز اثرگذار باشد. برای مثال، افزایش سطح BDNF و VEGF-A پس از HIIT می‌تواند نوروژایی و بازیابی عصبی را تقویت کند و برخی گزارش‌ها نیز از تأثیر این نوع تمرین بر تنظیم سیستم دوپامینرژیک حکایت دارند (۱۵-۱۷). با این حال، شواهد مربوط به اثر این نوع تمرین بر اجزای سیستم دوپامینرژیک، به‌ویژه DRD2 و TH در هیپوکامپ رت‌های دیابتی، هنوز محدود و گاه متناقض است.

مکانیسم‌های دقیق تعامل HIIT با سیستم دوپامینی مغز همچنان مورد مطالعه است و نتایج متناقضی گزارش شده‌است. در یک مطالعه حیوانی ۶ هفته‌ای، HIIT موجب افزایش تراکم DRD2 در ناحیه هسته اکومبسن شد که نشان‌دهنده افزایش بیان DRD2 بود (۱۶). با این حال، برخی پژوهش‌ها خلاف این یافته را گزارش کرده‌اند؛ برای مثال در موش‌های با آسیب تروماتیک مغزی^۲ ورزش هوازی باعث افزایش دوپامین همراه با کاهش بیان گیرنده D2 شده بود (۱۸). همچنین در مطالعات دیگر مشخص شد ورزش منظم حتی بدون شدت بسیار بالا می‌تواند بیان DRD2 را تغییر دهد؛ مثلاً در موش‌های چاق مقاوم به انسولین، اجرای روزانه تمرین هوازی ضمن بهبود حساسیت انسولین، هر دو TH و DRD2 را در مسیرهای دوپامینی مغز افزایش داد (۱۹). این تفاوت نتایج احتمالاً به شرایط آزمایش (مدل حیوانی، شدت و زمان تمرین) مربوط است و نشان می‌دهد ارتباط HIIT با بیان ژن DRD2 پیچیده است (۱۸، ۱۹).

تأثیر HIIT بر بیان آنزیم TH نیز نتایج متفاوتی داشته است. در مطالعه مذکور بر روی HIIT در موش‌ها، هیچ افزایش معنی‌دار در سطح TH مشاهده نشد (۱۶). اما شواهدی وجود دارد که ورزش هوازی می‌تواند TH را بالا ببرد؛ برای مثال در موش‌های مبتلا به آسیب مغزی، تمرین تردمیل منجر به بهبود حافظه و افزایش نوروژن‌های TH در مغز شد (۱۸). همچنین در مدل‌های مقاوم به انسولین ناشی از رژیم غذایی پرچرب، ورزش روزانه هوازی به‌طور همزمان سطح TH را در مسیر مرکزی دوپامین افزایش داد (۱۹). این تناقض‌ها احتمالاً ناشی از تفاوت در شدت و مدت تمرین و شرایط زمینه‌ای است و نشان می‌دهد برای درک کامل تأثیر HIIT بر TH به مطالعات بیشتر نیاز است (۱۶، ۱۸، ۱۹).

اگرچه اثرات سودمند ورزش بر نوروپلاستیسته و برخی شاخص‌های عصبی - متابولیکی گزارش شده است، درباره اثر اختصاصی HIIT بر سیستم دوپامینرژیک هیپوکامپ در دیابت نوع ۱ هنوز شواهد کافی وجود ندارد. مطالعات پیشین عمدتاً یا بر مدل‌های غیردیابتی و مقاوم به انسولین متمرکز بوده‌اند، یا HIIT را همراه با مداخلات دیگر بررسی کرده‌اند؛ از این‌رو،

¹ Neurotransmitter

² Traumatic Brain Injury

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

سهم مستقل این نوع تمرین در تغییر بیان ژن‌های DRD2 و TH در هیپوکامپ مدل دیابت نوع ۱ همچنان نامشخص است (۲۰، ۱۹). از آنجا که TH شاخصی از ظرفیت سنتز دوپامین و DRD2 نمایانگر بخشی از تنظیم گیرنده‌ای سیگنالینگ دوپامینی است، بررسی هم‌زمان این دو متغیر می‌تواند به درک بهتر سازوکارهای مولکولی اثر HIIT بر اختلالات عصبی - شناختی مرتبط با دیابت کمک کند. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های TH و DRD2 در هیپوکامپ رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام شد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این مطالعه از ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار (شش تا هشت هفته‌ای، با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم) استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شدند و در شرایط کنترل‌شده دما (22 ± 2 درجه سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی 5 ± 55 درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. تغذیه با غذای استاندارد و آب به‌صورت آزاد انجام گرفت.

پس از یک هفته دوره‌ی سازگاری ورزشی، حیوانات به‌صورت تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی تقسیم شدند:

۱. **گروه کنترل سالم:** (C) رت‌های سالم و بدون دیابت، بدون تمرین.
۲. **گروه شم (S):** رت‌هایی که بافر سیترات، بدون استرپتوزوتوسین، دریافت کردند.
۳. **گروه کنترل دیابتی:** (D) رت‌های دیابتی بدون تمرین (تزریق STZ)
۴. **گروه دیابتی تمرینی:** (DH) رت‌های دیابتی که تحت تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) قرار گرفتند.

گروه شم برای کنترل اثرات احتمالی ناشی از تزریق و استرس حاصل از دریافت محلول بافر، بدون استرپتوزوتوسین (STZ)، در نظر گرفته شد تا تأثیر خالص القای دیابت بررسی شود.

