

## مقاله پژوهشی

## تأثیر دوازده هفته تمرین تداومی و تناوبی روی برخی آدیپوکاین و هپاتوکاین‌ها و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع یک

محمد سلماسی، محمدرضا ذوالفقاری دیدنی\*، اکبر نوری حبشی

گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

\*مسئول مکاتبات: m.zolfaghari@urmia.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۹

DOI: 10.22034/ascij.2023.1979751.1466

## چکیده

دیابت به عنوان یکی از بیماری‌های بسیار توسعه یافته در جهان و از دلایل اصلی مرگ و میر در نظر گرفته می‌شود. از راه‌های پیشگیری از دیابت و جلوگیری از عوارض ناشی از آن، انجام فعالیت به روش‌های مختلف است. هدف از پژوهش حاضر بررسی مقایسه تأثیر دوازده هفته تمرین تداومی و تناوبی روی فتوئین b، فتوئین a و گلیپیکان ۴ پلاسما و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع ۱ بود. برای این منظور ۴۰ موش دیابتی نوع یک به ۴ گروه کنترل-سالم، کنترل دیابت، دیابت تمرین تداومی و دیابت تمرین تناوبی تقسیم شدند. گروه تناوبی با دویدن روی در وهله‌های ۳ دقیقه‌ای با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و ریکاوری فعال با سرعت ۱۰ متر در دقیقه با شیب صفر درصد به مدت ۳ دقیقه روی تردمیل، شش تکرار در هر جلسه انجام شد (مدت زمان کل ۳۶ دقیقه). گروه تمرین تداومی نیز دویدن را با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۳۶ دقیقه با شیب ۰٪ درصد انجام دادند. کشتار موشها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی انجام و خونگیری انجام شد. جهت مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. بررسی تغییرات بین گروهی نشان داد که تفاوت معنی دار بین گروه‌ها برای مقاومت به انسولین، فتوئین b، فتوئین a و گلیپیکان ۴ پلاسما وجود دارد ( $p < 0/001$ ). بررسی تغییرات بین گروهی نشان داد که مقاومت به انسولین، فتوئین b، فتوئین a و گلیپیکان ۴ پلاسما کاهش معنی دار در گروه سالم نسبت به گروه دیابتی داشتند ( $p < 0/001$ ). همچنین بین گروه کنترل دیابت با گروه‌های تمرین تداومی و تمرین تناوبی تفاوت معنی دار بین همه شاخص‌ها وجود داشت ( $p < 0/001$ ). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی و تمرین تناوبی می‌تواند باعث کاهش فتوئین b، فتوئین a و گلیپیکان ۴ پلاسما در موشهای دیابتی نوع ۱ شوند. این بهبودها در گروه تمرین تناوبی نسبت به تمرین تداومی بهتر بود.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی، تمرین هوازی، دیابت نوع ۱، مقاومت به انسولین.

## مقدمه

یکی از مشکلات جوامع امروزی، فراگیر شدن پدیده چاقی و اضافه وزن می‌باشد. چاقی به ویژه چاقی مرکزی و عدم تحرک جسمانی عوامل خطرزایی برای پیشرفت دیابت نوع دوم محسوب می‌شود (۱). دیابت به دلیل شیوع بالا و افزایش مرگ و میر ناشی از آن، یک مسئله مهم سلامت عمومی محسوب می‌شود.

میزان کمتری فتوئین A ترشح می‌کنند و تغییرات درصد چربی بدن بر اثر رژیم غذایی و کاهش وزن با تغییرات فتوئین A همبستگی مثبتی را نشان داده است (۷). فتوئین A پروتئین فراوان در سرم است که اخیراً به عنوان ارتباطی بین چاقی، کبد چرب، مقاومت به انسولین و سندروم متابولیک نشان داده شده است (۸). نشان داده شده است که فتوئین A به گیرنده‌های انسولینی متصل و مانع فسفوریلاسیون تیروزین کینازی و سیگنال انسولینی در مدل‌های کشت سلولی شده است (۹). در موش‌های با فتوئین A سرکوب شده، افزایش حساسیت به انسولین، مقاومت در برابر افزایش وزن و کاهش میزان اسید چرب آزاد و تری‌گلیسرید سرم مشاهده شد (۱۰). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که فتوئین A از طریق (TLR) (Toll like receptors) سبب مقاومت انسولینی و سیگنال‌های التهابی می‌شود (۱۱). در برخی از مطالعات مقطعی با گزارش همبستگی مثبت فتوئین A و مقاومت انسولینی در افراد دیابتی، فتوئین A به عنوان فاکتوری مستقل از ترکیب بدنی و فاکتورهای خطرزا بیان شده است و گزارش شده که در شروع بیماری، میزان وقوع دیابت نوع ۲ را صرف نظر از دیگر فاکتورهای خطرزا پیش‌بینی می‌کند (۱۲). از طرفی در بسیاری از مطالعات دیگر ارتباط فتوئین A و فاکتورهای خطرزا در افراد بزرگسال مورد توجه بوده و ارتباط مستقیم آنها با یکدیگر در افراد دیابتی نشان داده شده است (۱۳). با این حال، ارتباط بین فتوئین A، چاقی، مقاومت به انسولین، کبد چرب غیرالکلی و سندروم متابولیک در انسان کمتر مشخص است. فتوئین A از طریق بیان فاکتورهای پیش‌التهابی مانند سایتوکین‌ها در مونوسیت‌ها و ادیپوسیت‌ها سبب افزایش مقاومت انسولینی می‌شود همچنین باعث کاهش بیان ادیونکتین نیز شده است (۱۴، ۱۵). هنیگ و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه‌ی خود بیان کردند که

بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در بیماران دیابتی هستند (۲). در پاتولوژی دیابت، التهاب سیستمی نیز دخیل است که روی بافت‌های مختلف بدن همچون کبد، عضله و بافت چرب تاثیر گذار است (۳). سایتوکین‌هایی از بافت چربی و کبد ترشح می‌شود که در بروز مقاومت انسولین نقش مهمی دارند. بین چاقی، مقاومت به انسولین و آدیپوکین‌های مرتبط با متابولیسم چربی و کربوهیدرات ارتباط وجود دارد و نشان داده شده است که تولید برخی آدیپوکین‌ها در چاقی، دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک تحت تاثیر قرار می‌گیرند (۳، ۴). گلیپیکان-۴ به طور متفاوتی در بافت چربی احشایی و زیر پوستی بیان می‌شود که بیان آن در بافت چربی سفید انسان به طور بالایی با شاخص توده بدن (BMI) و نسبت دور کمر به درو باسن (WHR) ارتباط دارد (۱). گزارش شده است که سرکوب گلیپیکان-۴ منجر به کاهش فعالیت مسیر سیگنالینگ انسولین می‌شود (۵). در مقابل بیان بیش از حد گلیپیکان-۴ منجر به تحریک ERK و فسفوریلاسیون AKT (Protein kinase B) می‌گردد (۵). با افزایش وزن و در نتیجه افزایش درصد چربی بدن، اختلالات متابولیکی همچون دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپدمی و یا بیماری‌های قلبی عروقی افزایش می‌یابد که با ترشح سایتوکین‌ها و آدیپوکین‌ها/هپاتوکین‌ها (فتوئین‌ها) ارتباط مستقیم دارند. فتوئین‌ها اولین بار در سال ۱۹۶۰ از پلاسماي انسان جداسازی شدند و به طور عمده با (Alpha-2-) AHSG (HS-glycoprotein) شناخته می‌شوند و در عملکردهای پاتوفیزیولوژیک متنوعی مانند التهاب، استئوزنز سلول‌های کبدی و مهارکننده کلسیفیکاسیون عروقی با نگر داشتن کلسیم و فسفر محلول در سرم نقش دارند (۶). فتوئین A به طور عمده توسط کبد، زبان و جفت در شرایط اختلال متابولیکی تولید می‌شود. بافت‌های چربی احشایی و زیرجلدی نیز به

