

# The effect of aerobic interval training and alpha-lipoic acid supplementation on serum irisin, visfatin and insulin resistance in diabetic rats

Amin Farzaneh Hesari<sup>\*1</sup>, Mohammad Mehdi Jafari, Nilofar Dastjerdi Shahosein

Department of Exercise Physiology, Sar.C., Islamic Azad University, Sari, Iran.

Received: 19 May 2024; Accepted: 01 September 2024, Published: 21 June 2025

---

## Abstract:

**Background and Objectives:** Exercise training and drug interventions, especially herbal medicines, are considered as best approaches to improving the health status of diabetic patients. Alpha lipoic acid (ALA) is a powerful biological antioxidant. However, the role of exercise training and ALA on IAPP are not well understood. The aim of this study was to investigate the effect of moderate-intensity interval training and ALA supplementation on serum irisin, visfatin and insulin resistance in type 2 diabetic rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 42 Wistar rats (average and age of 12 weeks and weight of  $230 \pm 8$  grams) were randomly assigned to 6 groups: control, diabetic, saline, supplementation, training and training+supplementation. Diabetes was induced by intra-peritoneal injection of streptozotocin (50 mg/kg). The training program included 8 weeks, three sessions per week, and each session with 10 periods of one minute activity at 70% maximum speed and two-minute rest. Moreover, ALA was administered orally 20 mg/kg once a day by gavage. The outcome data was analyzed using one-way analysis of variance and significance level of ( $P \leq 0.05$ ).

**Findings:** The results showed that irisin levels increased significantly in training, supplementation and supplementation+training groups than diabetic group ( $P=0.001$ ). Visfatin ( $P=0.021$ ), Glucose and insulin-resistance significantly decreased in training and supplementation+ training groups than control group ( $P=0.011$ ,  $P=0.008$  respectively).

**Conclusion:** It seems that combination of moderate intensity interval training and Alpha lipoic acid can have a positive effect on diabetes control by increasing irisin and decreasing visfatin, glucose and insulin- resistance levels.

**Key words:** Diabetes, Interval training, Anti-oxidant, Irisin, visfatin

---

<sup>1</sup> . corresponding author

Amin Farzaneh Hesari

Address: Department of Exercise Physiology, Sar.C., Islamic Azad University, Sari, Iran

Phone:09113707492

Email: [af.hessari@gmail.com](mailto:af.hessari@gmail.com)

## اثر تعاملی یک دوره تمرین هوازی اینتروال و آلفالیپوئیک اسید بر سطوح آیریزین، ویسفاتین و مقاومت به انسولین در موشهای دیابتی

امین فرزانه حساری<sup>۱\*</sup>، محمدمهدی جعفری، نیلوفر دستجردی شاحسین

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۲/۳۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۱۱، تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۳/۳۱

### چکیده:

**زمینه و هدف:** مداخله ورزشی و دارویی مخصوصاً داروهای گیاهی، از جمله بهترین رویکردهای بهبود وضعیت در افراد دیابتی محسوب می‌شود. از طرفی، آلفالیپوئیک اسید یک آنتی‌اکسیدان بیولوژیکی قوی است. با این حال، اثر همزمان تمرین ورزشی و آلفالیپوئیک اسید بر دیابت بخوبی مشخص نیست. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی اینتروال با شدت متوسط و مصرف آلفالیپوئیک اسید بر مقادیر آیریزین، ویسفاتین و مقاومت به انسولین در موشهای دیابتی نوع دو بود. **مواد و روشها:** در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش نر (میانگین سنی ۱۲ هفته و وزن  $230 \pm 8$  گرم) بطور تصادفی به ۶ گروه (سالم، دیابتی، سالین، تمرین، مکمل، مکمل + تمرین) قرار گرفتند. دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (۵۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن) القا شد. گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه شامل ۱۰ وهله یک دقیقه‌ای دویدن روی ترمیل با شدت ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی با دو دقیقه استراحت بین ستها را اجرا کردند. آلفالیپوئیک اسید به مقدار  $20 \text{ mg/kg}$  در روز بصورت گاواژ به موشها داده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یکطرفه و سطح معناداری  $0.05$  استفاده شد.

**یافته‌ها:** یافته‌ها نشان داد که آیریزین افزایش معناداری در گروه‌های مکمل، تمرین و تمرین + مکمل نسبت به گروه دیابتی داشت ( $P=0.001$ ). میزان ویسفاتین ( $P=0.021$ )، میزان گلوکز ( $P=0.011$ ) و مقاومت به انسولین ( $P=0.008$ ) در گروه‌های تمرین و مکمل + تمرین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دیابت داشت.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که تمرین هوازی اینتروال با شدت متوسط به همراه با مصرف آلفالیپوئیک اسید می‌تواند با افزایش آیریزین و کاهش ویسفاتین، گلوکز و مقاومت انسولین تأثیر مثبت بر کنترل دیابت نوع دو بگذارد.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت، تمرین هوازی اینتروال، آنتی‌اکسیدان، آیریزین، ویسفاتین

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول

امین فرزانه حساری

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تلفن: ۰۹۱۱۳۷۰۷۴۹۲

ایمیل: [af.hessari@gmail.com](mailto:af.hessari@gmail.com)

