Research Paper

The effect of endurance and high-intensity interval training on the content of mTOR, CRTC1 and CRTC2 proteins in subcutaneous adipose tissue of type 1 and 2 diabetic rats

Akbar Ghodratnama[1], Mohammad Sherafati Moghadam[1*], Maryam Shabani[2]

1. Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran
2. Department of Pure and Basic Science, Hashtgerd Branch, Islamic Azad University, Hashtgerd, Iran

*** Corresponding author e-mail: m.sherafati@apadana.ac.ir**

Citation: Ghodratnama A, Sherafati Moghadam M, Shabani M. The effect of endurance and high-intensity interval training on the content mTOR, CRTC1 and CRTC2 proteins in subcutaneous adipose tissue of type 1 and 2 diabetic rats. Daneshvar Medicine 2022; 30(2):24-36.
doi: 10.22070/DANESHMED.2022.15379.1142

Abstract

Background and Objective: Many cellular and molecular factors are involved in the regulation of adipose tissue metabolism, which diabetes can lead to their functional impairment. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effect of endurance and high-intensity interval training on the content of mTOR, CRTC1, and CRTC2 proteins in subcutaneous adipose tissue of type 1 and 2 diabetic rats.

Materials and Methods: In this study, 36 head of 2-month-old Sprague-Dawley male rats with a mean weight of 280±30 g were selected. After induction of type 1 (18 head) and 2 (18 head) diabetics through streptozotocin and nicotinamide solution, each type of diabetes was randomly divided into 3 groups: endurance training, HIIT, and control (6 heads per group). The training groups performed endurance training and HIIT program 4 days a week for 4 weeks. The content of the present study variables in subcutaneous adipose tissue was measured by in vitro Western blotting method. SPSS software version 23 and One-way ANOVA and Tukey post hoc tests were used to analyze the data.

Results: Endurance training and HIIT led to a significant increase in the protein content of mTOR (P=0.0001), CRTC1 (P=0.0001), and CRTC2 (P=0.0001) in subcutaneous adipose tissue.

Conclusion: It seems that four weeks of endurance training and HIIT can regulate subcutaneous adipose tissue in type 1 and type 2 diabetic subjects by increasing the proteins of the present study.

Keywords: CRTC, Diabetes, Endurance training, High-intensity interval training, mTOR

Received: 05 Mar 2022
Last revised: 05 Jun 2022
Accepted: 15 Jun 2022

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرین استقامتی و تناوبی با شدت بالا بر محتوای پروتئین‌های mTOR، CRTC1 و CRTC2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های دیابتی نوع ۱ و۲

نویسندگان: اکبر قدرت‌نما[۱]، محمد شرافتی‌مقدم[۱*]، مریم شعبانی[۲]

۱. گروه علوم ورزشی، مؤسسه‌ی آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران
۲. گروه عمومی و پایه، واحد هشتگرد، دانشگاه آزاد اسلامی، هشتگرد، ایران

*نویسنده مسئول: محمد شرافتی‌مقدم Email: m.sherafati@apadana.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: عوامل سلولی و ملکولی زیادی در تنظیم سوخت‌وساز بافت چربی دخیل هستند، که دیابت می‌تواند منجر به نقص عملکردی آن‌ها شود. بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تاثیر تمرین استقامتی و تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر محتوای پروتئین‌های mTOR، CRTC1 و CRTC2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های دیابتی نوع ۱ و ۲ می‌باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه، ۳۶ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه نر از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۳۰±۲۸۰ گرم انتخاب شدند. پس از القاء دیابت‌های نوع ۱ (۱۸ سر) و ۲ (۱۸ سر) از طریق محلول استرپتوزوتوسین و نیکوتین‌آمید، به روش تصادفی هر نوع دیابت به ۳ گروه، تمرین استقامتی، HIIT و کنترل (هر گروه ٦ سر) تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی ٤ روز در هفته به‌مدت ٤ هفته برنامه تمرینی استقامتی و HIIT را انجام دادند. محتوای متغیرهای تحقیق حاضر در بافت چربی زیرجلدی از طریق روش آزمایشگاهی وسترن بلات اندازه‌گیری شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ و آزمون آماری آنوای یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

نتایج: تمرین استقامتی و HIIT منجر به افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های mTOR (P=۰/۰۰۰۱) و CRTC1 (P=۰/۰۰۰۱) و CRTC2 (P=۰/۰۰۰۱) در بافت چربی زیر جلدی شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد چهار هفته تمرین استقامتی و **HIIT** با افزایش پروتئین‌های تحقیق حاضر می‌تواند بافت چربی زیرجلدی را در آزمودنی‌های دیابتی نوع ۱ و ۲ تنظیم کند.

واژه های کلیدی: CRTC، دیابت، تمرین استقامتی، تمرین تناوبی با شدت بالا، mTOR

دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۴
آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۱/۰۳/۱۵
پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۵

مقدمه

اضافه وزن و چاقی نشان دهنده تجمع غیر طبیعی چربی بدن می‌باشد. چاقی یکی از مهم‌ترین بیماری‌های متابولیک است که از عوامل خطر مربوط به اختلالات متابولیک مانند فشار خون بالا، چربی خون، مقاومت به انسولین و ... محسوب می‌شود (۱). چاقی به دلیل شیوع بالا و بیماری‌های مرتبط با آن یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی است که بر کیفیت زندگی بسیار موثر بوده و می‌تواند آن را مختل کند. این بیماری در رده پنجم خطر مرگ جهانی در جوامع قرار دارد (۲).

دیابت یکی دیگر ازشایع‌ترین اختلالات متابولیکی در سراسر جهان است که با افزایش قندخون و عدم تحمل گلوکز شناخته می‌شود و معمولاً به دو گروه دیابت نوع ۱ و ۲ تقسیم می‌شود. عوامل ژنتیکی و محیطی مانند سبک زندگی بی‌تحرک و رژیم غذایی با کالری بالا، افراد را در معرض خطر دیابت قرار می‌دهد (۳). دیابت و چاقی با شرایط مختلف، از جمله عوامل خطر غیر قابل تغییر و قابل تغییر ارتباط دارند. نشانگرهای اولیه قابل تشخیص برای تشخیص قبل از دیابت به خوبی تشخیص داده نمی‌شود و در نتیجه، آن دیابت می‌شود (٤).