همچنین افراد بزرگسال چاق گزارش شده است (۲۱-۲۳). در پژوهشی مدلی را ایجاد کردند که در آن ترشح فتوئین B از کبد توسط استئاتوز افزایش یافته و کاهش گلوکز را از طریق مکانیسم‌های مستقل انسولین کاهش می‌دهد (۲۰). در ارتباط با مکانیسم‌های عملکردی فتوئین B، به همبستگی مثبت بین سطوح LDL و این نوع هایپوکین اشاره شده است. LDL فاکتور کلیدی در گسترش پلاک‌های آتراسکلروتیک می‌باشد و در نواحی زیراندوتلیال LDL با گونه‌های اکسیژنی واکنش می‌دهد و در نهایت اکسید می‌شود. LDL اکسیدشده سبب اختلال در عملکرد اندوتلیال و راه‌اندازی مسیرهای التهابی می‌شود. بنابراین ممکن است فتوئین B در گسترش و ترویج بیماری‌های قلبی از طریق مسیرهای التهابی نقش داشته باشد (۶). در برخی مطالعات در انسان‌ها همبستگی مثبتی بین کلسترول تام (TC) و فتوئین B نشان داده شده است از اینرو ممکن است بتوان همبستگی بین فتوئین B و دیس‌لیپیدی را بیان کرد (۲۴، ۲۵). از راه‌کارهای جلوگیری از اثرات مخرب چاقی و دیابت روی بافت‌های مختلف بدن می‌توان به انجام فعالیت ورزشی اشاره کرد. از گذشته تمرینات هوازی به عنوان یک مدل تمرینی که باعث کاهش وزن شده و تاثیرات مثبتی روی متابولیسم بدن می‌گذارد، شناخته شده است (۲۶). از طرفی امروزه تمرینات تناوبی با شدت بالا به عنوان یک مدل تمرینی رایج مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است که با توجه به حجم تمرینی کم و از طرفی با توجه به تاثیر گذاری بهتر این تمرینات روی بافت چرب می‌تواند روی چاقی و دیابت تاثیر گذار باشد. گزارش شده است که تمرینات تناوبی با افزایش ترشح اپی نفرین و نوراپی نفرین و همچنین افزایش ترشح هورمون‌های کاتابولیسیمی بیشتر همچون هورمون رشد و گلوکاکگون می‌تواند باعث کاهش بافت چرب بیشتر شده و تاثیر

ترشح پروتئین فتوئین A کبدی منجر به پایین آمدن سطح التهاب و سرکوب تولید آدیپونکتین در حیوانات و انسان‌ها می‌شود. این داده‌ها نشان دهنده‌ی نقش مهم کبد چرب در پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین و آترواسکلروز است (۱۴). هم دیابت نوع ۲ و هم مقاومت به انسولین، خطر بیماری قلبی عروقی را افزایش می‌دهند. از اینرو بسیاری از محققان دریافته‌اند که سطح بالای فتوئین A سرم ممکن است یک نشانگر حساس عوارض بزرگ عروقی در بیماران دیابتی باشد (۱۶، ۱۷). یکی دیگر از انواع فتوئین‌ها، فتوئین B می‌باشد که اخیراً به دلیل شباهت ساختاری که با فتوئین A دارد به آن توجه ویژه‌ای شده است. فتوئین B به عنوان یک هپاتوکاین جدید که در استئاتوزیس کبدی افزایش یافته و در عدم تحمل گلوکز مشارکت می‌کند معرفی شده است (۱۸). مطالعات متعددی ارتباط بین دیابت نوع ۲ و اختلالات کلیوی را با سندرم متابولیک گزارش کردند، به این ترتیب نشان دادند که سایتوکاین‌های گردش خون ممکن است در پاتوژنز این اختلالات دخیل باشند (۱۹). از این رو انتظار می‌رود که شیوع بیماری کلیوی دیابت (DKD) افزایش یابد. در این ارتباط در پژوهشی در بیماران کلیوی سطح سرمی فتوئین B کمتری نسبت به گروه کنترل مشاهده و گزارش شد که فتوئین B به طور جدی با عملکرد کلیوی تنظیم می‌شود. پیشنهاد شده است که ممکن است افزایش میزان ادرار در DKD شدید باشد و بر کاهش فتوئین B اثرگذار باشد (۱۸). میکس و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که با بلوکه کردن فتوئین B در موش‌های چاق دیابتی با استئوزنز کبدی تحمل گلوکز و حساسیت انسولینی بهبود یافت و ارتباط بین فتوئین B و التهاب و مقاومت انسولینی نیز گزارش شد (۲۰). در چندین مطالعه افزایش سطوح فتوئین B در بیماران کبد چرب غیرالکی، افراد با بیماری‌های قلبی، افراد با دیابت نوع ۲ و

و تناوبی با شدت بالا روی glypican-4، فتوئین a و فتوئین b در موشهای دیابتی بود.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی است. در این پژوهش، پس از هماهنگی‌های اولیه، ۴۰ موش صحرایی نر هم سن (۶ هفته‌ای) نژاد ویستار از مرکز انستیتو پاستور تهیه شد. این حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه‌ی فعالیت روی نوارگردان به طور تصادفی به ۴ گروه به شرح جدول ذیل تقسیم شدند.

حجم نمونه شامل ۴۰ سر موش نر بالغ نژاد ویستار است که به طور تصادفی بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه تحقیقات حیوانی رابرت و همکاران (۲۰۰۲)، در ۴ گروه ۱۰ تایی انتخاب شدند (۳۱).

پس از انتقال آزمودنی‌ها به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته (هفته‌ی اول) جهت تطابق با محیط جدید به صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفسه‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش حیوانات از غذای مخصوص موشها ساخت شرکت بهپرور-ایران به صورت پلت و دسترسی آزاد مصرف کردند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد. تمام اعمال انجام شده روی حیوانات مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه ارومیه، مستخرج از دستورالعمل هلسینگی بود.

**نحوه دیابتی کردن آزمودنی‌ها و تزریق استرپتوزتوسین**

القای دیابت با یک‌بار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزتوسین (STZ) تهیه شده از شرکت Sigma Aldrich کشور آلمان حل‌شده در بافر سیترات (۴/۵

گذاری بیشتری روی کاهش وزن داشته باشد (۲۷). در یک مطالعه با بررسی اثر ۶ ماه تمرین هوازی بر فتوئین A علی‌رغم بهبود حساسیت انسولینی و نیم‌رخ لیپیدی افزایش معنی‌داری در سطوح فتوئین A مشاهده شد (۲۸). در مطالعه دیگری بر افراد چاق غیردیابتی با اعمال ۶ هفته تمرین هوازی تغییر معنی‌داری در سطوح فتوئین A مشاهده نشد (۲۹). همچنین ۱۲ هفته تمرین هوازی در مردان و زنان چاق مسن تغییر معنی‌داری را در سطوح فتوئین A ایجاد نکرد (۳۰). بیان شده است که نوع تمرین ممکن است بر تغییرات این نوع فتوئین اثرگذار باشد (۲۸). همچنین در پژوهشی بیان شد که فتوئین A در افراد دیابتی با مقاومت انسولینی ارتباط دارد و در افراد غیردیابتی این همبستگی وجود ندارد بنابراین ممکن است فتوئین A در افراد سالم فاکتوری مستقل محسوب شود که تغییرات آن با مکانیزم‌های متفاوتی ارتباط داشته باشد (۱۳). در یک بررسی جامع در مورد ارتباط بین فتوئین A و بیماری قلبی عروقی / اختلالات متابولیکی، سطح فتوئین A به طور مثبت با پروتئین واکنش C ارتباط و با سطح آدیپونکتین همبستگی منفی نشان می‌دهد، که نشان دهنده ارتباط بین افزایش سطح فتوئین A و وضعیت پیش‌انتهایی است (۱۴). با توجه به مطالعات معدود و همچنین نتایج متناقض بسیاری که وجود دارد پژوهش حاضر طراحی گردید که به سوال‌های زیر پاسخ دهد: آیا تمرینات ورزشی روی شاخص‌های یاد شده در موش‌های دیابتی تاثیر گذار است؟ کدام مدل تمرینی می‌تواند روی این آدیپوکاین و هپاتوکاین‌ها تاثیر بیشتری بگذارد؟ و در نهایت کدامیک از این مدل‌های تمرینی می‌تواند روی کاهش مقاومت به انسولین و پیشگیری از دیابت تاثیر گذار باشد؟ لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرینات هوازی

هفته سوم رسیده و نهایتاً در سه هفته آخر سرعت به ۴۰ متر بر دقیقه و شیب به ۱۵٪ رسید. شدت تمرینات طوری تنظیم شد که میانگین شدت تمرین در گروه-های تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی یکسان شد. بعلاوه هر جلسه تمرینی با ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر شروع و با ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۰ متر به پایان رسید. (سرعت؛ ۱۰ متر در دقیقه با شیب ۰ درصد) (۳۳، ۳۴). برنامه تمرینی در چرخه فعال موش‌ها (سیکل تاریکی) انجام شد. به منظور کاهش استرس قفس، موش‌های کم‌تحرک به مدت مشابه گروه‌های تمرینی، خارج از قفس روی تردمیل ثابت قرار گرفتند.