## مقدمه:

دیابت بیماری متابولیکی است که با افزایش غلظت گلوکز خون ناشی از نقصان ترشح انسولین، مقاومت انسولینی و یا ترکیبی از هر دو مورد مشخص می‌شود (۱). این بیماری به‌طور چشم‌گیری در سراسر جهان در حال افزایش است و عامل اصلی خطر افزایش برخی از بیماری‌ها و مرگ و میر، خطر مستقلاً برای هر دو نوع بیماری ماکروواسکولار شامل انفارکتوس میوکارد و سکتۀ مغزی و نیز بیماری‌های میکروواسکولار شامل نوروپاتی است که اغلب با دیگر عوامل خطرزای قلبی عروقی مانند فشارخون بالا، فقدان فعالیت بدنی، اختلال چربی و چاقی همراه است (۲). چاقی، ارتباط نزدیکی با دیابت و مقاومت به انسولین دارد؛ اما سازوکارهایی که در زمینه مقاومت به انسولین حاصل از چاقی مطرح هستند، به‌خوبی مشخص نشده‌اند (۱،۳).

بافت چربی علاوه بر ذخیره انرژی، تعدادی از ملکول‌های زیست‌فعال را تولید و ترشح می‌کند که آدیپوسیتوکین (آدیپوکین) نامیده می‌شوند (۴). آدیپوکین‌ها در فرآیندهای گوناگون متابولیکی شامل تنظیم اشتها، حساسیت انسولینی، هزینه کرد انرژی، عملکرد قلبی عروقی و التهاب شرکت دارند (۴). بنابراین، اختلال در ترشح آدیپوکین‌ها ممکن است در اختلالات متابولیکی و التهابی اثرگذار باشد (۵). ویسفاتین آدیپوکین جدیدی است که به‌طور عمده در بافت چربی احشایی تولید و نقش مهمی در تنظیم گلوکز ایفا می‌کند (۶). از جمله ویژگی‌های مهم ویسفاتین تنظیم سیستم ایمنی است که در پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲ نقش دارد (۷). با مروری بر تحقیقات گذشته مشخص می‌شود که ویسفاتین اثرات شبه انسولینی دارد. ویسفاتین با اتصال به گیرنده‌های انسولین در جایگاهی مستقل از جایگاه اتصال انسولین اثرات شبه انسولینی خود را اعمال می‌کند (۸). مطالعات نشان می‌دهند که در شرایطی مانند چاقی و دیابت سطوح ویسفاتین افزایش می‌یابد. فوکارا و همکاران نشان دادند که رابطه معنی‌دار مثبتی بین میزان چربی نمایه توده بدن و سطوح ویسفاتین وجود دارد (۸). همچنین، افزایش سطوح ویسفاتین در افراد دیابتی گزارش شده و نشان داده شده است که رابطه‌ای بین افزایش تخریب سلول‌های بتای پانکراس و افزایش سطح پلاسمایی ویسفاتین وجود دارد (۷،۹).

عضله اسکلتی در تنظیم جنبه‌های بی‌شماری از بیولوژی ارگانیسم مشارکت دارد به طوری که اختلال عضلانی بیماری‌های بی‌شماری از جمله دیابت، کاشکسی و سارکوپنیا را به دنبال دارد (۱۰). عضله اسکلتی اثرات خود را به وسیله تغییرات ایجاد شده در مقادیر گیرنده فعال شده تکثیر پروکسی‌زومی هم‌فعال‌کننده آلفا ( $PGC-1\alpha$ ) و عوامل ترش‌خود یعنی مایوکاین‌ها اعمال می‌کند (۱۱). آیریزین، مایوکاینی که به‌وسیله فعالیت ورزشی و  $PGC-1\alpha$  عضلانی ویژه موش‌های ترانسژنیک افزایش می‌یابد و محصول جدا شده از پروتیین غشایی فیبرونکتین موسوم به FNDC5 است (۱۲). افزایش سیستمیک مقادیر آیریزین، چاقی ناشی از رژیم غذایی پر چرب را کاهش می‌دهد و تحمل به گلوکز را در موش‌های تغذیه‌کننده با غذای پرچرب را افزایش می‌دهد. از آن مهم‌تر این‌که آیریزین موجب قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید به وسیله القای پروتیین جداکننده یک می‌شود. بنابراین، آیریزین می‌تواند درمانی در مقابل بیماری‌های چاقی و دیابت باشد (۱۳). با توجه به این موضوع تعدادی از پژوهش‌ها از این یافته تا حدی حمایت کرده‌اند. در این راستا، Huh و همکاران نشان دادند که سطح آیریزین ارتباط منفی معنی‌داری با مقاومت به انسولین و چاقی دارد (۱۴).

تمرین ورزشی یکی از موثرترین راه‌ها برای بهبود بیماران دیابت نوع دو است و نقش مستقلاً در پیشگیری و با تاخیر انداختن زمان شروع دیابت نوع دو دارد. انجمن دیابت آمریکا برای افراد دیابتی پیشنهاد می‌کند که تمرینات هوازی با شدت متوسط را انجام دهند (۵). تمرین هوازی می‌تواند از طریق افزایش انتقال دهنده‌های گلوکز به درون سلول‌های عضلانی و سوبسترای انسولین و همچنین افزایش توده عضلانی سبب افزایش پاسخ دهی بدن به انسولین شود و حساسیت به انسولین را افزایش دهد (۵).

