

## تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر آسپروژین، پروفایل لیپیدی و مقاومت به انسولین رت‌های نر مدل دیابت نوع دو

محبوبه رنگرز طباطبایی\*، مسعود نیکبخت، روح الله رنجبر، فرهاد دریانوش، محسن قنبرزاده<sup>۱</sup>

### چکیده

مقدمه: ترشح آدیپوکاین‌ها از مخازن بافت چربی نقش کلیدی در تنظیم سوخت‌وساز متابولیک و چندین فرآیند فیزیولوژیکی دیگر از جمله دیابت، چاقی و بیماری‌های قلبی-عروقی را داراست. در این مطالعه اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر آسپروژین، پروفایل لیپیدی و مقاومت به انسولین رت‌های نر مدل دیابت نوع دو بررسی شد.

روش‌ها: تعداد ۲۴ سر رت نر اسپراگ‌داولی به‌طور تصادفی به چهار گروه مساوی سالم (C)، سالم تمرین (C+T)، دیابت (D) و دیابت تمرین (D+T) تقسیم شدند. دیابت با روش ترکیبی رژیم پُرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین با دوز کم القا شد. گروه تمرین به مدت هشت هفته برنامه‌ی HIIT را روی تردمیل انجام دادند. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA یک‌طرفه و آزمون بونفرونی و در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که القای دیابت باعث افزایش آسپروژین سرم شد ( $P = 0.0001$ )، آسپروژین پلازما در گروه سالم تمرین نسبت به گروه سالم ( $P = 0.03$ ) و دیابت نسبت به دیابت تمرین ( $P = 0.04$ ) کاهش یافت. بین گروه سالم و سالم تمرین از نظر HOMA-IR تفاوت معنادار وجود نداشت ( $P = 0.09$ )، اما در گروه دیابت تمرین نسبت به دیابت کاهش یافت ( $P = 0.0001$ ). در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت میانگین HDL افزایش ( $p = 0.0001$ ) و LDL، TG و LDL کاهش یافت ( $P = 0.001$ ). در گروه سالم تمرین نسبت به سالم میانگین HDL افزایش ( $P = 0.01$ ) اما LDL، TG تفاوت معنادار نداشت.

نتیجه‌گیری: غلظت آسپروژین در رت‌های مبتلا به دیابت دو افزایش می‌یابد و HIIT می‌تواند با کاهش آسپروژین، شاخص مقاومت به انسولین و بهبود پروفایل لیپیدی عوارض ناشی از دیابت را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: تمرینات تناوبی با شدت بالا، آسپروژین، مقاومت به انسولین، پروفایل لیپیدی، دیابت نوع دو

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

\*نشانی: اهواز، بلوار گلستان دانشگاه شهید چمران، دانشکده‌ی علوم ورزشی، کد پستی ۶۱۳۵۷۸۳۱۵۱، تلفن: ۰۶۱۳۳۲۲۶۶۰۰، نمابر: ۰۶۱۳۳۲۲۶۷۷۷