تمام گروه‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در شرایط کاملاً مشابه و به ناشتایی با تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰-۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵-۳ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و قفسه سینه شکافته شد و از ورید کبدی خونگیری به عمل آمد. برای ردیابی شاخص‌های پژوهش از کیت الایزا استفاده شد. پس از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌های خونی، داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و استنباطی تحلیل شد. با توجه به اینکه موش‌های صحرایی در پژوهش حاضر به صورت گروه‌های جفت شده می‌باشند، لذا برای بررسی تغییرات معنی‌داری هر یک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف تحقیق حاضر با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ نرمال بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیروویک مورد بررسی قرار گرفت و در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها، از روش آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار  $P \leq 0.05$  به معنای رد فرض صفر بود. به منظور رسم نمودارها نیز از نرم افزار میکروسافت اکسل نسخه ۲۰۱۶ استفاده شد.

PH و غلظت  $0/1$  مولار) و به میزان ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان انجام شد. ۱۴ روز پس از تزریق، غلظت گلوکز خون با استفاده از نمونه-های خونی جمع‌آوری شده از دم حیوانات و با استفاده از گلوکومتر شد. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر (mg/dl) بود. برای گروه کنترل نیز به منظور یکسان سازی اثر تزریق بافر سترات M1/0 با همان حجم مشابه به صورت درون صفاقی شد (۳۲).

**پروتکل تمرینی:** در آزمایشگاه جانوری دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت یک هفته با محیط و نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۳ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت‌های مختلف ۵ تا ۸ متر در دقیقه به صورت بازی با سرعت و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. در بخش دوم پروتکل، پس از یک هفته سازگاری موش‌های گروه تناوبی با دویدن روی تردمیل (۳ بار در هفته، ۱۰ دقیقه در هر جلسه با سرعت‌های مختلف)، گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و هله‌های ۳ دقیقه‌ای را با سرعت ۲۰ متر در دقیقه با ریکاوری فعال ۱۰ دقیقه‌ای با سرعت دویدن ۲۰ متر در دقیقه با شیب ۰ درصد روی تردمیل، شش تکرار در هر جلسه انجام شد (مدت زمان کل ۳۶ دقیقه). در سه هفته اول پژوهش این شدت و مدت ثابت ماند. سپس مدت زمان، سرعت و شیب در یک دوره ۱۲ هفته‌ای تا ۳۶ دقیقه و سرعت ۴۰ متر در دقیقه و شیب ۱۵ درجه به تدریج افزایش یافت. (جدول ۲). گروه تمرین تداومی نیز دویدن را با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۳۶ دقیقه با شیب ۰٪ درصد در سه هفته اول انجام داد. در سه هفته دوم سرعت تردمیل به ۲۰ متر در دقیقه و شیب به ۵٪ افزایش یافت. در ادامه سرعت و شیب تردمیل به ترتیب به ۲۵ و ۱۰٪ در سه

جدول ۱. دسته بندی گروه های مختلف پروتکل تحقیق

گروه	کنترل سالم	دیابتی کنترل	دیابتی+تمرین هوازی	دیابتی-تمرین تناوبی
تعداد	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰

جدول ۲. پروتکل ۱۲ هفته ای تمرینات

گروه ها	هفته ها			
	۱-۳	۴-۶	۷-۹	۱۰-۱۲
تمرین تناوبی	سرعت	۲۰	۲۵	۳۰
	Km/min	۱۰	۱۵	۲۰
	شیب به درصد	۰٪	۵٪	۱۰٪
تمرین تداومی	سرعت	۱۵	۲۰	۲۵
	شیب	۰٪	۵٪	۱۰٪

## نتایج

کنترل ( $P < 0/0001$ )، تداومی هوازی ( $P < 0/0001$ ) و تناوبی با شدت بالا ( $P < 0/0001$ ) معنی دار می باشد. همچنین تفاوت گروه کنترل با گروه تداومی هوازی ( $P = 0/004$ ) و گروه تناوبی با شدت بالا معنی دار بود ( $P < 0/0001$ ). اما بین مقادیر فتوئین-A موش های دیابتی در دو گروه تداومی هوازی و گروه تناوبی با شدت بالا تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P > 0/99$ ) (نمودار ۲).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر فتوئین-B موجود در پلاسمای موش های دیابتی در گروه های مختلف، وجود تفاوت معنی دار بین گروهی را نشان داد ( $P < 0/0001$ )،  $F = 10/73$ ). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین مقادیر فتوئین-B گروه سالم با گروه های کنترل ( $P < 0/0001$ )، تداومی هوازی ( $P = 0/015$ ) معنی دار ولی با تناوبی با شدت بالا ( $P = 0/47$ ) غیرمعنی دار می باشد. همچنین تفاوت گروه کنترل با گروه تداومی هوازی ( $P = 0/18$ ) غیرمعنی دار و با گروه تناوبی با شدت بالا معنی دار بود ( $P = 0/005$ ). اما بین مقادیر فتوئین-B موش های دیابتی در دو گروه

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر گلیپیکان-۴ موجود در پلاسمای موش های دیابتی در گروه های مختلف، وجود تفاوت معنی دار بین گروهی را نشان داد ( $P < 0/0001$ )،  $F = 8/51$ ). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین گروه سالم با گروه کنترل ( $P < 0/0001$ ) معنی دار ولی با گروه های تداومی هوازی ( $P = 0/13$ ) و تناوبی با شدت بالا ( $P > 0/99$ ) غیرمعنی دار می باشد. همچنین تفاوت گروه کنترل با گروه تداومی هوازی ( $P = 0/11$ ) غیرمعنی دار ولی با گروه تناوبی با شدت بالا معنی دار بود ( $P = 0/006$ ). بین مقادیر گلیپیکان-۴ موش های دیابتی در دو گروه تداومی هوازی و گروه تناوبی با شدت بالا تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P > 0/99$ ) (نمودار ۱).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر فتوئین-A موجود در پلاسمای موش های دیابتی در گروه های مختلف، وجود تفاوت معنی دار بین گروهی را نشان داد ( $P < 0/0001$ )،  $F = 27/37$ ). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین مقادیر فتوئین-A گروه سالم با گروه های