در دیابت افزایش تولید رادیکال های آزاد و کاهش آنتی اکسیدان ها باعث افزایش استرس اکسایشی می شود که این موضوع منجر به اثرات مخرب متعددی در دیابت می گردد. لذا مصرف آنتی اکسیدان ها می تواند نقش بسزایی داشته باشد. مکمل آلفالیپوئیک اسید (ALA) یک آنتی اکسیدان قوی است و به عنوان کوفاکتور در کمپلکس آنزیمی دهیدروژناز میتوکندریایی در متابولیسم فعالیت دارد. این ماده از یک طرف می تواند به طور مستقیم رادیکال های پروکسیل تولید شده در مرحله آبی و غشای میکروزومی را از بین برده، از طرف دیگر با احیای آسکوربیل و کرومانوکسیل موجب افزایش قدرت سایر آنتی اکسیدان ها گردد (۱۵). تحقیقات انجام شده نشان می دهد ALA علاوه بر اثری که در افزایش فعالیت ذاتی انتقال دهنده های گلوکز دارا می باشد، با افزایش فسفریلاسیون تیروزین در سوسترای ۱ گیرنده انسولین و به دنبال آن، فعالسازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز، سرعت جابجایی این انتقال دهنده های گلوکز به غشای پلاسمایی را رهبری می کند (۱۶). همچنین شواهد جدید حاکی از آن است که ALA با کاهش وزن و افزایش مصرف انرژی و کاهش تجمع تری گلیسیرید در بافت چربی و غیر چربی از دفع گلوکز از طریق کلیه پیشگیری کرده و در سلول های پانکراس نقش محافظتی دارد و بر این اساس در موش های آزمایشگاهی چاق از ابتلا به دیابت پیشگیری کرده است (۱۵). از طرف دیگر، در یک مطالعه مشخص گردید لیپوئیک اسید می تواند باعث بهبود متابولیسم گلوکز در عضلات اسکلتی در موش های چاق و مبتلا به مقاومت انسولین نژاد زوکر شود (۱۷). میداوی و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود نشان دادند که رژیم غذایی حاوی ALA در موش هایی که به آن ها گلوکز خورنده شده بود، باعث کاهش معنی دار سطح گلوکز و همچنین جلوگیری از ایجاد مقاوت به انسولین از طریق فعال سازی روندهای آنتی اکسیدانی می شود (۱۸).

با توجه به مطالعات انجام شده، سازوکارهایی که بتوانند نحوه عملکرد ویسفاتین و آیریزین و ارتباط آن ها را با فاکتورهای خطر بیماری دیابت توضیح دهند، به درستی شناخته نشده اند؛ به طوری که در برخی پژوهش ها، تمرین هوازی منجر به کاهش ویسفاتین (۱۹-۲۰) و افزایش آیریزین شد (۲۱، ۱۴). اما در برخی پژوهش های دیگر، تمرین ورزشی در افراد دیابتی نوع دو تاثیر معنی داری بر متغیرهای مذکور نداشته است (۲۲-۲۳). از طرفی، با توجه به اثرات تمرین هوازی و آلفالیپوئیک اسید در کاهش عوارض دیابت نوع دو و با توجه به این که بیشتر مطالعات تاثیر آلفالیپوئیک اسید و تمرین هوازی را بصورت مستقل بررسی کرده اند، از این رو در این پژوهش محققان به دنبال این سوال هستند که آیا ترکیب هم زمان مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید و تمرین هوازی اینتروال با شدت متوسط بر مقادیر ویسفاتین و آیریزین سرمی و مقاومت به انسولین در موش های دیابتی نوع دو اثر هم افزایی دارد؟

## مواد و روش ها

این مطالعه تجربی بر روی ۴۲ سر موش نر نژاد ویستار (با سن ۱۲ تا ۱۴ هفته و وزن ۲۴۰-۲۲۰ گرم) در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی ساری انجام شد. موش های مورد مطالعه به تعداد ۵ سر در هر قفس از جنس پلی کربنات (۳۰ × ۱۵ × ۱۵ سانتی متر) در یک شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای  $22 \pm 2$  سانتیگراد، رطوبت  $50 \pm 5$  درصد، یک چرخه شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد ساری تایید گردید.

موش ها پس از آشنایی با پروتکل تمرینی به ۶ گروه کنترل سالم، دیابتی، سالین، مکمل ALA، تمرین هوازی و تمرین هوازی+ALa تقسیم شدند. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آن ها بود. در این مطالعه برای دیابتی نمودن موش ها از روش استرپتوزوسین به صورت تک

دوز استفاده شد. به این صورت که با تزریق تک دوز ۵۰ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوسین به صورت داخل صفاقی القای دیابت صورت گرفت و قند بالای ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر در ۴۸ ساعت پس از تزریق، به عنوان دیابت القاشده در نظر گرفته شد (۲۴). قبل از شروع پروتکل تمرینی، آزمودنی ها گروه های تمرین هوازی اینتروال و مکمل ALA+تمرین هوازی اینتروال به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط نوارگردان (مخصوص فعالیت بدنی حیوانات آزمایشگاهی، ساخت ایران)، در یک هفته طی ۵ جلسه، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه تمرینی هوازی اینتروال به مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته بود که هر جلسه شامل ۱۰ ست فعالیت یک دقیقه ای با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و ۲ دقیقه استراحت بین ست ها بود که در هفته اول با سرعت ۱۴ متر در دقیقه شروع و هر هفته ۲ متر در دقیقه بر سرعت اضافه شد تا در هفته هشتم به ۲۸ متر در دقیقه رسید (۲۵). موش هایی که در هر مرحله به دلایل مختلفی نسبت به تمرین ورزشی واکنش نشان دادند از مطالعه حذف شدند. به منظور مکمل دهی، میزان ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش ها مکمل آلفالیپوئیک اسید (Neurolipon-MIP 600, MIP-Pharma Polska, Poland) در متیل سلولز حل شده و بصورت گاوژ در هر روز به موش ها داده شد (۱۸).