کلیه مراحل انجام آزمایش‌ها مطابق دستورالعمل‌های موسسه ملی سلامت آمریکا (NIH, 2011) در خصوص مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت و پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش با کد اخلاق R.U.I.REC.1403.036 مورد تأیید قرار گرفت.

در ابتدای مطالعه در هر گروه ۸ رت قرار داده شد؛ با این حال، به‌دلیل معیارهای خروج از مطالعه مانند عدم حفظ وضعیت دیابتی بر اساس قند خون ناشتا، بروز عوارض شدید حین پیگیری یا مشکلات مربوط به کیفیت نمونه‌های بافتی و استخراج ریبونوکلئیک اسید (RNA)، تعدادی از حیوانات در طول پژوهش حذف شدند و در نهایت داده‌های ۵ رت در هر گروه ($n=5$) برای تحلیل آماری قند خون و بیان ژن‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

¹ Ribonucleic Acid

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

روش اجرای پژوهش: برای القای دیابت از مدل شیمیایی استفاده شد. حیوانات پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، دوز ۵۰ mg/kg از STZ محلول در بافر سیترات (pH=4.5) به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. گروه شم نیز به همان روش، حجم معادل بافر سیترات بدون STZ دریافت نمودند. پس از ۷۲ ساعت، سطح گلوکز خون ناشتا از نمونه خون ورید دمی با استفاده از دستگاه گلوکومتر دیجیتال Zyklusmed TD اندازه‌گیری شد و حیواناتی که دارای قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بودند به عنوان به عنوان رت دیابتی در نظر گرفته شدند و در مطالعه باقی ماندند. قند خون حیوانات هر هفته برای اطمینان از تداوم وضعیت دیابت اندازه‌گیری شد.

پیش از شروع تمرینات اصلی، همه رت‌ها طی ۵ روز آشنایی با تردمیل (۱۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه) سازگار شدند.

گروه تمرین، پروتکل HIIT را به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته روی تردمیل اجرا کرد. ساختار هر جلسه در هفته اول شامل ۳ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، دو وهله دویدن با سرعت‌های ۱۲ و ۱۵ متر در دقیقه، و ۳ دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود. در هفته دوم، تعداد وهله‌های دویدن افزایش یافت و جلسه تمرینی شامل ۳ دقیقه گرم کردن، ۵ وهله دویدن با سرعت‌های متغیر ۱۲ تا ۲۰ متر بر دقیقه، و ۳ دقیقه سرد کردن بود. از هفته سوم تا هشتم نیز هر جلسه شامل ۳ دقیقه گرم کردن، ۸ وهله دویدن با سرعت‌های متغیر ۸ تا ۲۰ متر بر دقیقه، و ۳ دقیقه سرد کردن بود. مدت کل هر جلسه به ترتیب در هفته اول، هفته دوم، و هفته‌های سوم تا هشتم برابر با ۲۸، ۱۶، و ۴۰ دقیقه بود. (جدول ۱):

شدت تمرینات به گونه‌ای تنظیم شد که به تدریج افزایش یافته و در هفته‌های پایانی به ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت دویدن برسد؛ این شدت بر اساس پروتکل پیشنهادی بدفورد و همکاران، معادل با ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) حیوانات در نظر گرفته شد (۲۱).

گروه‌های کنترل و شم نیز به منظور کنترل استرس محیطی و فاکتورهای غیرورزشی، به مدت مشابه روی تردمیل خاموش قرار داده شدند (۲۲).

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

جدول ۱. پروتکل تمرینی اجرا شده

هفته	بخش تمرین	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)
هفته اول	گرم کردن	۳-۰	۱۰
	دویدن	۶-۳	۱۲
	دویدن	۱۳-۶	۱۵
هفته دوم	سرد کردن	۱۶-۱۳	۱۰
	گرم کردن	۳-۰	۱۰
	دویدن	۶-۳	۱۲
هفته سوم تا هشتم	دویدن	۱۳-۶	۱۵
	دویدن	۱۵-۱۳	۸
	دویدن	۱۸-۱۵	۱۵
	دویدن	۲۵-۱۸	۲۰
	سرد کردن	۲۸-۲۵	۱۰
	گرم کردن	۳-۰	۱۰
	دویدن	۶-۳	۱۲
	دویدن	۱۳-۶	۱۵
	دویدن	۱۵-۱۳	۸
	دویدن	۱۸-۱۵	۱۵
	دویدن	۲۵-۱۸	۲۰
	دویدن	۲۷-۲۵	۸
	دویدن	۳۰-۲۷	۱۵
	دویدن	۳۷-۳۰	۲۰
	سرد کردن	۴۰-۳۷	۱۰

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

روش‌های آزمایشگاهی:

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، حیوانات با ایزوفلوران بی‌هوش شدند. بی‌هوشی حیوانات با استفاده از ایزوفلوران استنشاقی (Isoflurane I.P., ISIRANE™ 250, Abbott) القا شد. پس از بی‌هوشی کامل و جداسازی سر، مغز به سرعت خارج شد و بافت هیپوکامپ در محیط یخ جداسازی گردید. نمونه‌ها بلافاصله در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمون‌های مولکولی نگهداری شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA: استخراج RNA از بافت هیپوکامپ با استفاده از کیت تجاری (آرون‌ژن پارس، ایران) مطابق دستورالعمل کارخانه انجام شد. برای بررسی کیفیت RNA از الکتروفورز ژل آگارز استفاده گردید. سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز (Addbio, South Korea) و بر اساس مقادیر استاندارد انجام شد.

