مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۷، اسفند ۱۳۹۷، ۱۱۵۴-۱۱۴۳

اثر تمرین استقامتی و مقاومتی بر سطح سرمی اورکسین A، پروفایل لیپیدی و مقدار غذای مصرفی موش‌های صحرایی نر سالم: یک مطالعه تجربی

محمد پرستش[۱]، عباس صارمی[۲]

دریافت مقاله: ۹۷/۷/۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۷/۸/۱۲ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۹/۱۷ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۰/۴

چکیده

زمینه و هدف: از آن‌جایی که اورکسین دریافت غذا و مصرف انرژی را تنظیم می‌کند، لذا هدف مطالعه حاضر تعیین اثر تمرین استقامتی و مقاومتی بر سطح سرمی اورکسین A، پروفایل لیپیدی و مقدار غذای مصرفی موش صحرایی سالم بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۶ سر موش صحرایی نر سالم با سن ۸ هفته در محدوده وزنی ۲۲±۲۶۵ به‌طور تصادفی به سه گروه (کنترل، تمرین استقامتی و تمرین مقاومتی) تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی منظم را انجام دادند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، سرم خون موش‌ها جهت بررسی سطح سرمی اورکسین A و پروفایل لیپیدی جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: تمرین استقامتی (P=۰/۰۴) و مقاومتی (P=۰/۰۱۱) موجب کاهش معنی‌دار سطوح سرمی اورکسین A نسبت به گروه کنترل شد. تمرین استقامتی (P=۰/۰۱۲) و مقاومتی (P=۰/۰۲۳) باعث کاهش معنی‌دار شاخص مقاومت به انسولین نسبت به گروه کنترل شد. هم‌چنین کاهش معنی‌داری در سطح سرمی تری‌گلیسرید (P=۰/۰۰۱) و LDL (P=۰/۰۰۲) در گروه تمرین استقامتی و کاهش معنی‌داری در سطح سرمی تری‌گلیسرید (P=۰/۰۱۷) و افزایش معنی‌داری در HDL (P=۰/۰۱۱) در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. میانگین سطح غذای مصرفی در گروه تمرین استقامتی (P=۰/۰۳) و گروه تمرین مقاومتی (P=۰/۱۸) نسبت به کنترل بی‌تمرین نیز کاهش معنی‌داری یافت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین استقامتی و مقاومتی از طریق کاهش سطوح سرمی اورکسین A موجب کاهش غذای مصرفی و پروفایل لیپیدی و شاخص مقاومت به انسولین می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اورکسین A، شاخص مقاومت به انسولین، پروفایل لیپیدی، تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی، موش صحرایی

۱- (نویسنده مسئول) استادیار، گروه فیزیولوژی و آسیب شناسی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.
تلفن: ۳۴۷۷۳۳۶۳-۰۸۶، دورنگار: ۴۱۷۳۴۹۲-۰۸۶، پست الکترونیکی: M-Parastesh@araku.ac.ir

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی و آسیب شناسی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

مقدمه

سیستم اورکسین (هیپوکرتین) حاوی دو گیرنده G پروتئین (G-protein coupled) از جمله سیستم گیرنده اورکسین ۱ (Ox_1) و گیرنده اورکسین ۲ (Ox_2) و دو نوروپپتید از جمله اورکسین A و اورکسین B است که از پیش پروکسیدان اورکسین (Prepro-orexin) در هیپوتالاموس جانبی به وسیله واکنش‌های آنزیمی تولید می‌شود. اورکسین A یک نوروپپتید ۳۳ اسید آمینه‌ای است که هر دو گیرنده‌های Ox_1 و Ox_2 را فعال می‌کند. پپتیدهای اورکسین با تأثیر بر مغز چرخه خواب و بیداری، کنترل مصرف غذا یا تعدیل وضعیت‌های عاطفی مانند اضطراب و ترس را تنظیم می‌کنند [۱]. سیستم اورکسین (هیپوکرتین) نیز در فرآیندهای مختلف فیزیولوژیکی مانند انگیختگی، تعادل انرژی، پردازش حسی، شناخت، عملکرد غدد درون ریز، عمل‌کرد احشایی و مدولاسیون درد دخالت دارد [۲] در نتیجه، مدولاسیون سیستم اورکسین می‌تواند تأثیر بالقوه‌ای بر اختلالات پاتوفیزیولوژیکی مختلف از جمله اختلالات چرخه خواب و بیداری، اختلالات تغذیه‌ای، استرس و اختلالات اضطرابی یا درد داشته باشد [۳]. افزایش تولید اورکسین A در حداقل زمان باعث القاء حس گرسنگی و تحریک غذا خوردن می‌شود. اورکسین A از طریق افزایش نوروپپتید تحریک کننده اشتها (Neuropeptide Y) نقش مهمی در مصرف غذا دارد [۴].