برای بررسی متغیرهای بیوشیمیایی، با توجه به حذف اثر پاسخ فیزیولوژیکی فعالیت ورزشی عمل خونگیری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین انجام شد. موش ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳-۵ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن) بی هوش و نمونه های خون از ورید اجوف فوقانی گرفته و در لوله های فالتون جمع آوری شد. نمونه های خونی در لوله های محتوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع آوری شده و سپس با ۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در ۴ درجه سانتیگراد سانتریفوژ گردید و سرم مذکور را در چهار میکروتیوب الیکوت شده و تا زمان انجام آزمایشات در ۸۰- درجه سانتیگراد ذخیره شد. اندازه گیری غلظت سرمی ویسفاتین به روش الایزا و با استفاده از کیت های مخصوص- ساخت چین، با ضریب % (CusabioBiothech, Wuhan) با حساسیت ۰/۲ نانوگرم در میلی لیتر) و برای آیریزین Bioassay technology laboratory, China با حساسیت ۰/۰۳ نانوگرم در میلی لیتر) انجام شد. گلوکز با روش آنزیمی- رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه گیری شد. مقاومت به انسولین با روش ارزیابی مدل هومئوستازی و مطابق با فرمول زیر محاسبه شد (۲۶):

۲۲۵ / انسولین (میلی واحد بر میلی لیتر) × گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر) = مقاومت به انسولین

پس از تایید توزیع نرمال داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، به منظور تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه اختلاف بین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری در نظر گرفته شده ۰/۰۵ و کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

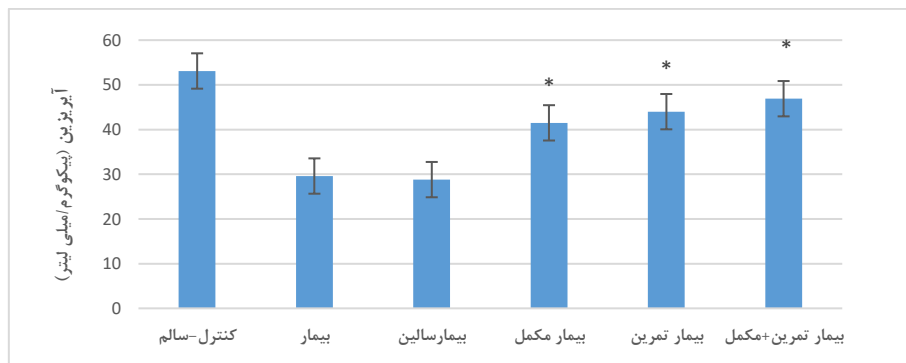
## نتایج

در جدول ۱ میانگین وزن، سطح گلوکز و انسولین و مقاومت انسولینی موش ها، بعد از هشت هفته تمرین و مصرف آلفالیپوئیک اسید در گروه های تحقیق ارائه شده است. نتایج نشان داد که در گروه های تمرین و مکمل+تمرین نسبت به گروه دیابت میزان گلوکز ( $P=0/011$ ) و شاخص مقاومت انسولین ( $P=0/032$ ) کاهش معنی داری یافت. میزان انسولین افزایش معنی داری در گروه مکمل+تمرین نسبت به گروه دیابت داشت ( $P=0/008$ ).

جدول ۱. انحراف معیار  $\pm$  میانگین تغییرات وزن، سطح گلوکز، انسولین ناشتا و مقاومت انسولین سرم گروه‌های تحقیق (n=7)

متغیر	کنترل	دیابت	دیابت سالیین	دیابت تمرین	دیابت مکمل	دیابت+مکمل+تمرین
وزن اولیه (گرم)	۲۳۲/۲۶ $\pm$ ۵/۶	۲۳۹/۱۴ $\pm$ ۴/۳	۲۳۱/۲۲ $\pm$ ۴/۳	۲۳۱/۶۷ $\pm$ ۵/۴	۲۳۸/۳۷ $\pm$ ۴/۲	۲۳۵/۲۲ $\pm$ ۳/۷
وزن بعد از ۸ هفته تمرین (گرم)	۲۳۶/۴ $\pm$ ۴/۷	۲۵۵/۱ $\pm$ ۴/۷	۲۴۳/۵ $\pm$ ۳/۴	۲۲۲/۲ $\pm$ ۴/۲	۲۳۶/۴ $\pm$ ۳/۶	۲۱۹/۱ $\pm$ ۳/۷
انسولین (میکروواحد/ میلی لیتر)	۸/۶۴ $\pm$ ۴/۱۲	۷/۱ $\pm$ ۲۵/۷	۷/۲۴ $\pm$ ۶/۱	۷/۶۷ $\pm$ ۴۷/۳	۷/۴ $\pm$ ۸۱/۷	۷/۸۷ $\pm$ ۸۲/۵*
گلوکز (میلی گرم/ دسی لیتر)	۹۵/۵ $\pm$ ۹/۴	۲۸۷/۲ $\pm$ ۲۶/۲	۲۹۱/۱ $\pm$ ۲۶/۱	۲۱۳/۴ $\pm$ ۲۶/۶*	۲۵۴/۷ $\pm$ ۲۹	۱۹۴/۸ $\pm$ ۱۶*
شاخص مقاومت به انسولین (HOMA)	۲/۰۲ $\pm$ ۱۳/۱	۱۹/۲ $\pm$ ۴/۸	۳/۷ $\pm$ ۵/۱	*۲/۹ $\pm$ ۳/۹	۱/۴ $\pm$ ۴/۴	۳/۷ $\pm$ ۰/۹*