در این پژوهش برای انجام Real-time RT-PCR از دستگاه ABI و ترکیب تشخیصی SYBR Green محصول شرکت تجاری AddBio استفاده شد. واکنش‌ها در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر شامل ۱۰ میکرولیتر SYBR Green، ۱ میکرولیتر از هر پرایمر فوروارد و ریورس (۱۰ میکرومولار)، ۱ میکرولیتر cDNA و ۷ میکرولیتر آب بدون نوکلئاز انجام شد.

شرایط چرخه حرارتی به صورت زیر بود:

- دناتوراسیون اولیه: ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه
- ۴۰ چرخه شامل: ۹۵ درجه برای ۱۰ ثانیه، ۵۵ درجه برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه برای ۳۰ ثانیه

ژن β -actin به عنوان ژن مرجع استفاده شد. میزان بیان نسبی با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه گردید (۲۳). توالی پرایمرها در جدول (۲) آورده شده است.

جدول ۲. توالی پرایمرها در ژن‌های مورد بررسی

ژن	پرایمر (5'-3') Forward	پرایمر (5'-3') Reverse
DRD2	5'-CAACTACTATGCCATGCTGC-3'	5' TGGTGGTGGTCTGCAAAGCC 3'
TH	5'-GACCTGGCTGCCCTCCTCAG-3'	5' CAAACTTGGTGACCAGGTGG 3'
β -actin	5 GGACTCCTATGTGGGTGACG-3	5 AGGTGTGGTGCCAGATCTTC-3

تحلیل آماری: تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ (IBM, Armonk, NY, USA) انجام شد. برای مقایسه میانگین چهار گروه کنترل سالم، شم، دیابتی کنترل و دیابتی + HIIT از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) استفاده شد و در صورت معنی‌دار شدن اثر گروه، آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های دوبه‌دو به کار گرفته شد. برای هر

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

یک از متغیرها، تحلیل آماری بر اساس داده‌های ۵ حیوان در هر گروه ($n=5$) انجام گرفت. سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

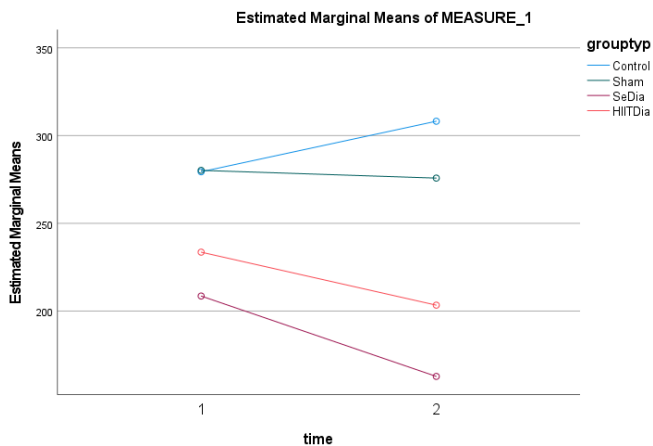
تغییرات وزن بدن

میانگین وزن بدن در گروه کنترل از هفته دوم تا هشتم افزایش یافت، در حالی که در گروه شم تغییر اندکی مشاهده شد. در مقابل، هر دو گروه دیابتی کاهش وزن نشان دادند و بیشترین افت وزن مربوط به گروه دیابتی بود. اگرچه در گروه دیابتی + HIIT نیز وزن کاهش یافت، میانگین وزن نهایی این گروه از گروه دیابتی بالاتر بود. تغییرات وزن بدن در جدول (۳) و نمودار (۱) ارائه شده است.

جدول ۳. تغییرات وزن بدن (گرم) در هفته دوم و پس از ۸ هفته مداخله

تعداد	انحراف معیار	میانگین	گروه‌ها	
5	7/403	279/40	کنترل	وزن هفته دوم
	22/819	280/20	شم	
	42/253	208/60	کنترل دیابتی	
	31/134	233/60	دیابت+ HIIT	
	41/111	250/45	کلی	
5	13/442	308/20	کنترل	وزن هفته هشتم
	21/218	275/80	شم	
	36/114	162/80	کنترل دیابتی	
	61/027	203/40	دیابت+ HIIT	
	68/318	237/55	کلی	

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی



شکل ۱. تغییرات وزن بدن (گرم) هفته ۲ (پس از القای دیابت) و پس از ۸ هفته مداخله میانگین $\pm$ انحراف معیار، $n=5$ در هر گروه.

تغییرات قند خون

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری از نظر قند خون (mg/dL) بین گروه‌های کنترل، شام، دیابت و دیابت با تمرین وجود نداشت ($F(3,16)=2/763$, $P=0/076$).

پس از ۸ هفته مداخله، افزایش معنی‌دار گروه بر سطح قند خون مشاهده شد.