پیشرفت‌های عمده‌ای در شناسایی ژن‌ها و مسیرهای سیگنالینگ درگیر در فرآیند بیماری چاقی و دیابت وجود دارد؛ یکی از این عوامل مهم مسیر mTOR می‌باشد که یک مجموعه متنوعی از نشانه‌های زیست محیطی مانند سیگنال‌های فاکتور رشد و وضعیت تغذیه‌ای را برای هدایت مستقیم رشد سلول‌های یوکاریوتی ادغام می‌کند (۵). در طول دو دهه گذشته، نقشه‌برداری از چشم‌انداز سیگنالینگ mTOR نشان داده است که mTOR کنترل تجمع زیست توده و متابولیسم را با مدولاسیون فرآیندهای کلیدی سلولی، از جمله سنتز پروتئین و اتوفاژی کنترل می‌کند. با توجه به نقش مرکزی مسیر در حفظ هوموستاز سلولی و فیزیولوژیکی، اختلالات سیگنالینگ mTOR در اختلالات متابولیک، نوروژنز، سرطان، پیری و دیابت دخیل بوده است (٦).

هم‌فعال‌ساز-۱-رونویسی تنظیم‌شونده توسط پروتئین متصل‌شونده به عناصر پاسخ‌دهنده به آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای[1] که به اختصار CRTC1 گفته می‌شود و پیش‌تر به نام TORC1 هم شناخته می‌شد، یک پروتئین می‌باشد که در انسان توسط ژن (CRTC1) کُدگذاری می‌شود (۷). این پروتئین جزء خانواده‌ی پروتئین‌های CRTC می‌باشد که در ابتدا مبدل تنظیمی فعالیت پروتئین CREB (TORCs) نامگذاری شدند. عضو دیگر این خانواده CRTC2 است. فعالیت پروتئین‌های CRTC در سلول‌های کبدی نرمال و جزایر-β پانکراس در زیست‌شناسی سلولی و فیزیولوژی توسط پروتئین CREB و رونویسی ژن هدف-تنظیم CREB واسطه می‌شود (۸).

اثرات مثبت فعالیت ورزشی برای چاقی و دیابت متعددند. تحقیقات جدید بر این امر تأکید می‌کنند که فعالیت‌های ورزشی منظم در دراز مدت نه تنها باعث بهبود کنترل دیابت خواهد شد، بلکه حتی قادر است تا از بروز آن در افراد در معرض خطر نیز جلوگیری کند. نکته مهم دیگر در مورد نقش فعالیت‌های ورزشی در کنترل چاقی و دیابت اهمیت شروع زود هنگام آن است. در واقع هر چه فعالیت‌های ورزشی در مراحل اولیه و قبل از اینکه فرد نیاز به دارو پیدا کند، شروع گردد، اثرات آن در بهبود کنترل دیابت بیشتر خواهد بود. به طور کلی فوائد انجام فعالیت‌های ورزشی منظم برای کنترل چاقی و دیابت مهم و چشم‌گیر هستند (۱۱-۹). در این راستا، محققان و فیزیولوژیست‌های ورزشی به بررسی عوامل مهم سلولی در چند دهه اخیر پرداختند. در تحقیقی Symonds و همکاران (۲۰۱٦) نشان دادند که تمرینات استقامتی منجر به افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین‌های mTOR در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل می‌شود (۱۲).

در ارتباط با تأثیر تمرینات ورزشی بر روی محتوای پروتئین CRTC1 مطالعات بسیار کمی گزارش شده است که در این راستا، در تحقیقی Rossetti و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی داوطلبانه کارسنج بر روی موش‌های دچار نقض CRTC1 پرداختند. موش‌ها به‌مدت ۸ هفته فعالیت ورزشی داوطلبانه را انجام دادند.

[1] CREB-regulated transcription coactivator

این محققان بیان کردند که پروتئین CRTC1 نقش حیاتی در تعادل انرژی ایفا می‌کند و موش‌های فاقد CRTC1 مستعد و آسیب‌پذیرتر برای توسعه‌ی چاقی هستند (۱۳). در تحقیقی دیگر در ارتباط با پروتئین‌های خانواده CRTC، Bruno و همکاران (۲۰۱٤) به بررسی میزان پروتئین‌های CRTC2 و CRTC3 بر پاسخ آنابولیک و افزایش کارایی عضله‌ی اسکلتی پرداختند. تمرین ورزشی استقامتی با شدت بالا به‌مدت ۸ هفته و جلسه‌ای ۳۰ دقیقه انجام شد. تمرین ورزشی استقامتی با شدت بالا منجر به افزایش سطوح فرم دفسفریلاسیون شدن CRTC2 و CRTC3 شد (۱٤).

کشف ارتباط بین پروتئین mTOR و پروتئین‌های خانواده CRTC (CRTC1 و CRTC2) فصل جدیدی از درک ما از سازوکارهای مولکولی تنظیم و متابولیسم بافت چربی و همینطور لیپوژنز باز می‌کند. درک بهتر این سازوکارها برای توسعه‌ی ابزارهای جدید برای درمان بیماری‌هایی مانند چاقی و دیابت و عوارض آن مهم است. یافته‌های اخیر درباره‌ی مسیر mTOR نشان می‌دهد که سنتز لیپیدها را با فعال‌کردن عامل‌های مهم مانند خانواده CRTC تقویت می‌کند. برای به‌دست آوردن اطلاعات بیشتر در زمینه‌ی کنترل تعادل متابولیسم لیپید، به‌ویژه به‌دنبال تمرینات ورزشی گوناگون که اطلاعات کمی در این رابطه در دست است، نیاز به مطالعه‌ی ژن‌ها و مسیرهای متابولیک در شرایط مختلف وجود دارد؛ بنابراین، شناخت عوامل تأثیرگذار به‌خصوص فعالیت‌های ورزشی بر روی پروتئین mTOR و پروتئین‌های خانواده CRTC می‌تواند به بیماری چاقی و دیابت نوع ۱و ۲ کمک شایانی کند؛ بنابراین هدف از پژوهش حاضر، تاثیر تمرین استقامتی و تناوبی با شدت بالا بر محتوای پروتئین‌های mTOR، CRTC1 و CRTC2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های دیابتی نوع ۱ و ۲ است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی-بنیادی است که به‌صورت گروه تجربی و کنترل انجام گرفت؛ در این پژوهش، ۳٦ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن ۳۰±۲۸۰ گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرایی از مرکز نگه‌داری از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری و در دانشکده‌ی فارماکولوژی دانشگاه شیراز با دمای ۲±۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ٤۰-۵۰ درصد و چرخه‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگه‌داری شدند. غذای استاندارد (به‌صورت پَلت) و آب (در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری) مورد نیاز حیوانات به‌صورت آزادانه در اختیار موش‌های صحرایی قرار داده شد.