تزریق درون بطن مغزی اورکسین به شدت منجر به تمایل غیر طبیعی به غذا (Hyperphagia) می‌شود، در حالی که حذف اورکسین یا گیرنده تشخیص دهنده آن، با وجود هیپوفاژی باعث وخامت و افزایش چاقی می‌شود [۵]. در مقابل، تولید بیش از حد اورکسین در موش‌ها از چاقی ناشی از رژیم غذایی به دلیل افزایش هزینه انرژی (Energy Expenditure) محافظت می‌کند [۶]. از طرفی سیگنالینگ اورکسین یک جزء کلیدی در القاء شرایط خواب و بیداری در پستانداران است، به عبارتی دیگر افزایش ترشح اورکسین در زمان گرسنگی باعث بیدار ماندن حیوانات جهت جست و جوی غذا و رفع گرسنگی می‌شود و کاهش ترشح آن در زمان سیری به تسهیل فرآیند خواب منجر می‌شود [۷]. طبق مشاهدات، بیماران مبتلا به نارکولپسی چاق هستند و شیوع دیابت نوع ۲ در آنها افزایش می‌یابد [۸]. هر چند نتایج متناقضی در مورد سطوح سرمی و پلاسمایی اورکسین A در افراد چاق گزارش شده است که بعضی افزایش معنی‌دار [۹] و برخی کاهش معنی‌دار [۱۰] آن نسبت به گروه کنترل گزارش کرده‌اند.

هم‌چنین اورکسین A و گیرنده‌های آن در بافت‌های دیگر از جمله غدد فوق کلیه، هیپوفیز، جزایر اندوکرین پانکراس و روده شناخته شده‌اند [۱۱]. اورکسین A ترشح کورتیزول، آدرنالین (اپی نفرین) و هورمون رشد را افزایش می‌دهد و باعث جذب گلوکز از روده می‌شود. اورکسین A عملکرد غدد درون ریز پانکراس را تنظیم می‌کند، هر چند که گزارشات متناقضی در این زمینه گزارش شده است. علاوه بر این در برخی مطالعات اورکسین A ترشح انسولین را مهار کرده و هم‌چنین ترشح گلوکاگون را تحریک می‌کند [۱۳-۱۲]. در مطالعات اخیر در موش‌های صحرایی که بیان بیش از حد اورکسین و گیرنده‌های اورکسین داشتند، گزارش شده است که اورکسین A می‌تواند مقاومت به انسولین را در موش‌های چاق مدل رژیم غذایی کاهش دهد [۶]، در حالی که

موش‌های دارای کمبود اورکسین A مقاوم به انسولین هستند [۱۴].

از طرف دیگر، چاقی یکی از عوامل خطر اصلی دیابت نوع ۲ است [۱۵]. بافت چربی منبع سیتوکین‌ها است که حساسیت انسولین را تحت تأثیر قرار می‌دهد. حضور گیرنده‌های اورکسین اخیراً در سلول‌های 3T3-L1 (3T3-L1 cells (pre-adipocytes) و در آدیپوسیت‌ها نشان داده شده است. اورکسین A موجب تکثیر 3T3-L1 و افزایش بیان Peroxisome proliferator-activated receptor γ2 (PPARγ2) در بافت چربی زیر جلدی انسان می‌شود [۱۵]. اورکسین A بیان ژن لیپاز حساس به هورمون و انتشار گلیسرول را مهار می‌کند، که این موضوع نشان دهنده این است که اورکسین A متابولیسم لیپیدها را می‌کند [۱۶]. از آن‌جایی که اورکسین A بیان PPARγ2، یک گیرنده هدف برای درمان کاهش مقاومت به انسولین می‌باشد، لذا ممکن است که این مکانیزم مسئول بهبود حساسیت به انسولین در دیابت نوع ۲ باشد [۱۵]. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد که اورکسین A نقش محوری در تحریک مصرف گلوکز دارد و می‌تواند متابولیسم انرژی و مصرف گلوکز را افزایش دهد به‌طوری که تزریق داخل صفاقی اورکسین A، بیان Glucose transporter type 4 ($GLUT_4$) را در کبد افزایش داد که این موضوع موجب تأثیر معنی‌دار بر تنظیم متابولیسم گلوکز دارد [۱۷].

از سوی دیگر برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند نقش مهمی در تنظیم هومئوستاز گلوکز با اثر بر محور آدیپواینسولار (Adipoinsular axis) و پپتیدهای مؤثر بر این محور مانند اورکسین A دارد [۱۸]. از آنجایی که اورکسین A در تنظیم متابولیسم، رفتار تغذیه‌ای و حفظ تعادل انرژی نقش دارد [۱۹]، این موضوع می‌تواند تحت تأثیر عوامل هومئوستاز انرژی قرار گیرد. راه‌کارهای مختلفی از جمله فعالیت بدنی و ورزش منظم، اصلاح رژیم غذایی و دارو درمانی برای کاهش عوارض و بهبود دیابت پیشنهاد شده است، چرا که کمبود فعالیت جسمانی در زندگی روزانه سبب چاقی و افزایش خطر بیماری‌های کم تحرکی از جمله دیابت ملیتوس، فشار خون، بیماری قلبی و غیره می‌شود [۲۰]. با توجه به این که فعالیت ورزشی، فعالیت قلبی-عروقی، تنفس و سیستم تولید انرژی را افزایش می‌دهد، می‌تواند بر ترشح اورکسین A تأثیر گذار باشد [۲۱]. در این رابطه گزارش شده که اورکسین A در پاسخ به یک جلسه فعالیت هوازی افزایش می‌یابد [۲۲] و هر چند برخی مطالعات هیچ تغییری در سطح اورکسین A بعد از فعالیت بدنی را گزارش نکرده‌اند [۲۳].