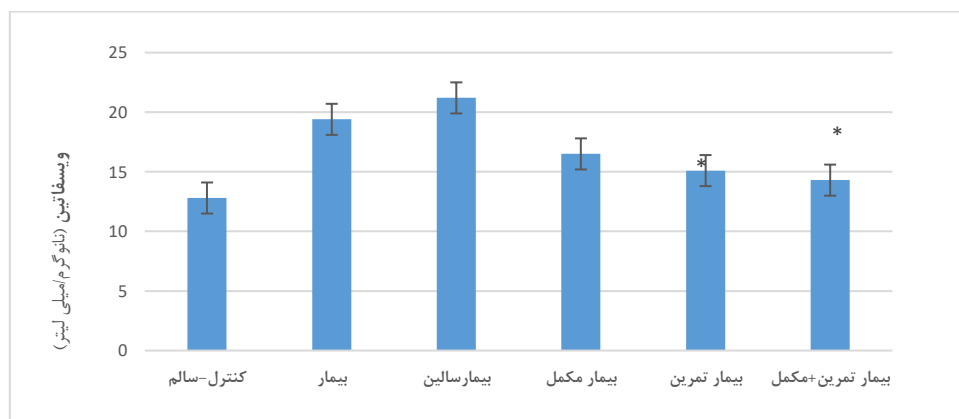
نتایج آزمون ANOVA یکطرفه و آزمون تعقیبی Tukey \*اختلاف معنی دار با گروه دیابت



نمودار ۱. مقایسه میانگین تغییرات آیریزین سرم گروه‌های تحقیق (n=7)

آزمون آماری ANOVA یکطرفه و آزمون تعقیبی Tukey

\* اختلاف معنادار نسبت به گروه بیمار و سالیین



نمودار ۲. مقایسه میانگین تغییرات ویسفاتین سرم گروه‌های تحقیق (n=7)

آزمون آماری ANOVA یکطرفه و آزمون تعقیبی Tukey \* اختلاف معنادار نسبت به گروه بیمار و سالیین

نتایج نشان داد تفاوت معنی داری در میزان تغییرات آیریزین بین گروه‌های مختلف وجود دارد ( $F=7/415$ ,  $p=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که مقادیر آیریزین سرمی در گروه‌های تمرین ( $P=0/008$ )، مکمل ( $P=0/011$ ) و مکمل+تمرین ( $P=0/001$ ) نسبت به گروه دیابت افزایش معنی داری داشت. (نمودار ۱). تفاوت معنی داری در میزان تغییرات ویسفاتین بین

گروه‌های مختلف وجود دارد ( $F=12/387, p=0/021$ ). مقادیر ویسفاتین سرمی در گروه‌های تمرین ( $P=0/021$ ) و تمرین+مکمل ( $P=0/001$ ) نسبت به گروه دیابت کاهش معنی‌داری داشت. (نمودار ۲).