ایجاد دیابت نوع ۱

برای ایجاد دیابت نوع ۱ در موش‌های صحرایی (۱۸ سر)، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH=٤/۵) به‌صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۵۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید. جهت اطمینان از دیابتی شدن موش‌های صحرایی، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ از نمونه‌خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها توسط گلوکومتر اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن نوع یک در نظر گرفته شد (۱۵،۱٦).

ایجاد دیابت نوع ۲

برای ایجاد دیابت نوع دو در موش‌های صحرایی (۱۸ سر)، در مرحله‌ی اول محلول نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید و در مرحله‌ی بعد، بعد از ۱۵ دقیقه، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با PH=٤/۵) به‌صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ٦۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق شد (۱۷). جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آنها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه‌ی خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی موش‌ها اندازه‌گیری شد و قند خون از ۱۲٦ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تا ۲٦۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن نوع دو در نظر گرفته شد (۱۸).

برنامه های تمرینی

یک هفته پس از القای دیابت نوع ۱ و نوع ۲ بعد از آشنایی‌سازی موش‌های گروه‌های تمرین با نوارگردان به‌مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، موش‌های صحرایی هر نوع دیابت به روش تصادفی به ۳ گروه: ۱- گروه تمرین HIIT (٦ سر) ۲- گروه تمرین استقامتی (٦

سر) و ۳- گروه کنترل (٦ سر) تقسیم شدند.

برنامه تمرینی استقامتی

گروه تمرینی استقامتی به مدت ٤ هفته و هر هفته ٤ جلسه بود. موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه گرم (به مدت ٦ دقیقه) کردند. سپس برنامه‌ی تمرینی اصلی شامل ۳۲ دقیقه تمرین استقامتی با شدتی حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه (به مدت ٦ دقیقه) سرد کردند. کل مدت زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه بر روی نوارگردان ٤٤ دقیقه بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ٤ هفته تغییری نداشت (۱۹).

برنامه تمرینی تناوبی با شدت بالا (HIIT)

گروه تمرینی HIIT به مدت ٤ هفته و هر هفته ٤ جلسه بود. تمرین HIIT، موش‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به مدت ٦ دقیقه گرم کردند. سپس برنامه‌ی تمرینی شامل ۵ وهله ٤ دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ تا ٦۰ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه به‌مدت ٦ دقیقه سرد کردند. کل مدت زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه بر روی نوارگردان ٤٤ دقیقه بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ٤ هفته تغییری نداشت (۲۰).

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه سرعت تردمیل ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا موش‌های صحرایی به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای تردمیل) برسند. سرعتی که در آن موش‌های صحرایی به خستگی رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۲۱).

روش بافت برداری

در مدت انجام برنامه‌ی تمرین استقامتی، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه‌ی تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره‌ی پژوهش نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ۲٤ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت چربی زیرجلدی از بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- فریزر شد.

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی

با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. در این روش ابتدا مخلوط بافت چربی زیرجلدی در لیزکننده RIPA حاوی آنتی پروتئاز کوکتیل (sigma) تهیه شد و پس از سانتریفوژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با محلول نمونه، با الکتروفورز (مدل عمودی، شرکت BioRad، ساخت آمریکا) در ژل آکریلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (Sodium dodecyl sulfate; SDS) تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی بر روی غشا ترانسفرشده (غشاء دیفورید پلی‌وینیلیدین Polyvinylidene difluoride (PVDF) membrane sigma) و بعد از پوشاندن غشا با محلول سرم آلبومین گاوی ۳ درصد به‌مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاه در معرض آنتی‌بادی‌های رقیق‌شده (۱/۵۰۰) در محلول پوشاننده به‌مدت یک شب در دمای ٤ درجه قرارداده شدند. پس از سه بار شستشو با محلول فسفات نمکی توین‌دار با آنتی‌بادی ثانویه ضد خرگوشی متصل به HRP (sc-2004) در دمای اتاق به‌مدت یک ساعت مجاور گردیدند. ایمیون کمپلکس‌های ایجاد شده با روش پرتوزایی شیمیایی و استفاده از فیلم رادیوگرافی به ظهور رسیدند. دانسیته‌ی باندها توسط نرم‌افزار Image J (نسخه‌ی ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی (بتا اکتین) به‌صورت چند برابر گروه از کنترل ارائه شدند (۲۲).

تجزیه و تحلیل آماری

ابتدا از آزمون کالموگروف-اسمیرنوف برای تعیین نرمالیتی توزیع داده‌های پژوهش استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها در متغیرها، از آزمون پارامتریک آنوای

یک‌طرفه و در صورت معنادار بودن از آزمون تعقیبی توکی استفاده شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ انجام گرفته است. سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل آماری تحقیق حاضر، $p\leq$۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

نتایج

ن آمار توصیفی وزن (گرم) و سطوح قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) آزمودنی‌های دیابت نوع ۱ در جدول شماره ۱ گزارش شده است. آمار توصیفی وزن (گرم) و سطوح قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) آزمودنی‌های دیابت نوع ۲ در جدول شماره ۲ گزارش شده است.

جدول ۱. آمار توصیفی برای متغیرهای وزن (گرم) و قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در دیابت نوع ۱