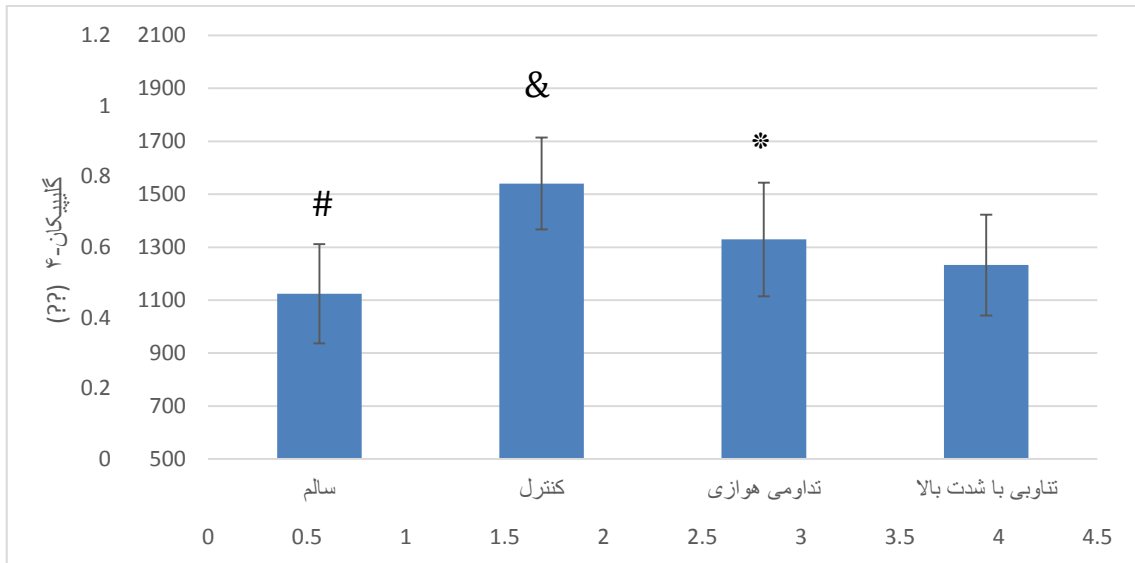
گروه‌های کنترل ( $P < 0/0001$ )، تداومی هوازی ( $P = 0/002$ ) و تناوبی با شدت بالا ( $P = 0/008$ ) معنی-دار می‌باشد. همچنین تفاوت گروه کنترل با گروه تداومی هوازی ( $P = 0/033$ ) و گروه تناوبی با شدت بالا معنی‌دار بود ( $P = 0/009$ ). اما بین مقادیر انسولین پلاسمای موش‌های دیابتی در دو گروه تداومی هوازی و گروه تناوبی با شدت بالا تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/99$ ) (نمودار ۵).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ( $F = 97/17$ ،  $P < 0/0001$ ). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین مقادیر مقاومت به انسولین گروه سالم با گروه‌های کنترل ( $P < 0/0001$ )، تداومی هوازی ( $P < 0/0001$ ) و تناوبی با شدت بالا ( $P < 0/0001$ ) معنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت گروه کنترل با گروه تداومی هوازی ( $P < 0/0001$ ) و گروه تناوبی با شدت بالا معنی‌دار بود ( $P < 0/0001$ ). اما بین مقادیر مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی در دو گروه تداومی هوازی و گروه تناوبی با شدت بالا تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/99$ ) (نمودار ۶).

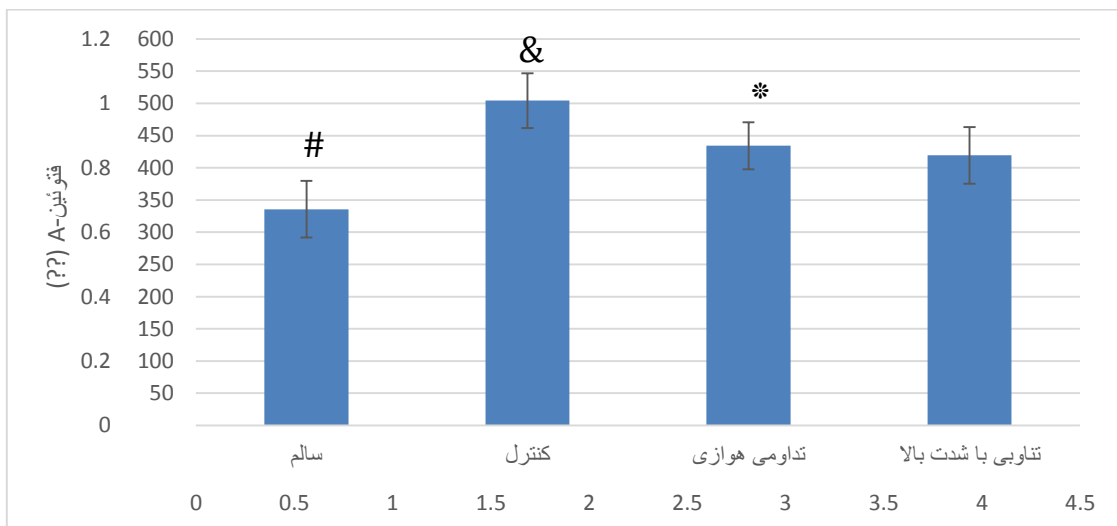
تداومی هوازی و گروه تناوبی با شدت بالا تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P = 0/95$ ) (نمودار ۳).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر گلوکز موجود در پلاسمای موش-های دیابتی در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ( $P < 0/0001$ ) ( $F = 117/7$ ). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین مقادیر گلوکز پلاسمای گروه سالم با گروه‌های کنترل ( $P < 0/0001$ )، تداومی هوازی ( $P < 0/0001$ ) و تناوبی با شدت بالا ( $P < 0/0001$ ) معنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت گروه کنترل با گروه تداومی هوازی ( $P < 0/0001$ ) و گروه تناوبی با شدت بالا معنی‌دار بود ( $P < 0/0001$ ). اما بین مقادیر گلوکز پلاسمای موش‌های دیابتی در دو گروه تداومی هوازی و گروه تناوبی با شدت بالا تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P = 0/94$ ) (نمودار ۴).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر انسولین موجود در پلاسمای موش-های دیابتی در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ( $P < 0/0001$ ) ( $F = 16/08$ ). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین مقادیر انسولین پلاسمای گروه سالم با

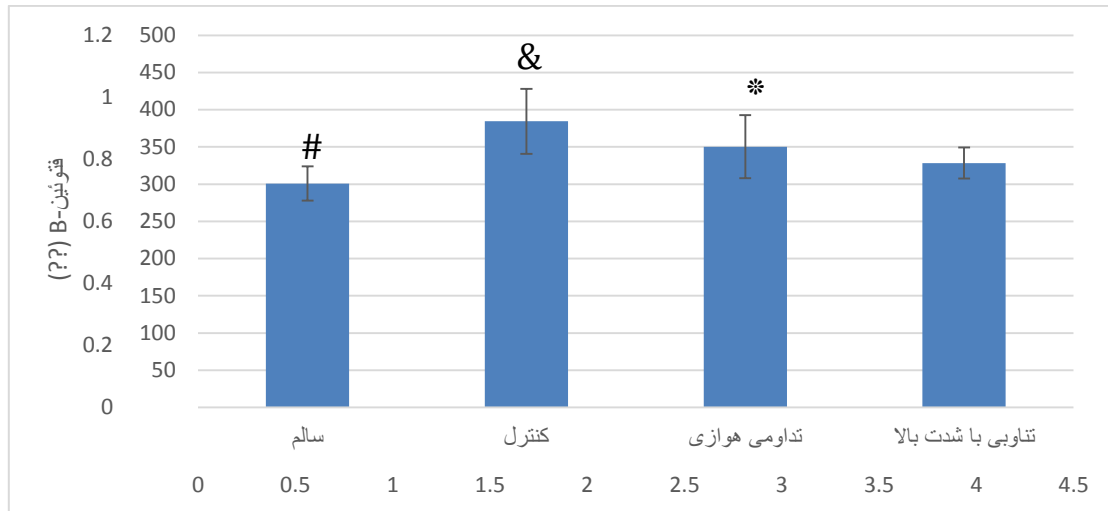


نمودار ۱. میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر گلیپیکان-۴ پلاسما در موش‌های دیابتی بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق. علامت \* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با گروه کنترل می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با گروه تمرین تناوبی با شدت بالا می‌باشد.

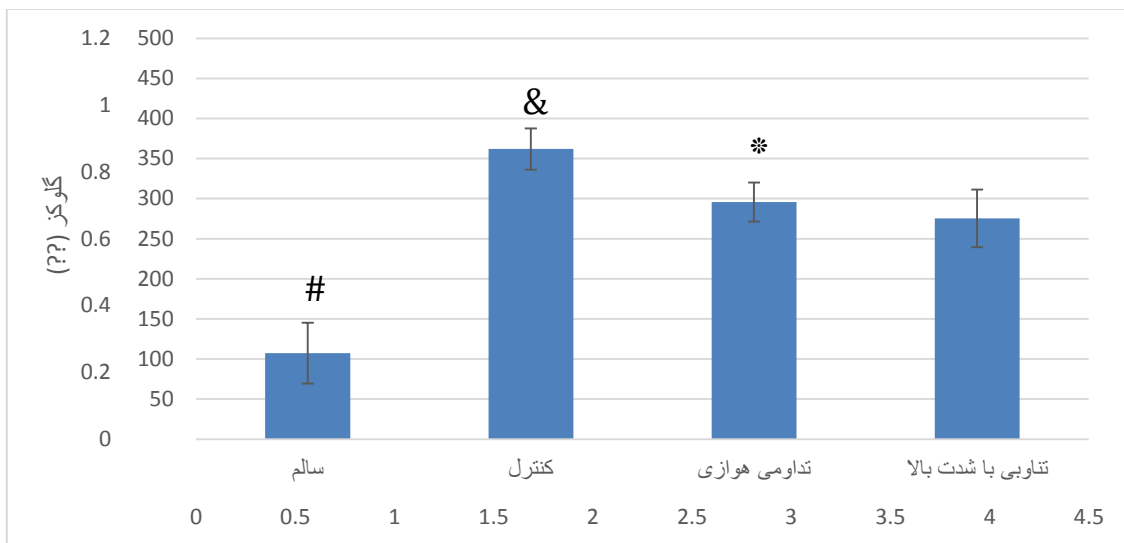


نمودار ۲. میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر فتوئین-A پلاسما در موش‌های دیابتی بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق. علامت \* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با سه گروه دیگر می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با سه گروه دیگر می‌باشد.