از آن‌جایی که مطالعات محدودی درباره تأثیر فعالیت بدنی بر تغییرات اورکسین A در نمونه‌های حیوانی وجود دارد و هم‌چنین با توجه به این‌که تاکنون تحقیقی در مورد اثر روش‌های تمرینی مختلف (استقامتی و مقاومتی) بر سطح سرمی اورکسین A انجام نشده است، لذا بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر این فاکتور ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر اثر تمرین استقامتی و مقاومتی بر سطح سرمی اورکسین A، پروفایل لیپیدی و مقدار غذای مصرفی موش‌های صحرایی نر سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۳۶ سر موش

صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۵۴ ±۲۰۵ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد. موش‌ها در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی کربنات (۵ موش در هر قفس) نگهداری شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. تمام این مراحل پس از به تصویب رسیدن و تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد اخلاق IR.Arakmu.rec.1394.329 انجام گردید. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به سه گروه ۱۲ تایی شامل گروه کنترل، گروه تمرین استقامتی و گروه تمرین مقاومتی تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به مدت ۸ هفته (۶ نوبت در هر هفته) تمرین کردند.

برنامه تمرین استقامتی روی تردمیل ۵ کاناله (مدل TRD19 شرکت پیشرو اندیشه صنعت، یران) به دلیل کنترل آسان‌تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. موش‌ها صحرایی در گروه تمرین به مدت ۸ هفته، هر هفته ۶ روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به ۳ مرحله آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول) موش‌ها هر روز به مدت ۱۵-۱۰دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم) موش‌ها ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه روی نوارگردان دویدند و به تدریج در طول مدت ۳ هفته، مدت فعالیت افزایش (هر جلسه ۲ دقیقه) می‌یافت تا به میزان نهایی، ۶۰ دقیقه رسید و در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت شدت کار به مدت ۳ هفته تمرین استقامتی (۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه) را اجرا کردند. در ضمن در هر جلسه تمرینی در ابتدا ۵ دقیقه برای گرم کردن (با شدت ۱۶ متر در دقیقه) و در انتها ۵ دقیقه برای سرد کردن (شدت ۱۶ متر در دقیقه و با کاهش تدریجی شدت به کم‌ترین مقدار) در نظر گرفته شد [۲۴].

هم‌چنین تمرین مقاومتی شامل هفته و هفته‌ای ۶ جلسه صعود از یک نردبان ۱ متری با ۲۶ پله (ساخت پژوهش‌گر) بود. در این روش تمرینی پس از بستن وزنه به دُم موش‌های صحرایی، آن‌ها وادار به صعود از نردبان عمودی (۹۰ درجه) می‌شدند. بعد از یک هفته آشنایی آنها به بالا رفتن از نردبان در هفته دوم میزان وزنه‌های بسته شده به موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج افزایش یافته و به حدود ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته پایانی رسید (جدول ۲). تمرینات در ۳ نوبت ۴ تکراری و ۳ دقیقه استراحت بین نوبت‌ها و حدود ۱۰ ثانیه استراحت بین تکرارها صورت گرفت (جدول ۱) [۲۵].

جدول ۱- مراحل اجراء تمرینات مقاومتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نهم
شدت (درصد وزن بدن)	آشنایی	۳۰	۷۰-۸۰	۱۰۰	۱۲۰	۱۴۰	۱۶۰	۱۸۰	۲۰۰

تمامی آزمودنی‌ها، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با کلروفرم بیهوش و تشریح شدند. نمونه‌های خونی بعد از خون‌گیری و لخته شدن در سانتریفیوژ قرار گرفتند و با دور ۳۵۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سرم آنها استخراج و جهت اندازه‌گیری در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری سطح سرمی اورکسین A با حساسیت ۰/۱۵ng/L و دامنه سنجش ۰/۳ –۱۵۰۰ ng/L توسط کیت الایزا سنجش مخصوص سطح سرمی اورکسین A در موش صحرایی (Rat ELISA Kit. Eastbiopharm ساخت کشور چین) طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. هم‌چنین، سطوح سرمی کلسترول تام، TG، LDL و HDL با استفاده از کیت‌های تجاری مخصوص هر شاخص (شرکت پارس آزمون، ایران) به روش فتومتری در آزمایشگاه امام رضا (ع) شهر اراک اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت انسولینی نیز به روش Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا طبق فرمول زیر محاسبه شد [۲۶]:

(HOMA-IR) index = (fasting insulin(μU/ml)) × (fasting glucose (mmol/l)) / 405

نتایج به صورت انحراف استاندارد ± میانگین برای نمونه‌های موجود در هر گروه بیان شد. از آزمون شاپیرو-ویلیک برای اطمینان از نرمال بودن داده‌ها و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. پس از تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون Tukey با سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت.