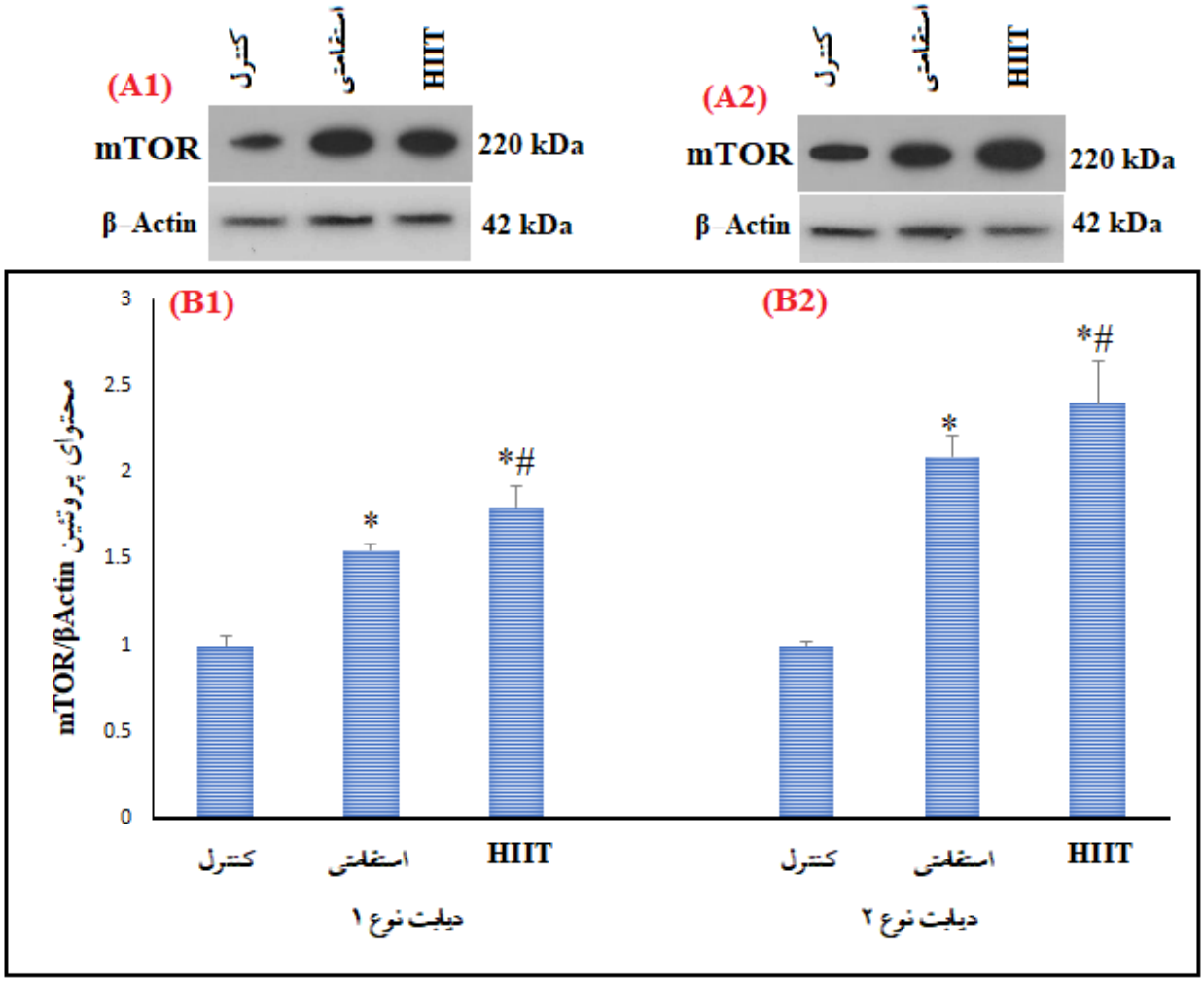
متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم)	کنترل (هفته اول)	۳۱٤/۳۳	٤/۰٤
	کنترل (هفته چهارم)	۲۵۵/٦۷	۵/۸۵
	تمرین HIIT (هفته اول)	۳۱۳/۰۰	۱۱/۲٦
	تمرین HIIT (هفته چهارم)	۲۲۸/۳۳	۹/٦۰
	تمرین استقامتی (هفته اول)	۳۱۵/٦۷	٤/۰٤
	تمرین استقامتی (هفته چهارم)	۲۳۳/۵۹	۵/۳۰
قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	کنترل (هفته اول)	۳۲۵/٦۷	۸/٦۲
	کنترل (هفته چهارم)	٤۵۷/۳۸	۵/۱۳
	تمرین HIIT (هفته اول)	۳۲۳/۰۰	۷/۰۰
	تمرین HIIT (هفته چهارم)	۳٤۰/٦۸	٤/۷۲
	تمرین استقامتی (هفته اول)	۳۱۸/۰۰	۳/۵۹
	تمرین استقامتی (هفته چهارم)	۳۲۷/۰۰	٤/۵٦

جدول ۲. آمار توصیفی برای متغیرهای وزن (گرم) و قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در دیابت نوع ۲

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم)	کنترل (هفته اول)	۳۱٦/۵۰	٤/۷۲
	کنترل (هفته چهارم)	۳۵۸/۳۳	۱۲/۰٤
	تمرین HIIT (هفته اول)	۳۱۸/۸۳	۵/۵٦
	تمرین HIIT (هفته چهارم)	۳۲٦/۸۳	٤/۰۲
	تمرین استقامتی (هفته اول)	۳۱٦/۳۳	۲/۰۸
	تمرین استقامتی (هفته چهارم)	۳۳۰/۲۵	٦/۸۰
قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	کنترل (هفته اول)	۲۲٤/۱۷	۲۱/۳٦
	کنترل (هفته چهارم)	۳۲۸/۵۰	۱۹/۷۵
	تمرین HIIT (هفته اول)	۲۳۵/۵۰	۱۹/۸۵
	تمرین HIIT (هفته چهارم)	۲٤٤/۱۷	۱٦/٤۳
	تمرین استقامتی (هفته اول)	۲۱۸/۰۰	۳/۰۰
	تمرین استقامتی (هفته چهارم)	۲۲۷/۰۰	۵/۵٦

بعد از تجزیه و تحلیل داده‌ها نتایج نشان دادند که چهار هفته تمرین استقامتی و HIIT بر محتوای پروتئین mTOR، در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ تاثیر (افزایش) معنی‌داری دارد (p=۰/۰۰۰۱) (شکل ۱، A1 و B1). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در محتوای پروتئین mTOR بین جفت گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی (p=۰/۰۰۰۱)، گروه‌های کنترل و تمرین HIIT (p=0/0001) و همچنین بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین HIIT بوده است (p=۰/۰۰٤).

همچنین در گروه‌های موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲، چهار هفته تمرین استقامتی و HIIT بر محتوای پروتئین mTOR در بافت چربی زیرجلدی تاثیر (افزایش) معنی‌داری را نشان داد (p=۰/۰۰۰۱) (شکل ۱، A2 و B2). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در محتوای پروتئین mTOR بین جفت گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی (p=۰/۰۰۰۱)، گروه‌های کنترل و تمرین HIIT (p=0/0001) و همچنین بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین HIIT بوده است (p=۰/۰۱۳).



شکل ۱. مقایسه محتوای پروتئین mTOR در گروه‌های مورد مطالعه

(A1,2). تصاویر وسترن بلات پروتئین mTOR و بتا–اکتین (β -actin) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت بطن چربی زیرجلدی.