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین استقامتی و مکمل هر کدام به تنهایی و در تعامل با هم منجر به افزایش آیریزین سرمی در موش‌های دیابتی شد. در ارتباط با اثر تمرین هوازی بر آیریزین، مطالعات مختلفی صورت گرفته که نتایج هم‌سو و ناهم‌سویی را گزارش کرده‌اند. در همین راستا، با قدم و همکاران افزایش آیریزین سرمی موش‌های دیابتی را بعد از هشت هفته تمرین هوازی نشان دادند (۲۷). مطالعه انجام شده توسط فتحی و همکاران نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی موجب افزایش سطح پلاسمایی آیریزین در موش‌های دیابتی نوع دو می‌شود (۲۸). با این حال، مطالعات بعدی نشان دادند که یک دوره تمرین استقامتی منجر به کاهش غلظت آیریزین می‌شود (۲۹-۳۰). حیدری و همکاران گزارش کردند که یک دوره تمرین هوازی با شدت متوسط بر میزان آیریزین موش‌های دیابتی اثر چندانی ندارد (۳۱). نتایج متناقض گزارش شده در مطالعات صورت گرفته، می‌تواند به دلیل تفاوت در پروتکل‌های تمرینی به ویژه شدت تمرینات ورزشی و همچنین تفاوت در آزمودنی‌ها باشد. همچنین، مشخص شده است که کاهش وزن بدن ناشی از جراحی، منجر به کاهش سطوح آیریزین می‌شود (۲۹) و با توجه به این که تمرین استقامتی با کاهش وزن بدن و درصد چربی همراه است، می‌تواند تا حدودی دلیلی بر عدم افزایش معنی‌دار یا کاهش آیریزین در مطالعه کوچکاراکا و همکاران باشد. با این حال، بایستی تولید آیریزین از سایر اندام‌ها (نه فقط عضله) را نیز مد نظر قرار داد (۲۸). به نظر می‌رسد بخشی از وجود تفاوت‌ها نسبت به سایر مطالعات که نتوانستند افزایش معنی‌دار آیریزین در گردش خون را نشان دهند به این موضوع برمی‌گردد. همچنین، بایستی در تفسیر سطوح افزایش یافته آیریزین عواملی نظیر حساسیت به انسولین، مقادیر لیپوپروتئین با چگالی بالا، غلظت ATP در عضله را در نظر گرفت که ممکن است سطوح آیریزین را مستقل از PGC-1 $\alpha$  تنظیم کنند (۱۴). برخی مطالعات نشان داده‌اند که توده خالص، توده چربی و غلظت گلوکز به طور مستقیم با سطوح آیریزین در خون مرتبط است (۱۴، ۱۵). از طرفی، هوه و همکاران گزارش کردند که شدت فعالیت ورزشی عاملی موثر بر تحریک آیریزین است. در تحقیق حاضر، شدت تمرینات تناوبی بیشتر از مطالعات دیگر (۲۹-۳۰) بود. سازوکار دقیق اثر احتمالی آلفالیپوئیک اسید بر آیریزین به روشنی مشخص نیست. با این حال ممکن است آلفالیپوئیک اسید باعث تحریک فعال‌سازی گیرنده‌های  $\beta 2$  آدرنرژیک توسط کاتکولامین‌ها می‌شود که منجر به افزایش cAMP و در نتیجه فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی CREB (پروتئین متصل به عناصر حساس به cAMP) می‌شود و در نهایت بیان PGC-1a را افزایش می‌دهند. افزایش بیان PGC-1a شاید مکانیسمی برای تعدیل جریان‌های متابولیکی در عضله اسکلتی در پاسخ به کاهش سطوح ATP و دگرگونی نیازهای سوختی است (۳۲). این که مکمل آلفالیپوئیک اسید منجر به فعال‌سازی این مسیر سیگنالینگ شود نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که غلظت ویسفاتین به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی تناوبی به تنهایی و به همراه مصرف آلفالیپوئیک اسید در موش‌های دیابتی کاهش یافت ولی مکمل آلفالیپوئیک اسید به تنهایی منجر به کاهش غیر معنی‌داری ویسفاتین نسبت به گروه بیمار شد. مشابه با نتایج مطالعه حاضر، زندی و همکاران نشان دادند که ۱۰ هفته تمرین هوازی به تنهایی و به همراه مکمل چای سبز منجر به کاهش میزان ویسفاتین زنان چاق دیابتی شد (۱۹). ایران‌دوست و همکاران گزارش کردند غلظت ویسفاتین بعد از هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل دارچین در موش‌های دیابتی نوع دو کاهش یافت (۳۳). لی و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرینات ورزشی منظم سطح رزیستین را در کودکان چاق و دارای دیابت نوع ۲ کاهش داده



و باعث بهبود کنترل شاخص های گلیسمی می شود (۲۰). در مقابل، فتحی و همکاران گزارش کردند که هشت هفته تمرین مقاومتی اثری بر میزان ویسفاتین موش های دیابتی نداشت (۲۲). توفیقی و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی بر سطوح رزیستین و نیمرخ گلیسمی در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ تاثیر ندارد (۲۳). تفاوت در نتایج این پژوهش ها ممکن است به علت تفاوت در نوع آزمودنی ها و نوع تمرینات باشد.

شواهد نشان داد سطح ویسفاتین پلازما با توده چربی، توده وزن و BMI ارتباط معنی دار دارد (۳۴). بسیاری از مطالعات کاهش ویسفاتین را به بهبود در ترکیب بدنی و شاخص مقاومت به انسولین نسبت دادند و عنوان کردند شاید بتوان بخشی از کاهش در سطح سرمی ویسفاتین ناشی از اجرای تمرین هوازی را به بهبود کلیه شاخص های بدن سنجی مرتبط با چاقی نسبت داد. از آن جا که وزن موش ها بعد از هشت هفته تمرین در پژوهش حاضر کاهش یافته بود، شاید یکی از دلایل کاهش معنی دار ویسفاتین در مطالعه حاضر ناشی از چربی بدن باشد. از طرفی، با توجه به این که در تحقیق حاضر سطوح گلوکز و انسولین کاهش معنی داری در گروه تمرین و مکمل+تمرین داشت و همراه با کاهش معنی دار ویسفاتین شد، بنابراین از آن جا که ویسفاتین نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین دارد، شاید کاهش انسولین و گلوکز یکی از فاکتورهای مؤثر بر کاهش ویسفاتین باشد (۳۵). همچنین، با توجه به آثار شبه انسولینی ویسفاتین در افزایش برداشت گلوکز در سلول های بافت چربی و عضله و کنترل متابولیسم گلوکز، مطالعات متعددی بر وجود رابطه بین غلظت ویسفاتین و مقاومت انسولینی اذعان داشته اند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد انسولین سرمی و مقاومت به انسولین بعد از هشت هفته تمرین هوازی اینتروال و مصرف آلفالیپوئیک اسید در موش های دیابتی نوع دو کاهش معنی داری یافت. در این رابطه، محمدی و همکاران کاهش معنی دار انسولین سرم بعد از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در موش های دیابتی را گزارش کردند (۳۶). در مقابل، صالحی و همکاران گزارش کردند که ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر انسولین سرمی تاثیر معنی داری ندارد (۳۷). از دلایل ناهمسوایی می توان به نحوه دیابتی کردن موش های صحرایی اشاره کرد. هنگام فعالیت ورزشی، میزان ترشح انسولین خون کاهش می یابد، سطح انسولینی پایه و سطح انسولینی تحریک شده گلوکز می یابد. چنین تمرین ورزشی منجر به کاهش mRNA لازم برای تولید انسولین و گلوکوکیناز در پانکراس می شود. بنابراین به نظر می رسد حداقل دو سازوکار سلولی وجود دارد تا میزان ترشح انسولین را کاهش دهد. اول، کاهش mRNA پروانسولینی نشان دهنده کاهش سنتز انسولین در کبد است. دوم، از آنجا که وجود گلوکوکیناز در کبد برای حساسیت سلولهای بتای پانکراس به انسولین ضروری است، بنابراین کاهش میزان mRNA گلوکوکیناز ممکن است منجر به کاهش میزان حساسیت این سلول ها به انسولین شده و میزان ترشح آن را کاهش دهد (۳۸). تحقیقات انجام شده نشان می دهد ALA علاوه بر اثری که در افزایش فعالیت ذاتی انتقال دهنده های گلوکز دارا می باشد، با افزایش فسفریلاسیون تیروزین در سوبسترای ۱ گیرنده انسولین و به دنبال آن، فعال سازی فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز و AKt1، باعث افزایش سرعت جابه جایی انتقال دهنده های گلوکز به غشای پلاسمایی می شوند (۳۹). در واقع آلفالیپوئیک اسید، ظرفیت سیستم انتقال گلوکز را از طریق تحریک انسولین افزایش می دهد و در ضمن هر دو مسیر اکسیداتیو و غیراکسیداتیو متابولیسم گلوکز در عضلات مقاوم به انسولین را تحریک می کند (۱۷).