نتایج

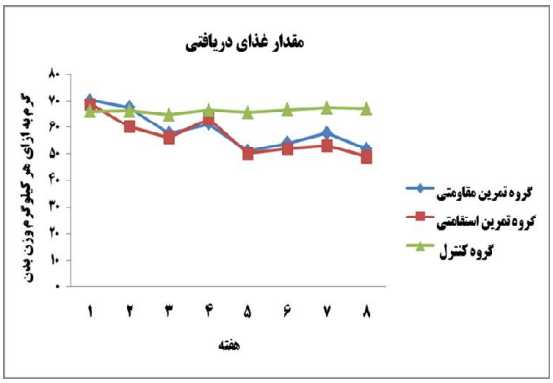
میانگین داده‌های مربوط به وزن بدن موش‌های صحرایی، بعد از اعمال متغیرهای مستقل تمرین استقامتی و مقاومتی بین هیچ یک از گروه‌های در پیش آزمون و پس آزمون اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P>۰/۰۵). در بررسی میزان قند خون گروه‌های مختلف بعد از ۸ هفته تمرین استقامتی و مقاومتی، قند خون ناشتا گروه تمرین استقامتی (P=۰/۰۴۳) و گروه تمرین مقاومتی (P=۰/۰۴۸) نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری مشاهده شد (جدول۲).

جدول ۲. مقایسه قند خون ناشتا و وزن بدن در سه گروه مطالعه.

گروه‌ها	قند خون (mg/dl)		مقدار p درون گروهی	وزن بدن (g)		مقدار p درون گروهی
	پیش آزمون	پس آزمون		پیش آزمون	پس آزمون	
کنترل سالم	۸۷/۸۵ ± ۱۶/۹۱	۹۰/۴ ± ۱۲/۳۲	۰/۰۰۱	۲۶۳/۴۶ ± ۱۵/۵۲	۳۱۵/۱۱ ± ۱۸/۸۰	۰/۰۱۹
تمرین استقامتی	۸۵/۸۳ ± ۸/۰۰	۷۹/۶۵ ± ۴/۹۵*	۰/۰۶۹	۲۶۶/۳۷ ± ۲۱/۸۰	۳۰۴/۴۵ ± ۲۱/۵۲	۰/۰۲۴
تمرین مقاومتی	۸۴/۳۰ ± ۱۲/۵۱	۸۱/۶۱ ± ۵/۷۳*	۰/۶۲۰	۲۷۳/۶۲ ± ۲۳/۲۱	۳۰۸/۸۵ ± ۲۲/۴۱	۰/۰۳۳
مقدار p بین گروهی	۰/۷۲۱	۰/۰۰۱		۰/۰۵۶	۰/۲۲۵	

آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey. P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار، *: نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل.

به علاوه مقایسه مقدار غذای مصرفی در گروه‌های مورد مطالعه به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که در میانگین سطح غذای مصرفی در هفته اول بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار وجود ندارد (P=۰/۰۷۹، F=۳/۰۲)، اما مقایسه میانگین سطح غذای مصرفی در گروه تمرین استقامتی (P=۰/۰۳) و گروه تمرین مقاومتی (P=۰/۱۸) نسبت به کنترل در هفته هشتم کاهش معنی‌داری را نشان داد، اما بین گروه تمرین استقامتی و گروه تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۴۲۱). نمودار شماره ۱ روند مقدار غذای مصرفی در گروه‌های مورد مطالعه طی ۸ هفته اجرای پروتکل تمرینی را نشان می‌دهد.



نمودار ۱- مقدار غذای مصرفی در گروه‌های مورد مطالعه طی ۸ هفته اجرای پروتکل تمرینی.

مقایسه عوامل بیوشیمیایی در گروه‌های مختلف به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه مشخص کرد که میانگین سطح سرمی اورکسین A (P=۰/۰۴) و شاخص مقاومت به انسولین (P=۰/۰۱۲) کاهش معنی‌داری در گروه تمرین استقامتی نسبت به کنترل داشته است. هم‌چنین میانگین سطح سرمی اورکسین A (P=۰/۰۱۱)، انسولین (P=۰/۰۲۲) و شاخص مقاومت به انسولین (P=۰/۰۲۳) کاهش معنی‌داری در گروه تمرین مقاومتی نسبت به کنترل سالم داشت. اما تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی اورکسین A (P=۰/۵۰۳) و شاخص مقاومت به انسولین (P=۰/۳۷۴) در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه تمرین مقاومتی مشاهده نشد (جدول ۳).

علاوه بر این، مقایسه عوامل پروفایل لیپیدی در گروه‌های مختلف به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که میانگین سطح سرمی تری‌گلیسرید (P=۰/۰۴) و لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) (P=۰/۰۱۲) کاهش معنی‌داری در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل داشته است. هم‌چنین میانگین سطح سرمی تری‌گلیسرید (P=۰/۰۱۷) و لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) (P=۰/۰۲) کاهش معنی‌داری در گروه تمرین مقاومتی نسبت به کنترل داشت. هم‌چنین فقط در میانگین سطح سرمی لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین مقاومتی و گروه تمرین استقامتی (P=۰/۰۱۵) مشاهده شد (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه عوامل بیوشیمیایی در سه گروه مورد مطالعه. مقادیر به صورت انحراف استاندارد ± میانگین (n=۱۲)