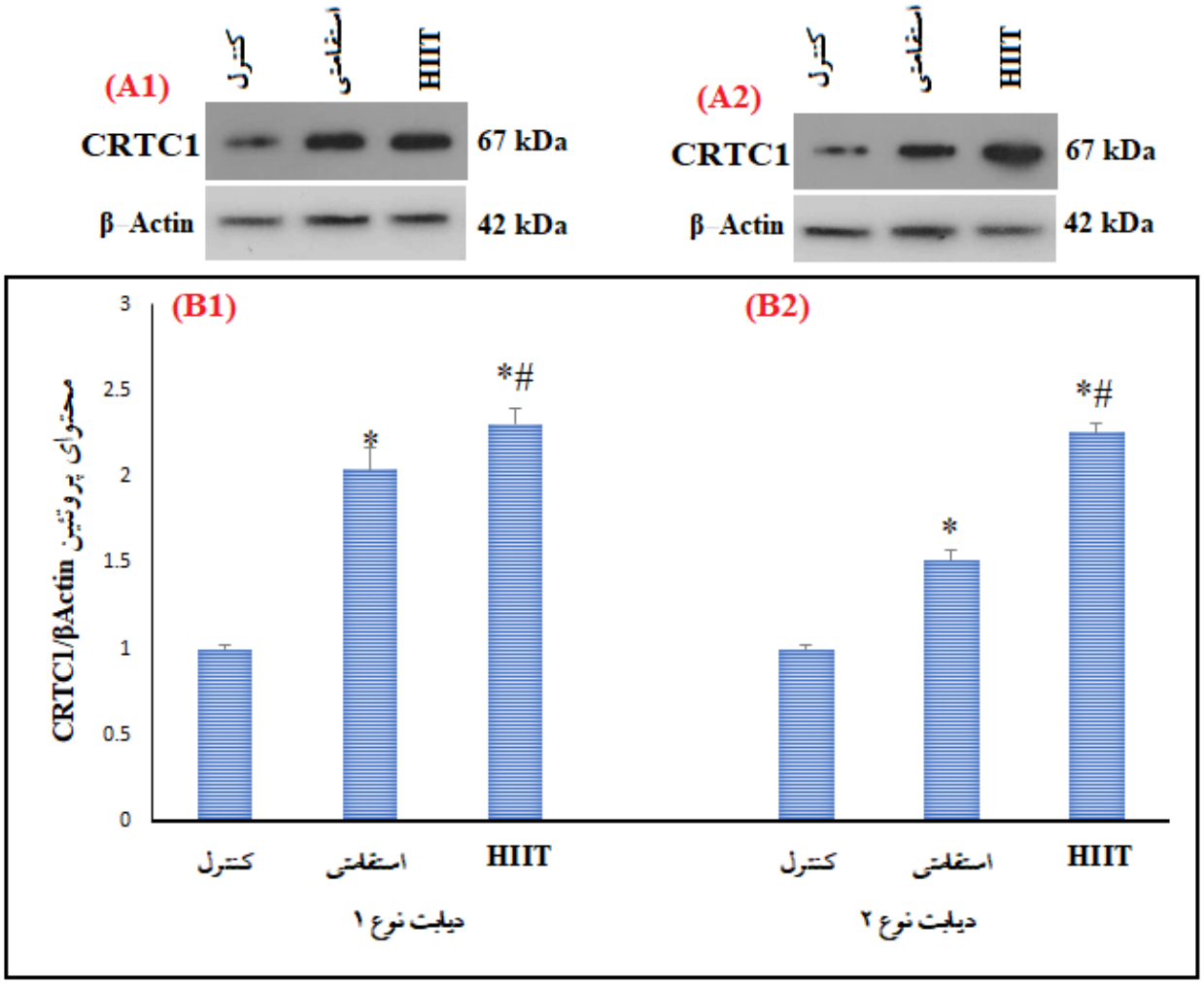
(B1,2). نمودار ستونی (میانگین و انحراف معیار) نشان دهنده‌ی مقادیرکمی شده باندهای پروتئین mTOR در مقابل کنترل داخلی.

(* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل)

(# نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین استقامتی)

نتایج مربوط به تجزیه و تحلیل داده‌های محتوای پروتئین CRTC1 نشان دادند، که چهار هفته تمرین استقامتی و HIIT بر محتوای پروتئین CRTC1، در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ تاثیر (افزایش) معنی‌داری دارد (p=۰/۰۰۰۱) (شکل ۲، A1 و B1). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در محتوای پروتئین CRTC1 بین جفت گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی (p=۰/۰۰۰۱)، گروه‌های کنترل و تمرین HIIT (p=0/0001) و همچنین بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین HIIT بوده است (p=۰/۰۰۰۱).

محتوای پروتئین CRTC1، در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ تاثیر (افزایش) معنی‌داری را نشان داد (p=۰/۰۰۰۱) (شکل ۲، A2 و B2). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در محتوای پروتئین CRTC1 بین جفت گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی (p=۰/۰۰۰۱)، گروه‌های کنترل و تمرین HIIT (p=0/0001) و همچنین بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین HIIT بوده است (p=۰/۰۰۰۱).



شکل ۲. مقایسه محتوای پروتئین CRTC1 در گروه‌های مورد مطالعه

(A1,2). تصاویر وسترن بلات پروتئین CRTC1 و بتا–اکتین (β -actin) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت بطن چربی زیرجلدی.