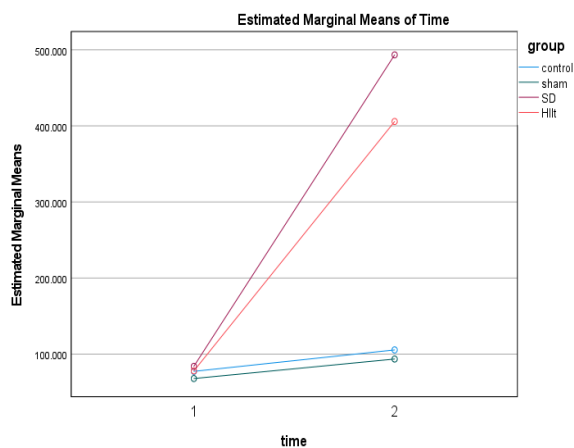
نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که قند خون گروه کنترل دیابتی و گروه دیابت با HIIT به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های کنترل و شام بود ($P<0/001$).

این نتایج نشان می‌دهد که HIIT در شرایط این مطالعه منجر به کاهش معنی‌دار قند خون نسبت به گروه کنترل دیابتی نشده است و هر دو گروه دیابتی نسبت به گروه‌های سالم دارای هایپرگلیسمی مشخص بودند. نتایج حاصل در جدول (۴) نمایش داده شده است.

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

جدول ۴. سطح گلوکز خون (میلی گرم بر دسی‌لیتر) در ابتدای مطالعه و پس از ۸ هفته مداخله

تعداد	انحراف معیار	میانگین	گروه‌ها	
۵	۲/۴۱	۷۷/۴۰	کنترل	قند خون اولیه
	۶/۰۴	۶۸/۰۰	شم	
	۱۰/۷۷	۸۴/۰۰	کنترل دیابتی	
	۱۲/۵۷	۷۸/۰۰	HIIT + دیابتی	
۵	۱۳/۱۸	۱۰۵/۶۰	کنترل	قند خون هفته هشتم
	۱۱/۰۱	۹۳/۶۰	شم	
	۷۷/۷۵	۴۹۳/۴۰	کنترل دیابتی	
	۸۶/۰۵	۴۰۵/۸۰	HIIT + دیابتی	



شکل ۲. سطح گلوکز خون (میلی گرم بر دسی‌لیتر) در ابتدای مطالعه و پس از ۸ هفته مداخله

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

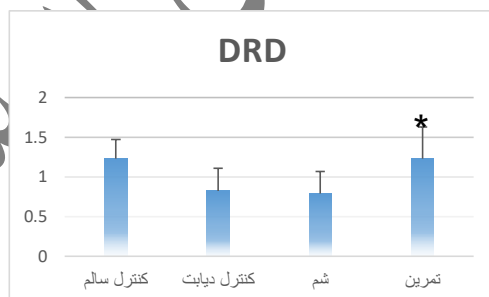
نتایج بیان نسبی ژن گیرنده دوپامین D2

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌ها از نظر بیان ژن گیرنده دوپامین D2 تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=5.40, P=0/014$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان گیرنده D2 در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/049$). در مقابل، بیان گیرنده D2 در گروه دیابت با HIIT نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌دار نشان داد ($P=0/035$).

تفاوت بین گروه کنترل سالم و گروه شم معنی‌دار نبود ($P=0/36$)، اما تفاوت بین گروه شم و گروه دیابتی + HIIT معنی‌دار گزارش شد ($P=0/02$). این نتایج نشان می‌دهد که HIIT موجب تعدیل معنی‌دار بیان ژن گیرنده D2 در رت‌های دیابتی شده است. تغییرات بیان ژن گیرنده D2 در بین گروه‌ها در نمودار (۳) و جدول (۵) نمایش داده شده است.

جدول ۵. بیان نسبی ژن DRD2 در گروه‌های آزمایشی

گروه‌ها	میانگین	انحراف معیار	تعداد
کنترل	1/26	0/24	5
شم	0/79	0/28	5
کنترل دیابتی	0/82	0/28	5
دیابت + HIIT	1/23	0/4	5



شکل ۳. بیان نسبی ژن (DRD2) در گروه‌های آزمایشی

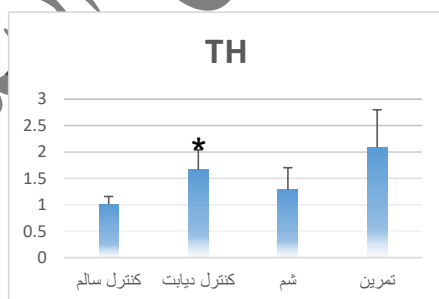
اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

بیان ژن تیروزین هیدروکسیلاز (TH)

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌ها از نظر بیان ژن TH تفاوت معنی‌داری وجود دارد .
 (F(3,16)=30/10, P<0/001)آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن TH در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم بود. (P=0/010) همچنین بیان TH در گروه دیابتی + HIIT نسبت به گروه کنترل سالم افزایش بیشتری نشان داد (P<0/001) ، هرچند اختلاف بین گروه کنترل دیابتی و دیابتی + HIIT از نظر آماری معنی‌دار نبود. (R=0/17) علاوه بر این، بیان TH در گروه شم نیز نسبت به گروه کنترل سالم تمایل به افزایش داشت و تفاوت بین گروه شم و گروه دیابتی + HIIT معنی‌دار بود (P=0/02) ، در حالی که اختلاف بین گروه کنترل سالم و شم معنی‌دار نشد. (P=0/54) این نتایج نشان می‌دهد که دیابت موجب افزایش بیان ژن TH در هیپوکامپ می‌شود و HIIT در شرایط حاضر توانست این افزایش را به سطح کنترل سالم بازگرداند، بلکه حتی افزایش بیشتری (هرچند غیرمعنی‌دار) ایجاد کرد.