متغیرها	گروه کنترل	گروه تمرین استقامتی	گروه تمرین مقاومتی	مقدار P
اورکسین A (نانوگرم/لیتر)	۱۴۴۲/۳۵ ± ۱۰۳/۳۱	۱۳۳۳/۵۱ ± ۷۰/۲۷*	۱۳۰۴/۲۱ ± ۶۰/۱۲*	۰/۰۲۹
انسولین (میکرومول/لیتر)	۷/۳۸ ± ۰/۹۱	۷/۲۸ ± ۱	۵/۴۱ ± ۱/۴۲*	۰/۰۰۷
شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۱/۵۱ ± ۰/۵۳	۱/۳۵ ± ۰/۱۸	۱/۳۸ ± ۰/۴۵*	۰/۰۱۸
کلسترول تام (میلی گرم/دسی لیتر)	۶۲/۶ ± ۱۰/۲۸	۵۶/۸۵ ± ۸/۱۹	۵۳/۶۳ ± ۹/۵۸	۰/۱۶۳
تری گلیسرید (میلی‌گرم/دسی لیتر)	۷۰/۹ ± ۸/۳۳	۵۴/۱۷ ± ۶/۸۵*	۶۰/۳۲ ± ۱۰/۴۹*	۰/۰۰۱
HDL (میلی‌گرم/دسی لیتر)	۲۷/۴ ± ۱/۸۵	۲۸/۲۲ ±۲/۴	۳۱/۱۴ ± ۳/۷۵*	۰/۰۳۱
LDL (میلی‌گرم/دسی لیتر)	۳۴/۹۹ ± ۲/۸۳	۳۰/۱۲ ± ۲/۹*	۳۴/۱۸ ± ۳/۱۷*	۰/۰۰۷

*آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey. P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار، *: نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل.*

بحث

یافته‌های ما نشان داد که ۸ هفته تمرین استقامتی و مقاومتی در موش‌های صحرایی سالم باعث کاهش قابل توجهی در میزان سطح سرمی اورکسین A، گلوکز ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین و مقدار غذای مصرفی نسبت به موش‌های صحرایی گروه کنترل می‌شود.

اورکسین A یک نوروپپتید است که در هماهنگی و کنترل تغذیه و خواب نقش کلیدی دارد. افزایش تولید اورکسین A در حداقل زمان ممکن باعث القاء حس گرسنگی و تحریک برای خوردن غذا می شود [۲۷]. نتایج مطالعه ما نشان داد که بعد از ۸ هفته تمرین مقاومتی و استقامتی سطح سرمی اورکسین A کاهش می‌یابد و در مطالعه حاضر مشخص شد که مقدار غذای مصرفی در موش‌های صحرایی گروه‌های تمرینی نیز کاهش می‌یابد. در تأیید ما، Peng و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که تزریق اورکسین A به موش‌های سالم و چاق موجب افزایش معنی‌دار غذای مصرفی می‌شود [۲۸]. هم‌چنین Messina و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که تزریق داخل بطن مغزی اورکسین (اورکسین A و اورکسین B) موجب افزایش مصرف غذا در موش‌های صحرایی سالم می‌شود [۲۹].

هم‌چنین Wu M-F و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیقی روی سگ‌های دوبرمن دریافتند که یک جلسه تمرین ورزشی دویدن با سرعت‌های مختلف روی تردمیل موجب افزایش اورکسین در مایع مغزی-نخاعی نمی‌شود، اما ۳۰ دقیقه بازی موجب افزایش معنی‌داری اورکسین می‌شود [۲۳]. آن‌ها علت این تفاوت را چنین بیان کردند که تغییرات وضعیت فعالیت بدنی و افزایش شاخص‌های قلبی-تنفسی از جمله افزایش فشار خون و تهویه روی هنگام ورزش برای بالا بردن سطح اورکسین مایع مغزی-نخاعی کافی نیست و جنبه‌های احساسی بازی سگ‌های در حیاط برای افزایش

سطح اورکسین مایع مغزی- نخاعی را مطرح کردند [۲۳]. از آنجایی که مطالعه حاضر طوری طراحی شده است (اتصال وزنه به دم موش‌های صحرایی) که برای موش‌ها بازی محسوب نمی‌شود، لذا با مطالعه حاضر در تناقض است.

از طرفی مخالف با نتایج مطالعه حاضر Martins و همکاران (۲۰۰۳) مشاهده کردند که سطح اورکسین A در مایع مغزی-نخاعی موش صحرایی پس از یک جلسه فعالیت‌های کوتاه مدت اجباری افزایش می‌یابد [۱۸]. وجود این تفاوت شاید به دلیل تأثیر کوتاه مدت تمرین بر سطح اورکسین A مایع مغزی-نخاعی باشد و شاید سازگاری با تمرین موجب کاهش اورکسین A در درازمدت به دلیل افزایش حساسیت گیرنده‌های اورکسینA باشد، به‌طوری‌که مطالعه Kotz و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که فعالیت جسمی خود به خودی، حساسیت اورکسین و mRNA گیرنده اورکسین در هیپوتالاموس جانبی موش‌های صحرایی مقاوم به چاقی بیشتر است [۳۰].