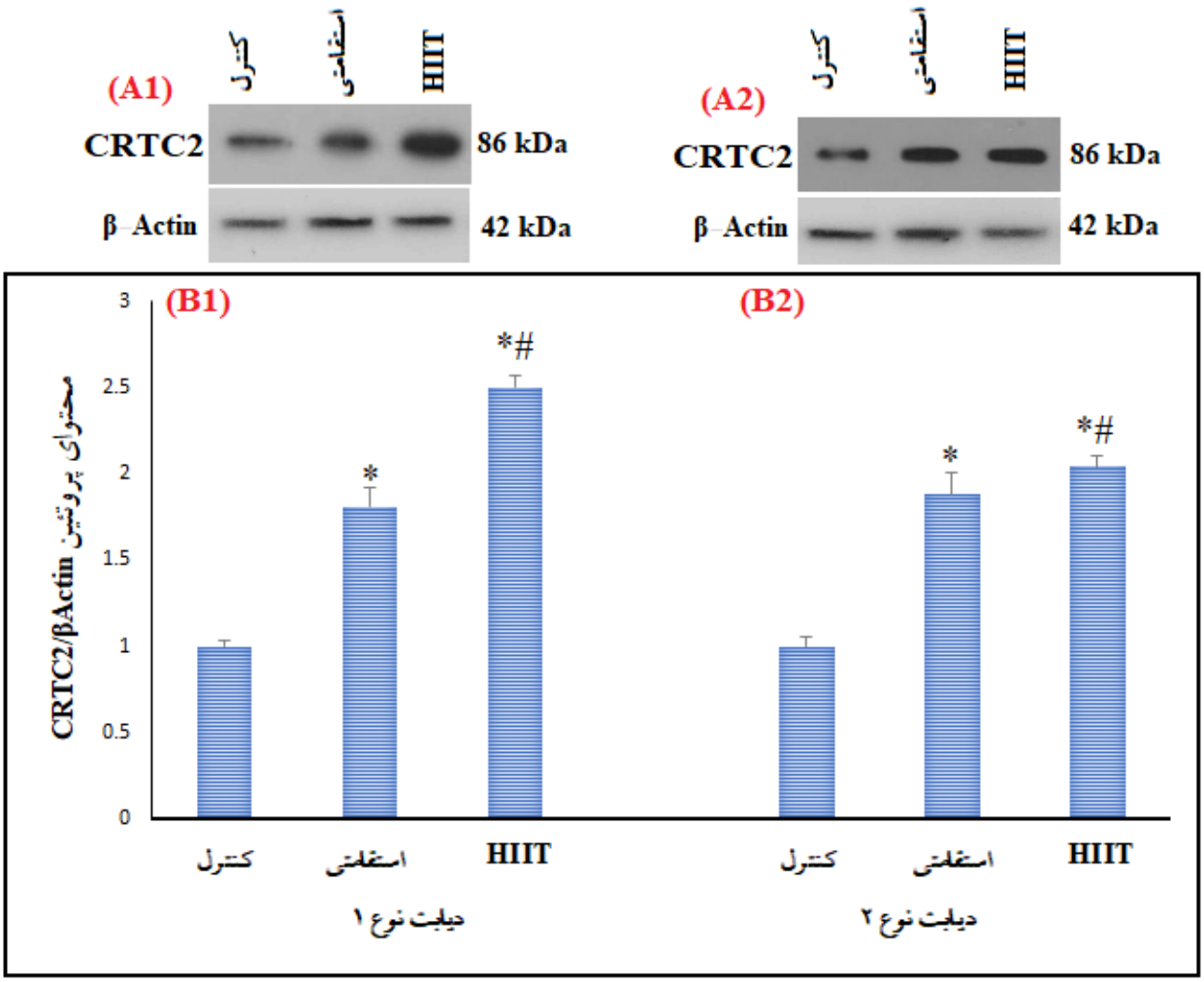
(B1,2). نمودار ستونی (میانگین و انحراف معیار) نشان دهنده‌ی مقادیرکمی شده باندهای پروتئین CRTC1 در مقابل کنترل داخلی.

(* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل)

(# نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین استقامتی)

نتایج مربوط به تجزیه و تحلیل داده‌های محتوای پروتئین فولیستاتین نشان دادند، که چهار هفته تمرین استقامتی و HIIT بر محتوای پروتئین CRTC2، در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ تاثیر (افزایش) معنی‌داری دارد (p=۰/۰۰۰۱) (شکل ۳، A1 و B1). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در محتوای پروتئین CRTC2 بین جفت گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی (p=۰/۰۰۰۱)، گروه‌های کنترل و تمرین HIIT (0001/0=p) و همچنین بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین HIIT بوده است (p=۰/۰۰۰۱).

محتوای پروتئین CRTC2، در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ تاثیر (افزایش) معنی‌داری را نشان داد (p=۰/۰۰۰۱) (شکل ۳، A2 و B2). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که این تفاوت در محتوای پروتئین CRTC2 بین جفت گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی (p=۰/۰۰۰۱)، گروه‌های کنترل و تمرین HIIT (0001/0=p) و همچنین بین گروه‌های تمرین استقامتی و تمرین HIIT بوده است (p=۰/۰۲۱).



شکل ۳. مقایسه محتوای پروتئین **CRTC2** در گروه‌های مورد مطالعه

(**A1,2**). تصاویر وسترن بلات پروتئین **CRTC2** و بتا–اکتین (**β -actin**) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت بطن چربی زیرجلدی.

(**B1,2**). نمودار ستونی (میانگین و انحراف معیار) نشان دهنده‌ی مقادیرکمی شده باندهای پروتئین **CRTC2** در مقابل کنترل داخلی.

(* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل)

(# نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین استقامتی)

بحث

در تحقیق حاضر، پس از تجزیه و تحلیل نتایج نشان داده شد که چهار هفته تمرین استقامتی و HIIT منجر به افزایش محتوای پروتئین mTOR در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ و نوع ۲ می‌شود. همچنین انجام تمرین‌های ورزشی استقامتی و HIIT محتوای پروتئین‌های CRTC1 و CRTC2 را در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ و نوع ۲ افزایش داد.

سیگنالینگ خانواده CRTC برای کنترل بیان آنزیم‌های مهم در فرآیند متابولیک ضروری است و منجر به تغییرات بیشتر در شار متابولیک می‌شود. در میان ایزوفرم‌های CRTC، CRTC1 و CRTC2 عمدتاً در بافت‌های محیطی بیان می‌شود و نشان داده شده است که با مسیرهای متابولیک مختلف در رفتارهای خاص بافت ارتباط دارد (۲۳). در حالی که گزارش های اولیه نشان داده است، که نقش فیزیولوژیکی CRTC2 در تنظیم گلوکونوژنز در کبد است، اما مطالعات اخیر، نقش عملکردی رونویسی این پروتئین را در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید در بافت‌های مختلف، از جمله کبد، جزایر پانکراس، بافت‌های غدد درون‌ریز، روده و بافت‌های چربی نشان داده‌اند (۲٤).