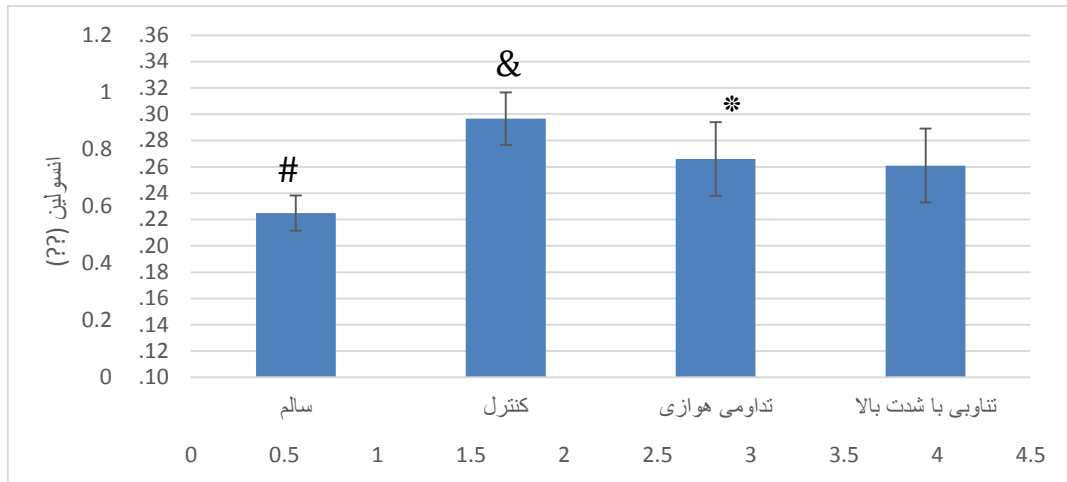




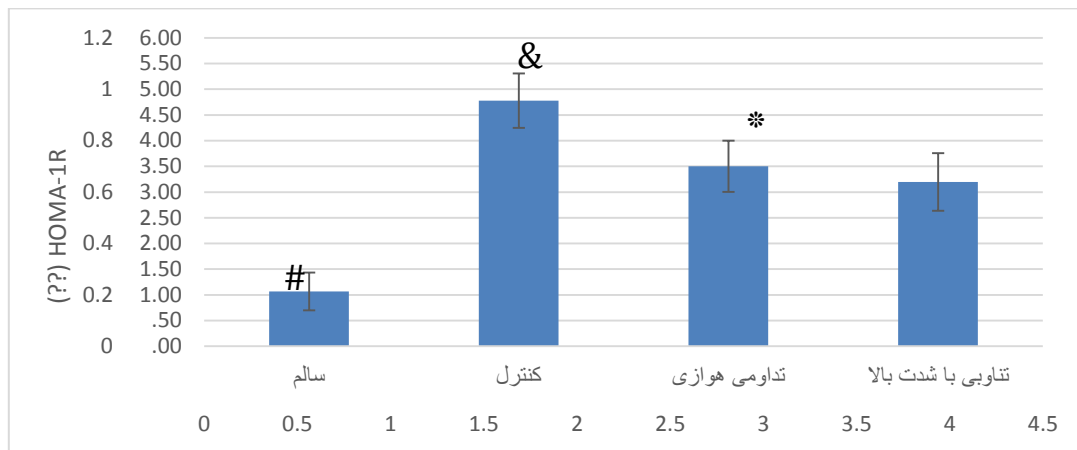
نمودار ۳. میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر فتوئین B-پلاسما در موش‌های دیابتی بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق. علامت \* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با گروه‌های کنترل و تداومی هوازی می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با گروه‌های سالم و تناوبی با شدت بالا می‌باشد.



نمودار ۴. میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر گلوکز پلاسما در موش‌های دیابتی بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق. علامت \* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با سه گروه دیگر می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با سه گروه دیگر می‌باشد.



نمودار ۵. میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر انسولین پلازما در موش‌های دیابتی بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق. علامت \* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با سه گروه دیگر می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با سه گروه دیگر می‌باشد.



نمودار ۶. میانگین  $\pm$  انحراف معیار مقادیر مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق. علامت \* نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با سه گروه دیگر می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با سه گروه دیگر می‌باشد.

## بحث

به انسولین همراه بود و تفاوت معناداری برای تغییرات مشاهده شده در سطوح فتوئین A، فتوئین B و گلیپیکان ۴ بین دو گروه تمرین تداومی و HIIT مشاهده نگردید. همسو با یافته‌های حاضر، محققان کاهش سطوح فتوئین A و فتوئین B را بعد از تمرینات ورزشی منظم نشان داده‌اند (۳۵، ۳۶). باوجود این، برخی محققان برخلاف یافته‌های حاضر نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی همراه با کاهش وزن

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط و تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر سطوح سرمی فتوئین A، فتوئین B و گلیپیکان ۴ در موش‌های دیابتی اجرا شد. یافته اصلی مطالعه حاضر این بود که سطوح سرمی فتوئین A، فتوئین B و گلیپیکان ۴ متعاقب ۱۲ هفته تمرین تداومی و HIIT به صورت معناداری کاهش یافته است که این تغییرات با کاهش معنادار میزان مقاومت

در مسیرهای مذکور مورد بررسی قرار نگرفته است که می‌تواند در مطالعات آتی برای مشخص شدن سازوکار کاهش فتوئین A و B با تمرینات ورزشی مختلف مورد توجه قرار گیرد.

یافته دیگر مطالعه حاضر این بود که کاهش سطوح فتوئین A و فتوئین B با تمرینات تداومی و HIIT با کاهش معنادار میزان مقاومت به انسولین همراه بوده است. گزارش شده است که افزایش سطوح فتوئین A گردش خون با مختل شدن حساسیت انسولین مرتبط است که منجر به توسعه مقاومت به انسولین و اختلالات ناشی از آن از قبیل هایپرتریگلیسیریدمی، چاقی، مختل شدن تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌شود (۴۰، ۴۱). محققان نشان داده‌اند که سطوح فتوئین A دارای همبستگی مثبتی با سطوح ناشتایی و افزایش سطوح انسولین است و از طرف دیگر، همبستگی منفی بین میزان حساسیت انسولین و سطوح سرمی فتوئین A گزارش شده است که بر نقش بالقوه فتوئین A در پاتوژنز مقاومت به انسولین تاکید دارد (۴۲).

فتوئین A به عنوان بازدارنده طبیعی گیرنده انسولین به نام گیرنده تیروزین کیناز (RTK) شناخته شده است. RTK عمدتاً در بافت‌های محیطی مختلف از قبیل کبد، عضله و بافت چربی مشاهده می‌شود و مشتمل بر دو لیگاند (انسولین) متصل شونده با زیرواحدهای آلفا و زیرواحد بتای تعدیل کننده پیام-های انسولین درون سلولی است. مشاهده شده است که فتوئین A در جایگاه اتصال داورتر از جایگاه اتصال انسولین به RTK متصل می‌شود (۴۳، ۴۴). تعامل بین فتوئین A با RTK بواسطه ممانعت از اتوفسفریلاسیون تیروزین کیناز و سوبسترای گیرنده انسولین نوع ۱ (IRS-1) منجر به خاموش شدن مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی انسولین می‌شود. از طرف دیگر، فتوئین A می‌تواند بواسطه مهار

می‌تواند به افزایش معنادار سطوح سرمی فتوئین A منجر گردد (۲۸) و در مقابل، برخی دیگر گزارش کرده‌اند که تمرینات ورزشی منظم به مدت شش ماه در زنان چاق نمی‌تواند تاثیری بر سطوح فتوئین A داشته باشد (۳۷). محققان در پژوهشی یافته‌های حاضر را تایید کردند و نشان دادند که هشت هفته تمرینات ورزشی به صورت هوازی و مقاومتی به کاهش معنادار سطوح فتوئین A و فتوئین B در مردان دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود که این تغییرات با کاهش معنادار سطوح انسولین و گلوکز در هر دو گروه تمرین کرده همراه بود. علاوه بر این، نتایج پژوهش فوق نشان داد که کاهش سطوح فتوئین A و فتوئین B و همچنین سطوح گلوکز در گروه تمرین هوازی در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی نیز معنادار بوده است که بر تاثیرگذاری بیشتر تمرینات هوازی تاکید دارد (۳۸).