هم‌چنین یکی از مهم‌ترین اثرات اورکسین، تأثیر آن بر فیبرهای اورکسینرژیکی مربوط به استرس است که از هیپوتالاموس جانبی به هسته پاراونتریکولار ختم می‌شوند. این هسته نیز محل تولید هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین است. بنابراین اورکسین با اثر بر این هسته، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال را تحریک نموده و میزان استرس را افزایش می‌دهد [۳۱]. بنابراین کاهش فعالیت سیستم اورکسینرژیکی به نظر می‌رسد منجر به کاهش سطوح سرمی آدرنالین در گردش و در نتیجه موجب کاهش استرس می‌شود. همخوان با این نتایج Kim و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی اثرات ضد افسردگی دویدن با سرعت ۹ متر بر دقیقه روی چرخ اجباری به مدت ۲۱ روز بر موش‌ها کوچک پرداختند، آنها دریافتند تمرین ورزشی دویدن از طریق سرکوب تولید اورکسین و ملانین در بازولترال آمیگدال موجب بهبود شرایط افسردگی در این موش‌ها کوچک می‌شود [۳۲].

از سوی دیگر Skrzypski و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای که روی موش‌های صحرایی انجام دادند به این نتیجه رسیدن که اورکسین A لیپوژنز را افزایش و لیپولیز را مهار می‌کند، مکانیسم مسئول به این طریق است که اورکسین A باعث جذب گلوکز سلول‌ها شده و بیان ژن لیپاز حساس به هورمون و انتشار گلیسرول را مهار می‌کند، که این موضوع نشان دهنده این است که افزایش اورکسین A موجب کاهش کاتابولیسم و افزایش آنابولیسم پروفایل لیپیدی می‌شود [۸]. در تأیید این مطالب J Lin و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که سطح سرمی اورکسین A افراد دارای هیپرلیپیدمی بالاتر از افراد با وضعیت لیپید سرمی طبیعی بود [۳۳].

در راستای مطالعات ذکر شده، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی تری‌گلیسرید و LDL در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت و هم‌چنین در سطح سرمی HDL در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت و متعاقب آن، افزایش سطح سرمی اورکسین A مشاهده شد. هم‌خوان با نتایج ما، Katherine و همکاران (۲۰۰۳) مشاهده کردند که رژیم غذایی پرچرب از طریق افزایش پروفایل لیپیدی موجب افزایش بیان ژن اورکسین در هیپوتالاموس می‌شود [۳۴]. بنابراین به نظر می‌رسد کنترل و تنظیم پروفایل

لیپیدی می‌تواند بر تنظیم سیگنالینگ اورکسین A نقش داشته باشد.

هم‌چنین نتایج ما نشان داد که فعالیت استقامتی و مقاومتی موجب بهبود شاخص مقاومت به انسولین می‌شود، هم‌خوان با نتایج ما، مطالعات پیشین نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی با افزایش پروتئین‌های مؤثر در سیگنالینگ انسولین مانند پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMP-activated protein kinase)، موجب کاهش در مقاومت به انسولین می‌شود [۳۵]. در مقاومت به انسولین، مسیرهای سیگنالینگ انسولین ممکن است با توجه به فرآیندهای متعدد شامل تغییرات در سطوح پروتئین، آنزیم‌ها، عوامل رونویسی و مولکول‌های سیگنال درگیر در آن اختلال ایجاد شود و انسولین به درستی در بافت هدف به‌طور ناقص عمل می‌کند [۳۷-۳۶]. در چنین مواردی، انتقال دهنده‌های گلوکز تحرک نمی‌شود تا آنها گلوگز را از خون برداشت کنند و متعاقب آن مقاومت به انسولین رخ می‌دهد. این روند اگر در مراحل اولیه درمان نشود، می‌تواند به دیابت نوع ۲ منجر شود [۳۷-۳۶]. تمرین ورزشی با افزایش اثرات گیرنده‌های انسولین (Insulin receptor substrate 1&2 (IRS-1&2)) و فعال شدن فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز (Phosphatidylinositol 3-kinase) باعث افزایش حساسیت انسولین می‌شود. افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولین باعث ایجاد یک آبشار مجزا از واکنش‌های فسفوریلاسیون و واکنش‌های فسفریلاسیون می‌شود که منجر به طیف وسیعی از اثرات متابولیکی و میتوژنیک وابسته به انسولین می‌شود [۳۸] و از این طریق مقاومت به انسولین می‌تواند کاهش یابد.

نتیجه‌گیری

در مجموع در مطالعه حاضر مشخص شد که ۸ هفته تمرین استقامتی و مقاومتی موجب کاهش سطح سرمی اورکسین A در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل می‌شود که متعاقب آن میزان سطح سرمی انسولین، شاخص مقاومت به انسولین و غذای مصرفی نیز در گروه‌های تمرینی کاهش می‌یابد. این نتایج ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلف مانند کاهش سنتز یا انتشار پپتید اورکسین یا کاهش در بیان گیرنده آن باشد. درک مفهوم اورکسین و نقش آن در چاقی برای یافتن راه حل‌های جدید درمانی و پیش‌گیرانه در برابر افزایش وزن بسیار مهم است، در واقع تحریک اورکسین و گیرنده‌های آن ممکن است به وسیله روش‌های تمرینی مختلف یک رویکرد درمانی برای ایجاد پایه‌ای برای پیش‌گیرانه و بهبود وضعیت چاقی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از طرح پژوهشی تصویب شده در معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه اراک به شماره ۹۷/۲۳۳۳ می‌باشد، که هزینه‌های این طرح توسط این معاونت تأمین شده است. هم‌چنین بدین وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را از تمامی کسانی که ما را در این راه یاری کردند اعلام می‌دارند.