جدول ۴ بیان نسبی ژن TH در گروه‌های آزمایشی

تعداد	انحراف معیار	میانگین	گروه‌ها
5	0/15	1/01	کنترل
5	0/41	1/29	شم
5	0/38	1/66	کنترل دیابتی
5	0/71	2/09	دیابت + HIIT



شکل ۴. بیان نسبی ژن TH در گروه‌های آزمایشی

بحث و نتیجه‌گیری

تغییرات وزن و قند خون

در ابتدای بحث، یافته‌های مربوط به وزن بدن و قند خون نشان دادند که القای دیابت با STZ سبب بروز تغییرات متابولیکی آشکار در حیوانات شد. کاهش وزن در گروه دیابتی را می‌توان ناشی از کمبود انسولین، اختلال در ورود گلوکز به سلول‌ها و افزایش تجزیه چربی‌ها و پروتئین‌ها برای تأمین انرژی دانست؛ وضعیتی که در دیابت نوع ۱ به‌عنوان یک حالت کاتابولیک شناخته می‌شود (۲۴، ۲۵). همچنین افزایش شدید قند خون در گروه‌های دیابتی بیانگر موفقیت در القای دیابت بود، زیرا STZ با تخریب انتخابی سلول‌های بتای پانکراس موجب کمبود انسولین و بروز هایپرگلیسمی می‌شود (۲۶، ۲۷). گرچه در گروه دیابتی HIIT + افزایش قند خون همچنان مشاهده شد، اما تبیین این یافته نیازمند توجه به ماهیت مدل دیابت نوع ۱ است. هرچند فعالیت ورزشی می‌تواند برداشت گلوکز توسط عضله را افزایش دهد و در تنظیم هموستاز گلوکز مؤثر باشد (۲۸)، اما در شرایط کمبود شدید انسولین، این سازوکار لزوماً برای کاهش معنی‌دار قند خون کافی نیست (۳۰، ۳۱). افزون بر این، شدت بالای HIIT ممکن است با افزایش ترشح هورمون‌هایی مانند کاتکول‌آمین‌ها، گلوکاگون و کورتیزول همراه باشد که از طریق تحریک تولید گلوکز کبدی می‌توانند اثر کاهنده ورزش بر قند خون را محدود کنند (۳۱، ۳۲). بنابراین، به نظر می‌رسد در مدل دیابت نوع ۱ القاشده با STZ، تمرین تناوبی شدید به‌تنهایی برای کنترل کامل هایپرگلیسمی کافی نباشد، هرچند ممکن است برخی سازوکارهای سودمند را در سطح بافتی و مولکولی ایجاد کند (۲۹، ۳۲).

گیرنده دوپامین D2

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان گیرنده دوپامین D2 در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافت، در حالی که هشت هفته تمرین تناوبی به‌شدت بالا موجب افزایش معنی‌دار بیان این گیرنده در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که دیابت با اختلال در تنظیم سیستم دوپامینرژیک همراه است و HIIT می‌تواند تا حدی این اختلال را تعدیل کند.

گیرنده‌های دوپامین D2 نقش مهمی در تنظیم انتقال عصبی، تعدیل تحریک‌پذیری نورونی و حفظ هموستاز عملکردی شبکه‌های عصبی دارند؛ بنابراین، کاهش بیان این گیرنده در شرایط دیابت می‌تواند نشانه‌ای از آسیب‌پذیری سیستم دوپامینرژیک در برابر اختلالات متابولیکی ناشی از هایپرگلیسمی باشد. از سوی دیگر، افزایش بیان DRD2 پس از تمرین نشان می‌دهد که HIIT احتمالاً از طریق سازوکارهای متابولیکی و نوروحفاظتی در بازتنظیم این مسیر نقش دارد.

در مورد تغییرات گیرنده دوپامین D2 در نمونه‌های دیابتی و اثر تمرینات ورزشی بر آن، مطالعات مستقیم محدود است. با این حال، تووال و همکاران با بررسی تنظیم دوپامینرژیک عملکرد دویدن اجباری در موش‌های صحرایی نشان دادند که پاسخ حرکتی به بارهای افزایشی دویدن اجباری وابسته به دوپامین بوده و از نظر مکانیکی با فعال شدن گیرنده‌های D1 مخطط و گیرنده‌های D2 خارج‌مخطط مرتبط است (۳۳). این یافته از نقش عملکردی گیرنده‌های D2 در سازوکارهای عصبی ناشی از فعالیت بدنی حمایت می‌کند. همچنین، کو و همکاران نشان دادند که ورزش روی ترمیم در موش‌های مبتلا به آسیب مغزی با بهبود حافظه همراه است و این اثر با تنظیم سیستم دوپامینرژیک و کاهش گیرنده دوپامین D2 همراه بود (۱۸).

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

هرچند جهت تغییرات گزارش شده در مطالعه آنان با یافته حاضر کاملاً یکسان نیست، این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در مدل بیماری، ناحیه مغزی مورد بررسی، نوع تمرین، شدت فعالیت و شرایط فیزیولوژیک نمونه‌ها باشد. بنابراین، در مجموع به نظر می‌رسد فعالیت بدنی قادر است سیستم دوپامینرژیک را تعدیل کند، اما جهت و دامنه این تغییرات به شرایط مطالعه وابسته است.