پست الکترونیک: mah.r.tabataba@gmail.com

## مقدمه

بیماری دیابت در سطح جهان به‌خصوص در مناطق توسعه یافته در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۷۰۷۹ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر افزایش یابد. در حال حاضر بیش از ۱ میلیون مرگ در سال را تنها می‌توان به دیابت نسبت داد که نهمین علت اصلی مرگ‌ومیر در جهان است [۱]. چاقی خطر ابتلا به دیابت را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد، به طوری که با افزایش اندازه‌ی سلول‌های چربی بافت‌های چربی بزرگ‌تر و ناکارآمد می‌شود، ماکروفاژها را جذب کرده و باعث ایجاد التهاب سیستمیک با درجه‌ی پایین در طولانی مدت می‌گردد که مسیر سیگنال‌دهی انسولین و سوخت‌وساز گلوکز را مختل می‌کند [۲]. بنابراین بافت چربی تنها یک مخزن غیرفعال برای ذخیره‌ی انرژی اضافی نیست بلکه به‌عنوان یک غده‌ی درون‌ریز حیاتی و پویا در نظر گرفته می‌شود [۳] که توسط طیف وسیعی از عوامل مشتق از چربی (آدیپوکاین‌ها) به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیکی متعدد، از جمله سوخت‌وساز انرژی و اشتها، و همچنین ایمنی و عملکردهای متابولیک با بیماری دیابت در ارتباط است [۴]. در دو دهه‌ی گذشته تعداد آدیپوکاین‌های شناسایی شده به‌سرعت در حال افزایش است. آسپروژین<sup>۱</sup> به‌عنوان یک آدیپوکاین مؤثر در متابولیسم، سال ۲۰۱۶ در مطالعه‌ای در مورد نوزادان دارای بیماری پیری زودرس که به‌دلیل جهش کوتاه در ژن فیبریلین<sup>۲</sup> (FBN1) اتفاق می‌افتد توسط Romere و همکاران کشف شد. این مولکول عمدتاً از بافت چربی سفید ترشح می‌گردد و در کبد از طریق یک مسیر وابسته به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) از طریق یک گیرنده‌ی جفت شده با پروتئین G بویایی و به‌طور بالقوه از طریق گیرنده(های) ناشناخته دیگر موجب رهاسازی گلوکز به گردش خون شده و برای عملکرد مغز و زنده ماندن در هنگام گرسنگی حایز اهمیت است [۵]. نشان داده شده است افرادی که مبتلا به مقاومت به انسولین هستند، سطح خونی آسپروژین بالایی دارند و از طرفی تزریق

نو ترکیب آسپروژین به موش‌های صحرایی باعث افزایش جدی قند خون و هیپر انسولینی می‌گردد [۶]. Zhang و همکاران (۲۰۱۷) شاهد سطوح بالای آسپروژین در گردش خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو هم‌زمان با افزایش تری‌گلیسرید در مقایسه با افراد سالم بودند [۷]. همچنین یک مطالعه‌ی اخیر گزارش داده است درمان با متفورمین (۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز به‌مدت سه ماه) در بیماران مبتلا به دیابت دو منجر به کاهش سطوح آسپروژین سرم و براق شد [۸]. این یافته‌ها حاکی از تغییر پاسخ آسپروژین به نوسانات گلوکز در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو هستند و در مجموع نشان می‌دهند که آسپروژین ممکن است نشانه‌ی اولیه اختلال در تنظیم گلوکز و چربی و مقاومت به انسولین باشد، که به‌طور بالقوه می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی جایگزین در خطر ابتلا به دیابت دو استفاده شود. در واقع آسپروژین می‌تواند سیگنال‌دهی انسولین را کاهش داده و مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی با افزایش التهاب و استرس شبکه آندوپلاسمی تقویت کند [۹].

فعالیت بدنی از طریق تغییر فسفوریلاسیون IRS-1 می‌تواند تغییرات قابل توجهی در سطوح آدیپوکاین‌ها/سایتوکین‌های در گردش خون ایجاد کند. اخیراً مطالعه‌ای توسط Jung و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند، آسپروژین می‌تواند با میل ترکیبی بالا به میوسیت‌ها متصل شود و مقاومت به انسولین را تقویت کند. این امر از طریق گیرنده‌ی PKC $\delta$ <sup>۳</sup> و کاهش فسفوریلاسیون<sup>۴</sup> IRS-1، AKT، و مسیرهای استرس - التهاب مرتبط با آنها محقق می‌گردد [۱۰] با این فرضیه، چندین مطالعه نشان دادند که سطح آسپروژین توسط انواع فعالیت بدنی تعدیل می‌گردد. Ko و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که یک برنامه‌ی ۸ هفته‌ای تمرین هوازی دوییدن بروی تردمیل به‌طور مؤثری سطوح آسپروژین را در موش‌های دیابتی کاهش می‌دهد و این کاهش سطح آسپروژین کبدی، منجر به بهبود پارامترهای مربوط به دیابت در رت‌های مبتلا، از طریق تنظیم مسیرهای پایین دست آسپروژین مانند تنظیم مسیر مرتبط

<sup>3</sup> protein kinase C  $\delta$

<sup>4</sup> Insulin receptor substrate 1

<sup>1</sup> asprosin

<sup>2</sup> fibrillin 1

شیراز انجام گردید. رت‌ها در دمای  $22 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگه‌داری و غذای استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی شیراز به‌صورت آزادانه در اختیار آنها قرار گرفت.