قربانیان و صابری (۲۰۲۱) نیز یافته‌های حاضر را تایید کردند و هشت هفته تمرین تناوبی شدید را به عنوان یک استراتژی موثر برای تنظیم کاهشی سطوح فتوئین B در زنان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) معرفی کردند (۳۵). برخی از سازوکارهای احتمالی برای کاهش سطوح فتوئین A با تمرین ورزشی عبارتند از (۱) کاهش میزان چربی درون کبدی بواسطه تنظیم کاهشی پروتئین متصل کننده عنصر تنظیم کننده استرول Ic و تنظیم افزایشی میزان بیان PPAR $\gamma$  (۲) کاهش گلوکولیپوتوکسیسیتی<sup>۱</sup> کبدی بواسطه تعدیل گونه‌های واکنشی اکسیژن همراه با مهار میانجی‌های پیش‌التهابی و (۳) فعال‌سازی پروتئین کیناز B (که به عنوان Akt نیز شناخته می‌شود) و سوبسترای ۱۶۰ کیلودالتونی Akt (AS160) که به نوبه خود می‌تواند به بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین منجر گردد (۳۹). متأسفانه در مطالعه حاضر، تغییرات

1. Gluocolipototoxicity

محققان در پژوهشی روی بیماران دیابتی نوع ۲ نشان دادند که همبستگی مثبتی بین فتوئین A و فتوئین B در زنان پیش دیابتی وجود دارد (۵۴). فتوئین B نیز به عنوان یک آدیپوکاین/هپاتوکاین جدید در نظر گرفته می‌شود که به مختل شدن عملکرد انسولین و عدم تحمل گلوکز منجر می‌شود (۵۵). برخی محققان نیز عنوان کرده‌اند که فتوئین A و فتوئین B ممکن است که از طریق مسیرهای مختلفی متابولیسم گلوکز را تنظیم کنند، به نحویکه فتوئین A منجر به تعدیل پیام‌رسانی انسولین می‌شود و فتوئین B نیز تاثیرگذاری گلوکز را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۵۶). اگرچه بر اساس نتایج حاضر، تنظیم کاهشی سطوح فتوئین A و فتوئین B را می‌توان به عنوان یکی از سازوکارهای کاهش مقاومت به انسولین در گروه‌های تمرین کرده مطرح کرد، اما بر اساس مطالعات مختلف صورت گرفته، سازوکارهای مختلفی برای بهبود مقاومت به انسولین و کاهش سطوح گلوکز به دنبال تمرینات ورزشی از جمله تمرین هوازی پیشنهاد شده‌اند. از جمله عنوان شده است که تمرین هوازی به افزایش پیام‌رسانی پس از گیرنده انسولین، افزایش پروتئین و mRNA انتقال دهنده گلوکز (GLUT-4)، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و هگزوکیناز، افزایش تحویل گلوکز عضله و القای تغییرات در ترکیب عضلات منجر می‌شود (۵۷-۵۹).

علاوه بر کاهش سطوح فتوئین A و فتوئین B، نتایج حاضر نشان داد که سطوح گلیپیکان ۴ گردش خون نیز با تمرینات تداومی و HIIT کاهش یافته است. گزارش شده است که سطوح گلیپیکان ۴ در افراد دارای اختلال تحمل گلوکز در مقایسه با افراد دارای تحمل گلوکز طبیعی افزایش پیدا می‌کند. با وجود این و برخلاف این گفته‌ها، محققان عنوان کرده‌اند که سطوح گلیپیکان ۴ در بیماران دیابتی نوع ۲ به صورت معناداری در مقایسه با افراد دارای اختلال تحمل

فسفوریل‌اسیون AKT، AS160 و GLUT-4 منجر به کاهش برداشت گلوکز شود و از این رو، نقش مهمی در کنترل مسیرهای پیام‌رسانی انسولین دارد (۴۵، ۴۶). برخی محققان نیز عنوان کرده‌اند که فتوئین A می‌تواند بواسطه فعال‌سازی گیرنده‌های شبه تول (TLRs) و تحریک التهاب منجر به تحریک مقاومت به انسولین شود (۴۷).

برخی محققان نیز عنوان کرده‌اند که فتوئین A بواسطه تحریک ترشح فتوئین A از سلول‌های بتای پانکراس که مهاجرت و تغییر شکل ماکروفاژها به فوتیپ M1 در islets را تحریک می‌کند به تشدید مقاومت به انسولین منجر می‌شود و تغییر شکل فوتیپ ماکروفاژها به نوبه خود التهاب سلول‌های بتا را تسهیل و عملکرد آنها را مختل می‌کند (۴۸) این التهاب مزمن سلول‌های بتا ناشی از فتوئین A در وضعیت‌های هایپرلیپیدمیک اتفاق می‌افتد و با آپتوز سلول‌های بتا، کاهش توده و مختل شدن عملکرد آنها همراه است که منجر به کاهش ترشح انسولین و تشدید مقاومت به انسولین می‌شود (۴۹، ۵۰). فتوئین A از طریق تاثیرات پیش التهابی مستقیم و همچنین تاثیرات وابسته و غیروابسته به TLR4 منجر به تحریک التهاب سلول‌های بتا (و مانع شدن از ترشح انسولین) می‌شود (۵۱). همچنین، فتوئین A منجر به مهار ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوکز بواسطه فعال‌سازی JNK در مسیر وابسته به کلسیم و غیروابسته به TLR4 می‌شود (۵۱). مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که فعال‌سازی JNK در سلول‌های بتای پانکراس با عدم تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین همراه است (۵۲). همه این یافته‌های گزارش شده تاکید می‌کنند که فتوئین A یکی از عوامل خطرزای عمده مترشح از بافت کبد و چربی است که می‌تواند به عنوان یک آدیپو-هپاتوکاین به افزایش مقاومت به انسولین منجر گردد.

حساس کننده انسولین است که به صورت مستقیم با گیرنده انسولین به منظور تنظیم فعال‌سازی آن و مسیرهای پیام‌رسانی پایین دست آن در تعامل است. اهمیت گلیپیکان ۴ در تعدیل پیام‌رسانی انسولین با ناتوانی سلول‌های فاقد گلیپیکان ۴ در تمایز به سلول‌های چربی به دلیل فقدان پیام‌رسانی انسولین مشخص می‌شود (۶۲).

عبدالمالکی و حیدریان پور (۲۰۲۰) در پژوهشی روی رت‌های دیابتی نشان دادند که سطوح سرمی گلیپیکان ۴ در گروه دیابتی کنترل در مقایسه با گروه کنترل سالم به صورت غیرمعناداری افزایش پیدا می‌کند که بر تاثیرات پاتولوژیک احتمالی آن در وضعیت دیابت تاکید دارد. در مقابل، این محققان نشان دادند که ۱۴ هفته تمرین استقامتی علی‌رغم کاهش سطوح سرمی گلیپیکان ۴ در گروه دیابتی تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، نتوانسته است که تاثیر معناداری بر سطوح این آدیپوکاین داشته باشد. علاوه بر این، محققان کاهش معنادار سطوح گلوکز ناشتایی در گروه دیابتی تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل دیابتی را نشان دادند (۶۳). این یافته‌های نشان دهنده اهمیت تنظیم کاهشی سطوح گلیپیکان ۴ در بهبود مقاومت به انسولین در نمونه‌های دیابتی است. احتمالاً تناقض با یافته‌های حاضر را بتوان با شدت کمتر تمرین در مقایسه با مطالعه حاضر مرتبط دانست. در پژوهشی دیگر، محققان با بررسی تأثیر تمرین هوازی همراه با مصرف زنجبیل در موش‌های صحرایی مبتلا به NAFLD برخلاف یافته‌های حاضر نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی منجر به افزایش معنادار سطوح پلاسمایی گلیپیکان ۴ شده است، اما تاثیر تمرین+زنجبیل معنادار نبود. علاوه بر این، کاهش معنادار فتوئین A در گروه تمرین کرده مشاهده گردید، اما اثر زنجبیل و تمرین+زنجبیل بر سطوح فتوئین A معنادار نبود (۶۴). برخی مطالعات نیز

گلوکز و همچنین افراد دارای تحمل طبیعی گلوکز کاهش پیدا می‌کند. این محققان عنوان کردند که احتمالاً تنظیم کاهشی سطوح گلیپیکان ۴ گردش خون در بیماران دیابتی نوع ۲ به دلیل کاهش بیان آن در عضلات اسکلتی و بافت چربی است و بر همین اساس محققان عنوان کردند که گلیپیکان ۴ نقش مهمی در توسعه چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ ایفا می‌کند (۶۰) که متأسفانه در مطالعه حاضر تغییرات بیان این آدیپوکاین در بافت چربی و همچنین در توده عضلانی به دلیل محدودیت‌های روش شناختی مورد بررسی قرار نگرفته است.