در تبیین مکانیسم‌های احتمالی، به نظر می‌رسد کاهش DRD2 در دیابت و افزایش نسبی آن پس از تمرین تحت تأثیر چند مسیر قرار داشته باشد. نخست، کاهش انسولین در گردش و هیپرگلیسمی مزمن ممکن است از طریق اختلال در تنظیم نوروترانسمیترها، آسیب به نورون‌های دوپامینرژیک و برهم خوردن تعادل متابولیکی نورون‌ها، موجب کاهش بیان گیرنده‌های D2 شود. همچنین، شواهد نشان می‌دهد که گیرنده‌های دوپامین D2 توانایی تأثیرگذاری بر متابولیسم گلوکز و مسیرهای درگیر در هموستاز انرژی را دارند و اختلال در این مسیرها ممکن است در تنظیم گلوکز نقش داشته باشد (۱۰). دوم، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی ناشی از هیپرگلیسمی می‌توانند به کاهش بیان یا اختلال عملکرد DRD2 منجر شوند؛ در مقابل، فعال‌سازی گیرنده‌های D2 می‌تواند با مهار مسیرهای التهابی و اکسیداتیو، نقش محافظتی در بافت عصبی ایفا کند (۱۰، ۳۴).

علاوه بر این، گیرنده‌های D2 از طریق مسیرهای وابسته به پروتئین G، مهار آدنیل سیکلاز، کاهش cAMP و تنظیم کانال‌های یونی، در کنترل آزادسازی نوروترانسمیترها و پایداری فعالیت سیناپسی نقش دارند (۳۴). بنابراین، کاهش بیان این گیرنده در دیابت می‌تواند پیامدهای مهمی برای عملکرد عصبی و شناختی داشته باشد. در مقابل، HIIT احتمالاً با بهبود حساسیت انسولینی، کاهش التهاب عصبی، تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی و بهبود نوروپلاستیسته، شرایط مناسب‌تری برای بازتنظیم بیان DRD2 فراهم می‌کند.

با وجود این، یافته‌های مطالعه حاضر باید با احتیاط تفسیر شوند. از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به حجم نمونه محدود، اندازه‌گیری صرف بیان ژن بدون ارزیابی سطح پروتئین یا عملکرد گیرنده، بررسی تنها یک ناحیه مغزی و استفاده انحصاری از حیوانات نر اشاره کرد. همچنین، در این مطالعه شاخص‌هایی مانند سطح بافتی دوپامین، مارکرهای التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دستی اندازه‌گیری نشد؛ بنابراین، تبیین دقیق سازوکارهای زیربنایی نیازمند مطالعات بیشتر است.

در مجموع، نتایج این پژوهش نشان داد که دیابت با کاهش معنی‌دار بیان گیرنده دوپامین D2 در هیپوکامپ همراه است و هشت هفته HIIT می‌تواند این کاهش را تا حدی جبران کند. بر این اساس، به نظر می‌رسد HIIT ظرفیت تعدیل بخشی از اختلالات دوپامینرژیک ناشی از دیابت را داشته باشد، هرچند برای روشن شدن دقیق مکانیسم‌های مؤثر، انجام مطالعات تکمیلی با ارزیابی همزمان شاخص‌های ژنی، پروتئینی و عملکردی ضروری است.

آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز

نتایج ما نشان داد که TH در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با کنترل سالم افزایش معنی‌دار داشت. اما در گروه تمرین در مقایسه با کنترل دیابتی تغییر معنی‌دار نداشت. به عبارت دیگر، با وجود مداخله تمرینی، تفاوت معنی‌داری در بیان ژن TH میان گروه دیابتی تمرین‌کرده و گروه دیابتی کنترل مشاهده نشد.

یافته‌های ما نشان داد که میزان TH در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی‌دار داشت. این افزایش می‌تواند بیانگر یک پاسخ جبرانی سیستم عصبی مرکزی و محیطی به اختلالات عملکردی ناشی از دیابت نوع ۱ باشد (۳۵). دیابت نوع ۱ که با تخریب خودایمنی سلول‌های β پانکراس و کاهش شدید سطح انسولین همراه است، موجب اختلالاتی در هموستاز گلوکز، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و فعال‌سازی سیستم سمپاتیک می‌شود. در چنین شرایطی، سیستم عصبی برای مقابله با این تغییرات، تولید کاتکول‌آمین‌ها، خصوصاً دوپامین و نوراپی‌نفرین، را افزایش می‌دهد که اولین گام در این مسیر، افزایش بیان TH است (۱۷، ۳۵).

افزایش بیان TH در مدل‌های حیوانی دیابتی قبلاً نیز گزارش شده و نشان‌دهنده این است که نورون‌های دوپامینرژیک با نوراپی‌نفرین در مواجهه با تغییرات متابولیکی و نوروپاتولوژیک دیابت، وارد فاز جبرانی برای حفظ فعالیت نورونی و متابولیک می‌شوند. به عبارت دیگر، اختلال در عملکرد گیرنده‌های دوپامینی، تغییر در سطح انتقال‌دهنده‌ها و کاهش در بازجذب نوروترنسمیترها ممکن است سیستم عصبی را وادار به افزایش سنتز دوپامین از طریق افزایش TH کند (۸، ۳۶).