References

[1] Boss C, Roch C. Recent trends in orexin research—2010 to 2015. *Bioorg Med Chem Lett* 2015; 25(15): 2875-87.

[2] Chiou L-C, Lee H-J, Ho Y-C, Chen S-P, Liao Y-Y, Ma C-H, et al. Orexins/hypocretins: pain regulation and cellular actions. *Curr Pharm Des* 2010; 16(28): 3089-100.

[3] de Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep–wake mechanisms. *Prog Brain Res* 198: Elsevier; 2012. p. 15-24.

[4] Akimoto-Takano S, Sakurai C, Kanai S, Hosoya H, Ohta M, Miyasaka K. Differences in the appetite-stimulating effect of orexin, neuropeptide Y and ghrelin among young, adult and old rats. *Neuroendocrinology* 2005; 82(5-6): 256-63.

[5] Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 2001; 30(2): 345-54.

[6] Funato H, Tsai AL, Willie JT, Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, et al. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Metabolism* 2009; 9(1): 64-76.

[7] Yamada H, Okumura T, Motomura W, Kobayashi Y, Kohgo Y. Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267(2): 527-31.

[8] Skrzypski M, Le T, Kaczmarek P, Pruszynska-Oszmalek E, Pietrzak P, Szczepankiewicz D, et al. Orexin A stimulates glucose uptake, lipid accumulation and adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes and isolated primary rat adipocytes. *Diabetologia* 2011; 54(7): 1841-52.

[9] Adam J, Menheere P, Van Dielen F, Soeters P, Buurman W, Greve J. Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals. *Int J Obes* 2002; 26(2): 274.

[10] Heinonen M, Purhonen A, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130(1-2): 7-13.

[11] Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, Totsune K, Muramatsu Y, Kaneko C, et al. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 205(1-2): 43-50.

[12] Ehrström M, Naslund E, Levin F, Kaur R, Kirchgessner A, Theodorsson E, et al. Pharmacokinetic profile of orexin A and effects on plasma insulin and glucagon in the rat. *Regul Pept*. 2004; 119(3): 209-12.

[13] 13. Ouedraogo R, Näslund E, Kirchgessner AL. Glucose regulates the release of orexin-a from the endocrine pancreas. *Diabetes* 2003; 52(1): 111-7.

[14] Tsuneki H, Murata S, Anzawa Y, Soeda Y, Tokai E, Wada T, et al. Age-related insulin resistance in hypothalamus and peripheral tissues of orexin knockout mice. *Diabetologia* 2008; 51(4): 657-67.

[15] Pruszynska-Oszmalek E, Kolodziejski P, Kaczmarek P, Sassek M, Szczepankiewicz D, Mikula R, et al. Orexin A but not orexin B regulates lipid metabolism and leptin secretion in isolated porcine adipocytes. *Domest Anim Endocrinol* 2018; 63: 59-68.

[16] Digby J, Chen J, Tang J, Lehnert H, Matthews R, Randeva H. Orexin receptor expression in human adipose tissue: effects of orexin-A and orexin-B. *J Endocrinol* 2006; 191(1): 129-36.

[17] Zhang C, Sun C, Wang B, Yan P, Wu A, Yang G, et al. Orexin-A stimulates the expression of GLUT4 in a glucose dependent manner in the liver of orange-spotted grouper (Epinephelus coioides). Comparative Biochemistry and Physiology Part A: *Mol Integr Physiol* 2016; 199: 95-104.

[18] Martins PJ, D'Almeida V, Pedrazzoli M, Lin L, Mignot E, Tufik S. Increased hypocretin-1 (orexin-a) levels in cerebrospinal fluid of rats after short-term forced activity. *Regul Pept* 2004; 117(3): 155-8.

[19] Inutsuka A, Inui A, Tabuchi S, Tsunematsu T, Lazarus M, Yamanaka A. Concurrent and robust regulation of feeding behaviors and metabolism by orexin neurons. *Neuropharmacol* 2014; 85: 451-60.

[20] Mosalman Haghighi M, Mavros Y, Fiatarone Singh MA. The Effects of Structured Exercise or Lifestyle Behavior Interventions on Long-Term Physical Activity Level and Health Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *J Phys Act Health* 2018; 20(XX): 1-11.

[21] Nishino S, Sakurai T, editors. The orexin/hypocretin system: physiology and pathophysiology. *Springer Science & Business Media* 2007 Nov 22.

[22] Alizadeh AA, Rahmani-Nia F, Mohebbi H, Zakerkish M. Acute Aerobic Exercise and Plasma Levels of Orexin A, Insulin, Glucose, and Insulin Resistance in Males With Type 2 Diabetes. *Jundishapur J Health Sci* 2016; 8(1).

[23] Wu M-F, Nienhuis R, Maidment N, Lam H, Siegel J. Cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) levels are elevated by play but are not raised by exercise and its associated heart rate, blood pressure, respiration or body temperature changes. *Arch Ital Biol* 2011; 149(4): 492.

[24] Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol Behav* 2015; 147: 78-83.

[25] Vilela TC, Effting PS, dos Santos Pedroso G, Farias H, Paganini L, Sorato HR, et al. Aerobic and strength training induce changes in oxidative stress parameters and elicit modifications of various cellular components in skeletal muscle of aged rats. *Exp Gerontol* 2018; 106: 21-7.