دیگر نتایج پژوهش حاضر حاکی از آن است که گلوکز سرمی در اثر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل ALA در موش های دیابتی نوع دو کاهش معنی داری یافت. کاظمی و همکاران گزارش کردند هشت هفته تمرین هوازی و تناوبی شدید به ترتیب، منجر به کاهش معنی دار گلوکز خون در موش های دیابتی می شود (۴۰) که با نتایج تحقیق حاضر همسو است. سازوکارهای متعددی در بهبود جذب و پالایش گلوکز بر اثر فعالیت ورزشی ممکن است وجود داشته باشد که شامل افزایش جریان خون عضلانی، افزایش اتصال انسولین به گیرنده اش و افزایش انتقال گلوکز به وسیله تحریک جابجایی GLUT-4 به



سطح سلول عضلانی می‌باشد. این سازگاری‌ها به شدت تحت تاثیر هزینه‌کرد انرژی می‌باشد (۳۸). در مطالعاتی که حجم تمرین و در نتیجه هزینه‌کرد انرژی بر اثر تمرین در مقایسه با مطالعاتی که بهبود سطح گلوکز را گزارش نموده‌اند، بسیار پایین‌تر است. علاوه بر این، عوامل متفاوتی از قبیل نوع تغذیه، پروتکل تمرینی، نوع آزمودنی‌ها، شدت و مدت تمرین ورزشی ممکن است در نتایج متناض مطالعات دخیل باشد.

### نتیجه‌گیری

از نتایج تحقیق می‌توان نتیجه‌گیری کرد که هشت هفته تمرین هوازی اینتروال با شدت متوسط و مصرف آلفالیپوئیک اسید با تغییر در برخی آدیپوسایتوکاين‌ها و مایوکاين‌ها مرتبط با مقاومت به انسولین، ممکن است تأثیرات مثبتی در کنترل دیابت موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو داشته باشد. با این وجود، شناخت و مکانیسم‌های عهده‌دار فرآیند آپوپتوز سلول‌های بتا در دیابت نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی کسانی که در پیشبرد اجرای این مطالعه همکاری داشتند و از داوران محترم به خاطر ارائه نظرهای ساختاری و علمی سپاسگزاری می‌شود.

### حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

### تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

### منابع

1. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):1-13. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.011.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
3. Sajjadi S, Akbari rad M, Hejazi S, Firoozi A, Akbari Rad F, Azami G, Afraze M, Khodashahi R. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Pulmonary Diseases: A Systematic Review. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine*, 2018;6(2): 274-281. doi: 10.22038/jctm.2018.13587.1090
4. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117(8): 241–50. doi: 10.1055/s-0029-1192044.
5. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, and Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes developments: focus on its antioxidant and antiinflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10(14): 1-15. doi: 10.1186/1475-2840-10-12.

6. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5): 192-203. doi: 10.2223/JPED.1709.
7. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37(3): 206-17. doi: 10.1515/JPM.2009.054
8. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005, 307(4): 426-35. doi: 10.1126/science.1097243.
9. Hammarstedt A, Pihlajama ki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson P-A, Laakso M, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *Clin Endoc & Met*, 2006; 91(3): 118-29. doi: 10.1210/jc.2005-1395.
10. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the athogenesis. *Ageing Res Rev*, 2017; 35: 200-21. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.008.
11. Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(4):270-5. doi: 10.1097/MCO.0000000000000283.
12. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-8. <https://doi.org/10.1038/nature10777>.
13. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J pharmacopunctur*, 2017; 20(4): 235. doi: 10.3831/KPI.2017.20.029.
14. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Inter J of Obesity* 2014, 38(12): 1538-44. doi: 10.1038/ijo.2014.42.
15. Rochette, L.; Ghibu, S.; Muresan, A.; Vergely, C. Alpha-lipoic acid: Molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015, 93, 1021–1027. doi: 10.1139/cjpp-2014-0353.
16. Huang EA, Gitelman SE. The effect of oral alpha-lipoic acid on oxidative stress in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 2008 Jun;9(3 Pt 2):69-73. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00342.x.
17. Peth JA, Kinnick TR, Youngblood EB, Tritschler HJ, Henriksen EJ. Effects of a unique conjugate of alpha-lipoic acid and gammalinolenic acid on insulin action in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Feb;278(2):453-9. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.2.R453.
18. Midaoui A, Fantus G, Boughrou A, Couture R. Beneficial Effects of Alpha-Lipoic Acid on Hypertension, Visceral Obesity, UCP-1 Expression and Oxidative Stress in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Antioxidants*, 2019, 8, 648.
19. Zandi Dareh Gharibi Z, Faramarzi M, Banitalebi E. The Effect of Rhythmic Aerobic Exercise and Green Tea Supplementation on Visfatin Levels and Metabolic Risk Factors in Obese Diabetic Women. *Medicinal Plants* 2018, 17 (4): 35-44. <http://jmp.ir/article-1-2301-en.html>
20. Lee SS, Kang S. Effects of regular exercise on obesity and type 2 diabete mellitus in Korean children: improvements glycemic control and serum adipokines level. *Journal of physical therapy science* 2015;27(6):1903-7. doi: 10.1589/jpts.27.1903
21. Hinkley JM, Konopka AR, Suer MK, Harber MP. Short-term intense exercise training reduces stress markers and alters the transcriptional response to exercise in skeletal muscle. *American J Physio Regu, Integ Comp Physiology* 2017, 312: 426–33. doi: 10.1152/ajpregu.00356.2016.
22. Fathi R, Aslani Moghanjoughi S, Talebi E, Safarzadeh A, Seighal H. Effect of 8-week resistance training on plasma visfatin levels and its relation to insulin resistance in insulin-resistant male rats. *Iranian Diabets and Metabolism* 2015, 14(6): 24-36.
23. Tofighi A, Samadian Z. Comparison of 12 Weeks Aerobic with Resistance Exercise Training on Serum Levels of Resistin and Glycemic Indices in Obese Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes (Comparison of Two Exercise Protocols). *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2014;12(6). (Farsi)
24. Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *Journal of diabetes research* 2015; 12:1-8. doi: 10.1155/2015/307285.
25. Hajjighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous ad interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats

- with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem* 2018, 24(6): 1-8. doi: 10.1080/13813455.2018.1441872.
26. Rubin D, McMurray R, Harrell J, Hackney A, Thorpe D, Haqq A. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: The role of weight status and exercise. *Metabolism* 2016; 57(5): 683-90. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.005
  27. Baghadam M, Mohamadzadeh Salamat K, Azizbeygi K, Baesi K. The effect of 8 weeks aerobic training on cardiac PGC-1 $\alpha$  gene expression and plasma irisin in STZ-induced diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2019, 18, 5. (Farsi) <http://ijdd.tums.ac.ir/article-1-5880-en.html>
  28. Fathy MA. Effect of chronic aerobic exercise training on serum irisin level in type 2 diabetic rats. *Al-Azhar Med J* 2017, 46(4): 919-38. doi: 10.12816/0045176
  29. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281(3):739-49. doi: 10.1111/febs.12619.
  30. Kucukkaraca H, Sogut M. Investigation of the effect of exercise on irisin hormone in experimentally induced diabetic rats. *International J. of Health Services Research and Policy* 2017, 2(2): 51– 57. <https://doi.org/10.23884/ijhsrp.2017.2.2.03>
  31. Heidari S, Moghadasi M. Effect of aerobic training intensity on irisin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Physical Activity and Hormones J* 2017, 1 (3): 23-32.
  32. Luo G, Huang B, Qiu X, Xiao L, Wang N, Gao Q, Yang W, Hao L. Resveratrol attenuates excessive ethanol exposure induced insulin resistance in rats via improving NAD<sup>+</sup> /NADH ratio. *Mol Nutr Food Res* 2017; 8(10). doi: 10.1002/mnfr.201700087.
  33. Irandoost T, Abdi A, Abbassi Dalouei A. Effect of aerobic training with cinnamon extract supplementation on Resistin and Glycemic Indexes in rats with insulin-resistant. *Sport Exr Physio* 2019, 1(12), 43-57. Doi: 10.52547/JOEPPA.12.1.43
  34. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Muller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4702-4. doi: 10.1210/jc.2006-1013.
  35. Brema I, Hatunic M, Finucane F, Burns N, Nolan JJ, Haider D, et al. Plasma visfatin is reduced after aerobic exercise in early onset type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(7):600-2. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00872.x.
  36. Mohammadi R, Matin Homaei H, Azarbayjani M, Baesi K. The Effect of 12-Week Resistance Training on Cardiac Hypertrophy, Glucose Level, Insulin, and Insulin Resistance Index in STZ-Induced Diabetic Rats. *Qom Univ Med Sci J* 2017; 11(2):38-45. (Farsi).
  37. Salehi OM, Hoseini A. The Effects of Endurance Trainings on Serum BDNF and Insulin Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Shafayeh Khatam* 2016; 5(2). (Persian).
  38. Cho K, Kim YB. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 119-129. <http://shafayekhatam.ir/article-1-1378-en.html>
  39. Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T, Tritschler HJ, Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by  $\alpha$ -lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*. 2000, 1;43(3):294-303. doi: 10.1007/s001250050047.
  40. Kazemi F, Zahedi Asl S. The Correlation of Plasma Levels of Apelin-13 with Insulin Resistance Index and Plasma Leptin of Diabetic Male Rats after 8-Week Aerobic Exercise. *Arak Medical University Journal* 2015; 18(99): 51-60. (Farsi).