با این حال، علی‌رغم اینکه تمرین ورزشی یکی از مهم‌ترین مداخلات غیردارویی در مدیریت دیابت محسوب می‌شود، نتایج ما نشان داد که تمرین در گروه مبتلا به دیابت تأثیر معنی‌دار بر کاهش سطح TH نداشت. این نتیجه می‌تواند به چند دلیل رخ دهد: شدت، مدت و نوع تمرین ممکن است برای تأثیر بر مسیرهای نورونی مرتبط با سنتز کاتکول‌آمین‌ها کافی نبوده باشد؛ آسیب‌های عصبی مزمن ناشی از دیابت نوع ۱ می‌تواند به حدی پیشرفته باشد که تنظیمات ناشی از تمرین نتواند به بازگرداندن تعادل در بیان TH منجر شود؛ و تمرین ممکن است اثرات خود را از طریق مسیرهایی غیر از کاهش TH اعمال کند، مانند بهبود حساسیت انسولینی، کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل پاسخ‌های التهابی (۱۰، ۳۶).

علاوه بر این، تفاوت معنادار بین گروه تمرین و گروه‌های دیگر بیانگر آن است که پاسخ TH به تمرین در بافت‌های عصبی آسیب‌دیده در اثر دیابت ممکن است متفاوت از پاسخ در افراد سالم یا بدون دیابت باشد. این تفاوت نشان‌دهنده لزوم مطالعه عمیق‌تر در مورد زمان‌بندی تمرین، شدت مطلوب و نوع تمرین مؤثر در تعدیل مسیرهای دوپامینی در مدل‌های دیابت نوع ۱ است. کاهش دوپامین در هیپرگلیسمی نسبتاً شناخته شده است؛ تیروزین هیدروکسیلاز، آنزیم کلیدی برای سنتز دوپامین، نقش مهمی در این مسیر دارد و تغییرات آن می‌تواند در افت عملکرد عصبی ناشی از دیابت دخیل باشد (۱۷، ۳۷). همچنین سیستم دوپامینرژیک در مقایسه با برخی دیگر از سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی، هدف امیدوارکننده‌تری برای مداخلات درمانی آینده ارائه می‌کند (۳۷). TH آنزیم محدودکننده سرعت در تولید دوپامین است که تیروزین رژیم غذایی را به L-dopa تبدیل می‌کند و سپس این ترکیب توسط آنزیم آروماتیک ال-آمینواسید دکربوکسیلاز (AADC) به دوپامین تبدیل می‌شود؛ پس از سنتز، VMAT2 دوپامین را از فضای سیتوپلاسمی به وزیکول‌های سیناپسی در پایانه‌های پیش‌سیناپسی منتقل می‌کند (۱۷).

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی افرادی که در فرایند اجرا و پیشبرد این پژوهش همکاری مؤثر داشته‌اند، صمیمانه قدردانی می‌کنند.

حمایت مالی

¹ Aromatic L-amino acid decarboxylase

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

این پژوهش مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در رشته علوم ورزشی، گرایش فیزیولوژی ورزشی است و بدون برخورداری از هرگونه حمایت مالی از سوی مؤسسات، سازمان‌ها یا نهادهای دولتی و غیردولتی انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در مفهوم‌پردازی و طراحی پژوهش، اجرای مطالعه، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین تهیه و بازنگری نهایی مقاله مشارکت داشته‌اند و نسخه نهایی را تأیید کرده‌اند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در ارتباط با این مقاله وجود ندارد.

منابع

1. Zhou B, Rayner AW, Gregg EW, Sheffer KE, Carrillo-Larco RM, Bennett JE, et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *The Lancet*. 2024;404(10467):2077-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1)
2. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*. 2013;36(10):587-97. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
3. Dienel GA. Brain glucose metabolism: integration of energetics with function. *Physiological reviews*. 2019;99(1):949-1045. <https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2017>
4. Luna R, Manjunatha RT, Bollu B, Jhaveri S, Avanthika C, Reddy N, et al. A comprehensive review of neuronal changes in diabetics. *Cureus*. 2021;13(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.19142>
5. Alvarez EO, Beauquis J, Revsin Y, Banzan AM, Roig P, De Nicola AF, et al. Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behavioural brain research*. 2009;198(1):224-30. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.001>
6. Tsetsenis T, Broussard JI, Dani JA. Dopaminergic regulation of hippocampal plasticity, learning, and memory. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2023;16:1092420. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1092420>
7. Espadas Villanueva I, Ortiz Ó, García-Sanz P, Sanz-Magro A, Alberquilla S, Solis O, et al. Dopamine DRD2 is Required for Hippocampal-dependent Memory and Plasticity at the CA3-CA1 Synapse. 2021. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa354>