محققان در پژوهشی روی بیماران مبتلا به NAFLD نشان دادند که سطوح پلاسمایی گلیپیکان ۴ دارای همبستگی معناداری با نسبت توده چربی احشایی/ زیرپوستی، تری‌گلیسیرید، گلوکز و مقاومت به انسولین بویژه در زنان می‌باشد. در واقع، محققان دریافتند که سطوح گلیپیکان ۴ دارای تفاوت‌های جنسیتی است و افزایش سطوح آن در افراد مبتلا به NAFLD می‌تواند به عنوان عامل خطرزای کاردیومتابولیک در نظر گرفته شود (۶۱). همراستا با این گفته‌ها، نتایج حاضر همسویی تغییرات در سطوح گلیپیکان ۴ و مقاومت به انسولین را نشان داد و کاهش سطوح این آدیپوکاین با کاهش میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های تمرین کرده تداومی و HIIT همراه بود. در پژوهشی دیگر محققان با مشاهده افزایش سطوح گلیپیکان ۴ در نوجوانان چاق در مقایسه با نوجوانان دارای وزن طبیعی عنوان کردند که سطوح گلیپیکان ۴ در نوجوانان چاق به عنوان یک سازوکار جبرانی برای کاهش مقاومت به انسولین افزایش پیدا می‌کند و سطوح این آدیپوکاین در افراد چاق در مقایسه با افراد دارای حساسیت انسولین طبیعی بیش از دو برابر افزایش می‌یابد (۶۲). این محققان نتیجه گرفتند که گلیپیکان ۴ یک آدیپوکاین

باوجود تاثیرگذاری بیشتر HIIT در مقایسه با تمرینات تداومی با شدت متوسط بر متغیرهای مورد بررسی در مطالعه حاضر، تفاوت معناداری بین دو گروه تمرین کرده طی ۱۲ هفته مشاهده نشد و تمرینات HIIT نسبت به تمرین تداومی دارای ارجحیت نبود.

#### منابع

1. Gesta, S., et al., *Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. 103(17): p. 6676-6681.
2. Kyu, H.H., et al., *Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *bmj*, 2016. 354: p. i3857.
3. Maury, E. and S. Brichard, *Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome*. *Molecular and cellular endocrinology*, 2010. 314(1): p. 1-16.
4. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*. *Circulation*, 2005. 112(17): p. 2735-2752.
5. Ussar, S., et al., *Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine*. *Diabetes*, 2012. 61(9): p. 2289-2298.
6. Zhu, K., et al., *Increased serum levels of fetuin B in patients with coronary artery disease*. *Endocrine*, 2017. 58(1): p. 97-105.
7. Pérez-Sotelo, D., et al., *Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha2hsglycoprotein (fetuin a) especially in obesity*. 2017. 55(2): p. 435-446.

اهمیت تاثیر جنسیت بر سطوح این آدیپوکاین را نشان داده‌اند و علی‌رغم عدم تفاوت سطوح گلیپیکان ۴ بین مردان سالم و مبتلا به NAFLD، نشان دادند که سطوح این آدیپوکاین در مردان مبتلا به بیماری NAFLD در مقایسه با افراد سالم به صورت معناداری افزایش پیدا می‌کند. این محققان نشان دادند که اگرچه سطوح گلیپیکان ۴ بعد از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی-استقامتی) تمایل به کاهش دارد، اما میزان تغییرات از نظر آماری معنادار نبوده است و همبستگی مثبتی بین سطوح گلیپیکان ۴ و نسبت دور کمر به باسن (WHR) مشاهده کردند (۶۱). باوجود اینکه سازوکار کاهش سطوح گلیپیکان ۴ با تمرین ورزشی نامشخص است، اما باتوجه به بیان و ترشح آن توسط بافت چربی (۶۵)، می‌توان تحلیل توده چربی را به عنوان یکی از سازوکارهای احتمالی برای کاهش سطوح گلیپیکان ۴ در نظر گرفت. در مجموع، نتایج حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی بواسطه تنظیم کاهشی آدیپو-هیپاتوکاین‌های مختلف از قبیل فتوئین A، فتوئین B و گلیپیکان ۴ می‌تواند در بهبود مقاومت به انسولین تاثیرگذار باشد و این تغییرات می‌تواند به عنوان یکی از سازوکارهای احتمالی برای تاثیرات مثبت تمرین ورزشی در نمونه‌های دیابتی در نظر گرفته شود که سازوکار این تغییرات بویژه تغییرات سطوح گلیپیکان ۴ با تمرینات ورزشی نیازمند بررسی بیشتر است.

#### نتیجه گیری:

نتایج حاضر تمرینات تداومی و HIIT را به عنوان مداخلات موثر به منظور بهبود مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی نشان داد که این تاثیرات مثبت تمرینات تداومی و HIIT تا حدودی بواسطه تنظیم کاهشی آدیپوکاین‌ها و هیپاتوکاین‌های دخیل در پاتورژن دیابت و مقاومت به انسولین از قبیل فتوئین A، فتوئین B و گلیپیکان ۴ اتفاق می‌افتد. علاوه بر این،

19. Fenske, W., et al., Obesity-related cardiorenal disease: the benefits of bariatric surgery. 2013. 9(9): p. 539.
20. Meex, R.C., et al., Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism. 2015. 22(6): p. 1078-1089.
21. Zhu, J., et al., Serum fetuin B level increased in subjects of nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Endocrine*, 2017. 56(1): p. 208-211.
22. Choi, J.W., et al., Plasma proteome analysis in diet-induced obesity-prone and obesity-resistant rats. *Proteomics*, 2010. 10(24): p. 4386-4400.
23. Jung, S.H., et al., The serum protein fetuin-B is involved in the development of acute myocardial infarction. *Clinical Science*, 2015. 129(1): p. 27-38.
24. Watts, G. and D. Playford, Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis*, 1998. 141(1): p. 17-30.
25. Renard, C.B., et al., Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation*, 2004. 114(5): p. 659-668.
26. Ballor, D.L., et al., Contrasting effects of resistance and aerobic training on body composition and metabolism after diet-induced weight loss. *Metabolism*, 1996. 45(2): p. 179-183.
27. Gibala, M.J. and S.L. McGee, Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exercise and sport sciences reviews*, 2008. 36(2): p. 58-63.
28. Blumenthal, J.B., et al., Effects of exercise training and weight loss on plasma Fetuin-a levels and insulin sensitivity in
8. Reinehr, T., C.L.J.T.J.o.C.E. Roth, and *Metabolism*, Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. 2008. 93(11): p. 4479-4485.
9. Srinivas, P., et al., Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Molecular Endocrinology*, 1993. 7(11): p. 1445-1455.
10. Mathews, S.T., et al., Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. 2002. 51(8): p. 2450-2458.
11. Pal, D., et al., Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature medicine*, 2012. 18(8): p. nm. 2851.
12. Stefan, N., et al., Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. 2008.
13. Jensen, M.K., et al., Fetuin-A, type 2 diabetes, and risk of cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study. *Diabetes care*, 2013. 36(5): p. 1222-1228.
14. Hennige, A.M., et al., Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. 2008. 3(3): p. e1765.
15. Ismail, N.A., et al., Fetuin-A levels in obesity: differences in relation to metabolic syndrome and correlation with clinical and laboratory variables. 2012. 8(5): p. 826.
16. Singh, M., et al., Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients. 2012. 64(12): p. 1703-1708.
17. Xu, Y., et al., Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. 2011. 216(1): p. 180-186.
18. Kralisch, S., et al., The novel adipokine/hepatokine fetuin B in severe human and murine diabetic kidney disease. 2017. 43(5): p. 465-468.