پروتئین کلیدی mTOR، یک عامل بسیار مهم در تنظیمات سلولی است که در تنظیم و متابولیسم بافت چربی نقش بسزایی دارد و می‌تواند با فعال یا غیر فعال شدن بسیاری از مسیرهای سلولی را تنظیم کند. در این راستا در تحقیقی Bae و همکاران (۲۰۱٦) نشان دادند که تمرین ورزشی و تغییر در رژیم غذایی منجر به بهبود چاقی و مقاومت به انسولین از طریق مسیر mTOR می‌شود (۲۵). نتایج تحقیق حاضر نشان دادند که تمرین‌های استقامتی و HIIT منجر به افزایش محتوای پروتئین mTOR می‌شود که با نتایج تحقیق Bae و همکاران در یک راستا می‌باشد. در هر دو تحقیق با افزایش و فعال‌شدن مسیر mTOR، متابولیسم بافت چربی می‌تواند تنظیم شود. شایان ذکر است که در تحقیق حاضر آزمودنی‌ها مبتلا به دیابت (نوع ۱ و نوع ۲) بودند. بنابراین می‌توان گفت که تمرین‌های استقامتی و HIIT می‌توانند تنظیم‌کننده‌های مفیدی برای بافت چربی در آزمودنی‌های دیابتی باشند. در این راستا نشان داده شده است که چاقی و تغذیه بیش از حد باعث افزایش بیش فعالی مزمن فعالیت mTOR در بافت‌های متعدد می‌شود (۲٦). بنابراین، اختلال در تنظیم سیگنال mTOR ممکن است توسعه‌ی دیابت نوع ۲ یا مقاومت به انسولین را تسهیل کند (۲۷). سیگنالینگ mTOR در جنبه‌های مختلف در زیست‌شناسی بافت چربی نقش داشته است. mTOR برای چربی‌زدایی و نگه‌داری بافت‌های چربی بسیار مهم است (۲۸). در موش‌هایی که پروتئین mTOR آن‌ها حذف شده بود، توده‌ی بافت چربی آن‌ها کاهش و منجر به مقاومت به انسولین و کبد چرب شده بود که این نقش اساسی این پروتئین در چربی و سوخت و ساز انرژی سیستمیک را نشان می‌دهد (۲۹).

نشان داده شده است که فعال‌شدن مسیر mTOR منجر به تنظیم خانواده‌ای از پروتئین‌های مهم تنظیم‌کننده متابولیسم بافت چربی می‌شود. در تحقیقی Rossetti و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی تاثیر ۸ هفته فعالیت ورزشی داوطلبانه کارسنج بر روی موش‌های دچار نقص CRTC1 پرداختند. این محققان بیان کردند که پروتئین CRTC1 نقش حیاتی در تعادل انرژی ایفا می‌کند و موش‌های فاقد CRTC1 مستعد و آسیب‌پذیرتر برای توسعه چاقی هستند (۱۳). نتایج تحقیق Rossetti و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا می‌باشد؛ زیرا در هر دو تحقیق فعالیت ورزشی منجر به افزایش محتوای پروتئین CRTC1 شده است؛ البته باید یادآور شد که هر دو تحقیق تفاوت‌های با هم دارند؛ در تحقیق حاضر تمرین‌های ورزشی استقامتی و HIIT بر روی تردمیل و به صورت اجباری بوده است و این در حالی است که در تحقیق Rossetti و همکاران بر روی چرخ کارسنج (ویل) و به صورت داوطلبانه بود. همچنین آزمودنی‌های تحقیق حاضر دیابتی و در تحقیق Rossetti و همکاران سالم بودند. با این وجود تمرین ورزشی در هر دو تحقیق منجر به فعال‌شدن پروتئین CRTC1 شده است که این عمل می‌تواند سبب تنظیم بافت چربی شود. در ارتباط با تنظیم بافت چربی توسط پروتئین CRTC1 در تحقیقی Choong و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی تاثیر پلی مورفیسم پروتئین CRTC1 در شاخص توده بدن و توده چربی در بیماران ذهنی و عموماً جمعیت

بزرگسالان پرداختند. یافته‌های این تحقیق نشان داد که پروتئین CRTC1 می‌تواند در چاقی ژنتیک انسان در بیماران ذهنی و جمعیت سالم دخیل باشد (۳۰).

در ارتباط با دیگر عضو این خانواده یعنی CRTC2 که می‌توان گفت مهم‌ترین عضو در تنظیم بافت چربی است در تحقیقی Woo و همکاران (۲۰۱٦) به بررسی تغذیه و فعالیت ورزشی در بیان پروتئین CRTC2 آنزیم‌های چربی در آدیپوسیت‌های موش چاق پرداختند. نتایج کاهش سطوح CRTC2 را در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل و گروه تغذیه نشان داد. محققان به این نتیجه رسیدند که تغییر در رژیم غذایی بدون فعالیت ورزشی منجر به تغییر در فعالیت خانواده لیپاز پروتئین CRTC در بافت چربی نمی‌شود و این فرآیندهای متابولیکی لیپولیز تنها زمانی اتفاق می‌افتد که رژیم غذایی و فعالیت ورزشی با هم انجام شوند (۳۱). همانطور که از نتایج تحقیق Woo و همکاران و نتایج تحقیق حاضر مشاهده می‌شود، می‌توان پی برد که افزایش و فعال‌شدن پروتئین CRTC2 از طریق فعالیت‌های ورزشی عامل کلیدی در تنظیم بافت چربی و کاهش آن در افراد چاق یا دیابتی است. در ارتباط با مسیر سلولی و ملکولی تنظیم خانواده CRTC توسط پروتئین mTOR، نشان داده شده است که انسولین و دیگر عوامل مانند آمینواسیدها و فعالیت ورزشی می‌تواند سبب فعال‌شدن پروتئین mTOR شود. فعال‌شدن mTOR می‌تواند از چندین مسیر سبب تنظیم متابولیسم بافت چربی شود. یکی از مسیرها SREBP1 می‌باشد. مسیر مهم دیگر پروتئین‌های خانواده CRTC است که پروتئین mTOR از طریق فعال کردن پروتئین CRTC2 منجر به تنظیم متابولیسم بافت چربی از طریق SREBP1 می‌شود (۳۲). در این ارتباط در تحقیقی Han و همکاران (۲۰۱۵) به طور قابل توجهی درک ما را از مسیرهای سیگنالینگ خاص که انسولین باعث تحریک لیپوژنز می‌شود، افزایش می‌دهد. در این تحقیق بینش جدیدی را در مورد چگونگی افزایش فعالیت SREBP-1 در چاقی و دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد. این مطالعه به این ترتیب سیگنالینگ mTOR-CRTC-SREBP-1 را به عنوان یک هدف بالقوه درمانی برای بهبود هیپرگلیسمی، هیپرتری‌گلیسریدمی و استئاتوز کبدی در دیابت نوع ۲ مشخص می‌کند (۳۳).