8. German CL, Baladi MG, McFadden LM, Hanson GR, Fleckenstein AE. Regulation of the dopamine and vesicular monoamine transporters: pharmacological targets and implications for disease. *Pharmacological reviews*. 2015;67(4):1005-24. [10.1124/pr.114.010397](https://doi.org/10.1124/pr.114.010397)
9. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiological reviews*. 2009;89(2):535-606. [10.1152/physrev.00042.2006](https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2006)
10. Robinson R, Krishnakumar A, Paulose C. Enhanced dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the hippocampus of hypoglycaemic and diabetic rats. *Cellular and molecular neurobiology*. 2009;29(3):365-72. [10.1007/s10571-008-9328-4](https://doi.org/10.1007/s10571-008-9328-4)
11. Lisco G, De Tullio A, Iovino M, Disoteo O, Guastamacchia E, Giagulli VA, et al. Dopamine in the regulation of glucose homeostasis, pathogenesis of type 2 diabetes, and chronic conditions of impaired dopamine activity/metabolism: implication for pathophysiological and therapeutic purposes. *Biomedicines*. 2023;11(11):2993. [10.3390/biomedicines11112993](https://doi.org/10.3390/biomedicines11112993)
12. Lin T-W, Kuo Y-M. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain sciences*. 2013;3(1):39-53. [10.3390/brainsci3010039](https://doi.org/10.3390/brainsci3010039)
13. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of psychiatric research*. 2015;60:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
14. Marques A, Marconcin P, Werneck A, Ferrari G, Gouveia É, Kliegel M, et al. Bidirectional Association between Physical Activity and Dopamine Across Adulthood—A Systematic Review. *Brain Sci*. 2021, 11, 829. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published ...; 2021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070829>
15. Li Q, Zhang L, Zhang Z, Wang Y, Zuo C, Bo S. A shorter-bout of HIIT is more effective to promote serum BDNF and VEGF-A levels and improve cognitive function in healthy young men. *Frontiers in physiology*. 2022;13:898603. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.898603>
16. Loprinzi PD, Frith E, Edwards MK, Sng E, Ashpole N. The effects of exercise on memory function among young to middle-aged adults: systematic review and recommendations for future research. *American Journal of Health Promotion*. 2018;32(3):691-704. <https://doi.org/10.1177/0890117117737409>
17. Tyler J, Podaras M, Richardson B, Roeder N, Hammond N, Hamilton J, et al. High intensity interval training exercise increases dopamine D2 levels and modulates brain dopamine signaling. *Frontiers in Public Health*. 2023;11:1257629. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1257629>
18. Ko I-G, Kim C-J, Kim H. Treadmill exercise improves memory by up-regulating dopamine and down-regulating D2 dopamine receptor in traumatic brain injury rats. *Journal of exercise rehabilitation*. 2019;15(4):504. <https://doi.org/10.12965/jer.1938316.158>
19. Cho J, Kim D, Jang J, Kim J, Kang H. Treadmill running suppresses the vulnerability of dopamine D2 receptor deficiency to obesity and metabolic complications: a pilot study. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2018;22(3):42. <https://doi.org/10.20463/jenb.2018.0023>
20. Ghanbari P, Khajehzadeh S, Sayyed A, Raeisi D, Salehi O. The effect of high intensity interval training with beetroot (*Beta vulgaris*) juice supplementation on serotonin and dopamine receptors

- expression, anxiety and depression in middle-aged diabetic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2022;12(6):627. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36583177/>
21. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*. 1979;47(6):1278-83. <https://doi.org/10.1152/jappl.1979.47.6.1278>
 22. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Fouladi M, Asghari AA. Diabetic cardiomyopathy in rats was attenuated by endurance exercise through the inhibition of inflammation and apoptosis. *Heliyon*. 2024;10(1). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23427>
 23. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta CT$ method. *methods*. 2001;25(4):402-8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
 24. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-book: Guyton and Hall textbook of medical physiology e-book: Elsevier Health Sciences; 2020.
 25. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement_1):S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
 26. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*. 2001;50(6):537-46. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930111>
 27. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology*. 2012;166(3):877-94. [10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x)
 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(12):e147-e67. [10.2337/dc10-9990](https://doi.org/10.2337/dc10-9990)
 29. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake—regulation and implications for glycaemic control. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(3):133-48. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.162>
 30. Yardley JE, Sigal RJ, Perkins BA, Riddell MC, Kenny GP. Resistance exercise in type 1 diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2013;37(6):420-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.020>
 31. Riddell MC, Perkins BA. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canadian journal of diabetes*. 2006;30(1):63-71. [10.1016/S1499-2671\(06\)01010-0](https://doi.org/10.1016/S1499-2671(06)01010-0)
 32. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*. 2002;51(suppl_1):S271-S83. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S271>
 33. Toval A, Garrigos D, Kutsenko Y, Popović M, Do-Couto BR, Morales-Delgado N, et al. Dopaminergic modulation of forced running performance in adolescent rats: role of striatal D1 and extra-striatal D2 dopamine receptors. *Molecular Neurobiology*. 2021;58(4):1782-91. [10.1007/s12035-020-02252-2](https://doi.org/10.1007/s12035-020-02252-2)
 34. Simpson EH, Gallo EF, Balsam PD, Javitch JA, Kellendonk C. How changes in dopamine D2 receptor levels alter striatal circuit function and motivation. *Molecular psychiatry*. 2022;27(1):436-44. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01253-4>
 35. McGee SL, Hargreaves M. Exercise adaptations: molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(9):495-505. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0377-1>
 36. Blázquez E, Hurtado-Carneiro V, LeBaut-Ayuso Y, Velázquez E, García-García L, Gómez-Oliver F, et al. Significance of brain glucose hypometabolism, altered insulin signal transduction, and insulin resistance in several neurological diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:873301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873301>

اثر ۸ هفته تمرین HIIT بر گیرنده D2 و آنزیم TH در رت‌های دیابتی

37. Ntikoudi M, Farmaki TM, Tziomalos K. Dopamine: a new player in the pathogenesis of diabetic retinopathy? International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(23):13196. [10.3390/ijms252313196](https://doi.org/10.3390/ijms252313196)

نسخه پیش انتشار