37. Schultes, B., et al., The effect of 6-weeks of aerobic exercise training on serum fetuin-A levels in non-diabetic obese women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2010. 118(10): p. 754-756.
38. Keihanian, A., H. Arazi, and M. Kargarfard, Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *Physiology International*, 2019. 106(1): p. 70-80.
39. Ramírez-Vélez, R., et al., Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids in health and disease*, 2019. 18(1): p. 1-11.
40. Ix, J.H. and K. Sharma, Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. 21(3): p. 406-412.
41. Song, A., et al., Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults. *PloS one*, 2011. 6(4): p. e19228.
42. Stefan, N., et al.,  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes care*, 2006. 29(4): p. 853-857.
43. Brown, W., et al., Fetuin-an old friend revisited. *Bioessays*, 1992. 14(11): p. 749-755.
44. BROWN, W.M., et al., The nucleotide and deduced amino acid structures of sheep and pig fetuin: common structural features of the mammalian fetuin family. *European journal of biochemistry*, 1992. 205(1): p. 321-331.
45. Stefan, N., et al., Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008. 57(10): p. 2762-2767.
- overweight older men. *Journal of diabetes research*, 2017. 2017.
29. Schultes, B., et al., The effect of 6-weeks of aerobic exercise training on serum fetuin-A levels in non-diabetic obese women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2010. 118(10): p. 754.
30. Malin, S.K., et al., Exercise-induced lowering of fetuin-A may increase hepatic insulin sensitivity. *Medicine and science in sports and exercise*, 2014. 46(11): p. 2085.
31. Roberts, I., et al., Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation. *BMJ: British Medical Journal*, 2002. 324(7335): p. 474.
32. Islas-Andrade, S., et al., Streptozotocin and alloxan in experimental diabetes: comparison of the two models in rats. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 2001. 33(3): p. 201-208.
33. Moreira, J.B., et al., High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *Journal of Applied Physiology*, 2013. 114(8): p. 1029-1041.
34. Linden, M.A., et al., Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training. *Medicine and science in sports and exercise*, 2015. 47(3): p. 556.
35. Gorbanian, B. and Y. Saberi, Changes in Fetuin-B and RBP4 During A Course of High-Intensity Interval Training in Women with Nonalcoholic Fatty Liver. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 2021. 23(1): p. 398-404.
36. Samadi, A., et al., The effect of twelve weeks of combined training with and without canagliflozin consumption on fetuin A and fetuin B in type 2 diabetic men. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*, 2020. 7(4): p. 20-30.



- Annals of applied sport science, 2019. 7(2): p. 1-2.
56. Peter, A., et al., The hepatokines fetuin-A and fetuin-B are upregulated in the state of hepatic steatosis and may differently impact on glucose homeostasis in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2018. 314(3): p. E266-E273.
57. Andersson, A., et al., Effects of physical exercise on phospholipid fatty acid composition in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 1998. 274(3): p. E432-E438.
58. Dela, F., et al., GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *The Journal of physiology*, 1993. 469(1): p. 615-624.
59. Dela, F., et al., Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1994. 43(7): p. 862-865.
60. Li, K., et al., Glypican-4 is increased in human subjects with impaired glucose tolerance and decreased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta diabetologica*, 2014. 51(6): p. 981-990.
61. Yoo, H., et al., Association of glypican-4 with body fat distribution, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. 98(7): p. 2897-2901.
62. Dag, H., N.C. Dag, and O. Dikker, Increased glypican-4 levels are associated with obesity in adolescents. *Iranian Journal of Pediatrics*, 2019. 29(6).
63. Abdolmaleki, F. and A. Heidarianpour, Endurance exercise training restores diabetes-induced alteration in circulating Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D levels in rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2020. 12(1): p. 1-8.
46. Wojtysiak-Duma, B., et al., Serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann UMCS Sect*, 2010. 1500(2).
47. Pal, D., et al., Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature medicine*, 2012. 18(8): p. 1279-1285.
48. Agarwal, S., et al., Fetuin-A downregulates adiponectin through Wnt-PPAR $\gamma$  pathway in lipid induced inflamed adipocyte. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2017. 1863(1): p. 174-181.
49. Hennige, A.M., et al., Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PloS one*, 2008. 3(3): p. e1765.
50. Vickers, N.J., Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*, 2017. 27(14): p. R713-R715.
51. Gerst, F., et al., Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*, 2017. 60(11): p. 2240-2251.
52. Kim, H.-E., et al., Tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced glucose-stimulated insulin secretion inhibition in INS-1 cells is ascribed to a reduction of the glucose-stimulated Ca $^{2+}$  influx. *Journal of Endocrinology*, 2008. 198(3): p. 549-560.
53. Lanuza-Masdeu, J., et al., In vivo JNK activation in pancreatic  $\beta$ -cells leads to glucose intolerance caused by insulin resistance in pancreas. *Diabetes*, 2013. 62(7): p. 2308-2317.
54. Almarashda, O., et al., Hepatokines Fetuin-A and Fetuin-B status in obese Saudi patient with diabetes mellitus type 2. *American Journal of Translational Research*, 2022. 14(5): p. 3292.
55. Saeidi, A., et al., Diabetes, Insulin Resistance, Fetuin-B and Exercise Training.

Nutrition Sciences & Food Technology: p. 9-18.

65. Tamori, Y. and M. Kasuga, Glypican-4 is a new comer of adipokines working as insulin sensitizer. Journal of diabetes investigation, 2013. 4(3): p. 250.

64. Zandi, B. and B. Abedi, Effects of Aerobic Training with Ginger Consumption on Plasma Levels of Adipokine Glipican-4 and Hepatokine Fetuin-A in Rats with Non-alcoholic Fatty Livers. Iranian Journal of

## **The Effect of 12 Weeks of Continuous and Interval Training on some Adipokines, Hepatokines and Insulin Resistance in Type 1 Diabetic Rats**

**Mohammad Salmasi<sup>1</sup>, Mohammad Reza Zolfaghari<sup>\*1</sup>, Akbar Nouri-Habashi**

Department of exercise Physiology and Corrective exercise, Faculty of Sports Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

### **Abstract**

Diabetes is considered as one of the most developed diseases in the world and one of the main causes of death. One of the ways to prevent diabetes and its complications is to exercise in different ways. The aim of this study was to compare the effect of 12 weeks of continuous and interval training on fetuin b, fetuin a and glypican 4 plasma and insulin resistance in type 1 diabetic rats. For this purpose, 40 type 1 diabetic mice were divided into 4 groups: healthy control, diabetes control, continuous diabetes, and diabetes interval. The interval group performed six repetitions per session by running on the treadmill in 3-minute intervals at a speed of 20 meters per minute and active recovery at a speed of 10 meters per minute with a 0% incline for 3 minutes on the treadmill (total duration of 36 minutes). The continuous training group also ran at a speed of 15 meters per minute for 36 minutes with a slope of 0%. Rats were killed 48 hours after the last training session and blood sampling was done. To compare between groups, one-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test were used. Examining changes between groups showed that there is a significant difference between groups for insulin resistance, fetuin b, fetuin a and glypican 4 plasma ( $P < 0.001$ ). Examination of between groups changes showed that insulin resistance, fetuin b, fetuin a, and glypican 4 plasma had a significant decrease in the healthy group compared to the diabetic group ( $P < 0.001$ ). Also, there was a significant difference between the diabetes control group and the continuous and interval groups in all indicators ( $P < 0.001$ ). The results of the present study showed that interval and continuous exercise can reduce plasma fetuin b, fetuin a and glypican 4 in type 1 diabetic rats. These improvements were better in the interval training group than in the continuous training group.

**Keywords:** Interval training, Aerobic training, Type 1 diabetes, Insulin resistance.

؛ نست شناسر . حانف، ع، سال شانزدهم، شماره اول، تابان ۱۴۰۲، صفحات ۱۰۱-۸۳ محمد سلماسر . و همكاران