نتیجه گیری

در نهایت با توجه به نتایج تحقیق حاضر به دنبال انجام ٤ هفته تمرین استقامتی و HIIT و افزایش پروتئین‌های کلیدی mTOR، CRTC1 و CRTC2، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش این پروتئین‌ها می‌تواند بافت چربی زیرجلدی را در آزمودنی‌های دیابتی نوع ۱ و ۲ تنظیم کند. بنابراین آزمودنی‌های دیابتی به خصوص دیابت نوع ۲ که مستعد چاقی هستند می‌توانند با رعایت اصول تمرینی، تمرین‌های استقامتی و HIIT مانند شدت، مدت و نوع تمرین از نتایج سودمند آن بهره‌مند شوند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد .

منابع

1. Shahriary A, Hoseini-Tavassol Z, Soroush A, Ejtahed H, Larijani B. Comparing the Effects of Live and Pasteurized Akkermansia muciniphila on Management of Obesity and Diabetes. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2021; 30 (193) :71-83
2. Romaní-Pérez M, Agusti A, Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2017; 20(6):484-91.
3. Ejtahed HS, Hoseini-Tavassol Z, Khatami S, Zangeneh M, Behrouzi A, Badi SA, et al. Main gut bacterial composition differs between patients with type 1 and type 2 diabetes and non-diabetic adults. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2020; 19: 265-271.
4. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: epidemiological perspective. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease 2017; 1863(5):1026-36.

5. Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2020; 21(4):183-203.
6. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell 2017; 168(6): 960-76.
7. Si Y, Xue X, Liu S, Feng C, Zhang H, Zhang S, et al. CRTC1 signaling involvement in depression-like behavior of prenatally stressed offspring rat. Behavioural Brain Research 2021; 399:113000.
8. Luan B, Yoon YS, Le Lay J, Kaestner KH, Hedrick S, Montminy M. CREB pathway links PGE2 signaling with macrophage polarization. Proceedings of the National Academy of Sciences 2015; 112(51):15642-7.
9. Little JP, Jung ME, Wright AE, Wright W, Manders RJ. Effects of high-intensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults. Applied physiology, nutrition, and metabolism 2014; 39(7):835-41.
10. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High-and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. Diabetes 2013; 62(7):2287-94.
11. Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. Metabolism 2018; 163-169.
12. Symonds M, Bloor I, Galvez F, Domfeh E, Maicas B, Poston L, et al. Effect of a dietary and exercise intervention during pregnancy and lactation on white adipose tissue gene profiles and adiposity with maternal obesity. The FASEB Journal 2016; 30(1):1214-3.
13. Rossetti C, Sciarra D, Petit JM, Eap CB, Halfon O, Magistretti PJ, et al. Gender-specific alteration of energy balance and circadian locomotor activity in the Crtc1 knockout mouse model of depression. Translational Psychiatry 2017; 7(12):1-12.
14. Bruno NE, Kelly KA, Hawkins R, Bramah Lawani M, Amelio AL, Nwachukwu JC, et al. Creb coactivators direct anabolic responses and enhance performance of skeletal muscle. The EMBO Journal 2014; 33(9):1027-43.
15. Thakur V, Gonzalez M, Pennington K, Nargis S, Chattopadhyay M. Effect of exercise on neurogenic inflammation in spinal cord of Type 1 diabetic rats. Brain Research 2016; 1642:87-94.
16. Moradi M, Ravasi A, Khalafi M, Talebi V. The Effect Of A High Intensity Interval Exercise (Hiie) On Hypothalamic Nesfatin-1 Gene Expression Of Diabetic Male Rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2018; 17 (3) :117-24.
17. Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Moni Sivakumar S, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology 2018; 22(5):493-501.
18. Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. Journal of Asian Natural Products Research 2017; 19(10):1011-21.
19. Aghaei N, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Shadmehri S, Jahani Golbar S. The effect of 4 weeks' aerobic training on the content of mtorc1 signaling pathway proteins in heart tissue of type 1 diabetes rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2019; 18 (3) :116-125
20. Jokar M, Sherafati Moghadam M. High intensity interval training inhibits autophagy in the heart tissue of type 2 diabetic rats by decreasing the content of foxo3a and beclin-1 proteins. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2019; 18 (6) :292-299
21. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/-mice: role of aerobic exercise training. American Journal of Cardiovascular Disease 2017; 7(2):64-71.
22. Jokar M, Sherafati Moghadam M, Salesi M. The effect of endurance exercise on the content of ampk and pgc-1α proteins in the left ventricular heart tissue of rats with type 2 diabetes. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2020; 19 (5) :252-260.
23. Kanki H, Sasaki T, Matsumura S, Kawano T, Todo K, Okazaki S, et al. CREB coactivator CRTC2 plays a crucial role in endothelial function. Journal of Neuroscience 2020; 40(49):9533-46.
24. Han HS, Kwon Y, Koo SH. Role of CRTC2 in Metabolic Homeostasis: Key Regulator of Whole-Body Energy Metabolism?. Diabetes & Metabolism Journal 2020; 44(4):498-508.
25. Bae JY, Shin KO, Woo J, Woo SH, Jang KS, Lee YH, et al. Exercise and dietary change

ameliorate high fat diet induced obesity and insulin resistance via mTOR signaling pathway. Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry 2016; 20(2):28.
26. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell 2012; 149 (2):274-93.
27. Yuan T, Rafizadeh S, Gorrepati KD, Lupse B, Oberholzer J, Maedler K, et al. Reciprocal regulation of mTOR complexes in pancreatic islets from humans with type 2 diabetes. Diabetologia 2017; 60(4):668-78.
28. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in glucose and lipid metabolism. International Journal of Molecular Sciences 2018; 19(7):12-22.
29. Shan T, Zhang P, Jiang Q, Xiong Y, Wang Y, Kuang S. Adipocyte-specific deletion of mTOR inhibits adipose tissue development and causes insulin resistance in mice. Diabetologia 2016; 59(9):1995-2004.
30. Choong E, Quteineh L, Cardinaux JR, Gholam-Rezaee M, Vandenberghe F, Dobrinas M, et al. Influence of CRTC1 polymorphisms on body mass index and fat mass in psychiatric patients and the general adult population. JAMA Psychiatry 2013; 70(10):1011-9.
31. Woo J, Kang S. Diet change and exercise enhance protein expression of CREB, CRTC 2 and lipolitic enzymes in adipocytes of obese mice. Lipids in Health and Disease 2016; 15(1):1-6.
32. Matsuzaka T, Shimano H. Novel role for the CRTC2 in lipid homeostasis. Journal of Diabetes Investigation 2016; 7(5):677.
33. Han J, Li E, Chen L, Zhang Y, Wei F, Liu J, et al. The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP1. Nature 2015; 524(7564):243-6.