[26] Parreno E, Fornovi A, Ballester R, Martínez L, Palomares CI, Martínez M, García D, Arjonilla E. Oxidized LDL (OX-LDL) and glucose metabolism in morbidly obese patients following bariatric surgery. *Clin Nutr* 2018 Sep 1; 37: S144-5.

[27] Thannickal TC, John J, Shan L, Swaab DF, Wu M-F, Ramanathan L, et al. Opiates increase the number of hypocretin-producing cells in human and mouse brain and reverse cataplexy in a mouse model of narcolepsy. *Sci Transl Med* 2018; 10(447): eaao4953.

[28] Peng X, Guo F, Sun X, Gong Y, Xu L. Effect of orexin-A and orexin-1 receptor antagonist injected into the fourth ventricle of rats on food-intake and spontaneous physical activity. *Sheng Li Xue Bao* 2015; 67(4): 379-85.

[29] Messina G, Monda V, Moscatelli F, Valenzano AA, Monda G, Esposito T, et al. Role of orexin system in obesity. *Biol Med* 2015; 7(4): 1.

[30] Kotz CM, Teske JA, Billington CJ. Neuroregulation of nonexercise activity thermogenesis and obesity resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(3): R699-R710.

[31] Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, Borok E, Roberts AJ, Sakurai T, et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci* 2004; 24(50): 11439-48.

[32] Kim T-K, Kim J-E, Park J-Y, Lee J-E, Choi J, Kim H, et al. Antidepressant effects of exercise are produced via suppression of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone in the basolateral amygdala. *Neurobiol Dis* 2015; 79: 59-69.

[33] Lin J, Yan GT, Hao XH, Zhang K, Wang LH, Xue H. Establishment and Primary Application of a Highly□Sensitive Orexin□A Radioimmunoassay. *J Immunoassay Immunochem* 2004; 25(1): 45-55.

[34] Wortley KE, Chang G-Q, Davydova Z, Leibowitz SF. Orexin gene expression is increased during states of hypertriglyceridemia. American Journal of Physiology-Regulatory, *Integr Comp Physiol* 2003; 284(6): R1454-R65.

[35] Calegari VC, Zoppi CC, Rezende LF, Silveira LR, Carneiro EM, Boschero AC. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. *J Endocrinol* 2011; 208(3): 257-64.

[36] Lee S, Dong HH. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. Journal of Endocrinology. 2017; 233(2): R67-R79.

[37] Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(2): 165-9.

[38] Riehle C, Wende AR, Zhu Y, Oliveira KJ, Pereira RO, Jaishy BP, et al. Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training. *Mol Cell Biol* 2014; 34(18): 3450-60.

The Effect of Endurance and Resistance Training on Serum Level of Orexin A, Lipid Profiles and Food Intake in Male Rats: An Experimental Study

M. Parastesh[1], **A. Saremi**[2]

Received: 29/09/2018 Sent for Revision: 03/11/2018 Received Revised Manuscript: 08/12/2018 Accepted: 25/12/2018

Background and Objectives: Since orexin regulates food intake and energy expenditure, the purpose of this study was to investigate the effect of endurance and resistance training on serum levels of orexin A, lipid profiles and dietary intake of healthy rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 healthy Wistar rats (8 weeks old) with a weight range of 265±22 were randomly divided into three groups (control, endurance training and resistance training). The exercise groups performed regular endurance and resistance training for 8 weeks. 24 hours after the last session of blood serum test, rats were collected to study serum levels of orexin A and lipid profiles. Data were analyzed using ANOVA and Tukey's post hoc test.

Results: The endurance training (p=0.04) and resistance training (p=0.011) significantly decreased serum levels of orexin A compared to the control group. Endurance training (p=0.012) and resistance training (p=0.023) significantly decreased insulin resistance index compared to control group. Also, a significant decrease in serum triglyceride (p=0.001) and LDL (p=0.002) in the endurance training group and a significant decrease in serum triglyceride levels (p=0.017) and a significant increase in HDL (p=0.011) in the resistance training group compared to the control group. The mean of consumed food in the endurance training group (p=0.03) and resistance training group (p=0.18) decreased significantly compared to the control group.

Conclusion: It seems that endurance and resistance training reduces serum levels of orexin A, which results in a decrease in food intake, lipid profiles and insulin resistance index.

Key words: Orexin A, Insulin resistance index, Lipid profiles, Endurance training, Resistance training, Rat

Funding: The present research was based on a research project approved by the Deputy Director of Research and Technology at Arak University, which has been funded by this deputy.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences approved the study (IR.Arakmu.rec.1394.329).

How to cite this article: Parastesh M, Saremi A. The Effect of Endurance and Resistance Training on Serum Level of Orexin A, Lipid Profiles and Food Intake in Male Rats: An Experimental Study . *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2019; 17 (12): 1143-54. [Farsi]

1- Assistant Prof., Dept. of Sports Physiology and Injuries, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran ORCID:0000-0002-0273-9955,
(Corresponding Author) Tel: (086) 34773363, Fax: (086) 34173492, E-mail: M-Parastesh@araku.ac.ir
2- Associate Prof., Dept. of Sports Physiology and Injuries, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran ORCID:0000-0002-0113-1493