### روش القا دیابت

پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، القای دیابت با روش ترکیبی رژیم غذایی پُرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین با دوز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم (Sigma Aldrich, GER) انجام شد، به‌طوری‌که ابتدا ۲ هفته‌ی اول، رت‌ها تحت رژیم غذایی پُرچرب (۵۸ درصد چربی، ۲۵ درصد پروتئین و ۱۷ درصد کربوهیدرات) که با همکاری شرکت خوراک‌سازان اصفهان تهیه گردید قرار گرفته و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی به‌صورت داخل صفاقی<sup>۱</sup> (IP) استرپتوزوتوسین محلول در بافر سیترات (۰/۱ مولار،  $\text{PH} = 4/5$ ) تزریق شد. به گروه سالم نیز بافر سیترات با همین دوز تزریق گردید [۱۵]. یک هفته پس از القاء دیابت، میزان گلوکز خون ناشتا از ورید دمی حیوان با استفاده از گلو مومتر مدل اکیو-چک<sup>۲</sup> ارزیابی و غلظت گلوکز خون بالاتر از  $250 \text{ mg/dl}$  به‌عنوان رت‌های مدل دیابت وارد تحقیق شدند.

### پروتکل تمرینی

گروه‌های تمرینی بعد از یک هفته از القای دیابت به‌مدت یک هفته با تردمیل مخصوص جواندگان آشناسازی شدند. حداکثر اکسیژن مصرفی ( $\text{Vo2max}$ ) قبل از شروع برنامه‌ی تمرینی و پس از پایان القاء دیابت و هر دو هفته اندازه‌گیری و شدت برنامه‌ی تمرینی آزمودنی‌ها براساس درصدی از  $\text{Vo2max}$  تجویز شد. روش تمرینی شامل سه مرحله‌ی گرم کردن، HIIT و سرد کردن بود. برنامه‌ی تمرین تناوبی به‌مدت ۸ هفته و ۵ روز شامل ۱۰ تناوب ۲ دقیقه‌ای با سرعت ۸۵-۹۰ درصد  $\text{Vo2max}$  و دوره‌ی استراحت فعال ۱ دقیقه‌ای با سرعت ۶۰-

با  $\text{AMPK/TGF-}\beta$  و یک مسیر مرتبط با میتوکندری از طریق PKA، که هردو ممکن است برای درمان دیابت مفید باشند، اتفاق بی‌افتد [۱۱]. اما برخی نتایج نشان دادند که سطح آسپروژین پس از فعالیت حاد بی‌هوازی شامل دویدن روی تردمیل با سرعت  $20 \text{ km/h}$  تا  $9/4$  در هیچکدام از گروه‌های زنان و مردان چاق، با وزن طبیعی و ورزشکاران تفریحی تغییر معناداری ندارد [۱۲]. Nakhaei و همکاران (۲۰۱۹) نیز به تغییر قابل توجه آسپروژین و بهبود پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم متابولیک پس از تمرینات تناوبی و تداومی شنا با شدت متوسط اشاره کردند [۱۳]. اخیراً در یک مطالعه‌ی مروری مشخص شده است تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) جایگزین ایمن و مؤثر در کنترل قند خون و عوامل مرتبط با آن و برتر از تمرین تداومی با شدت متوسط است [۱۴]. در مطالعه‌ی حاضر به بررسی تأثیر این گونه تمرینات بر تغییرات سطوح آسپروژین رت‌های مبتلا به دیابت و ارتباط آن با مقاومت به انسولین و تغییرات پروفایل لیپیدی خون پرداخته شد.

### روش‌ها

روش تحقیق مورد استفاده در این پژوهش با توجه به هدف از نوع توسعه‌ای-بنیادی و با در نظر گرفتن روش از نوع تجربی، در قالب یک طرح پس‌آزمون با گروه کنترل است. در این مطالعه اصول و کدهای اخلاق در پژوهش و مفاد بیانیه هلسینکی و کلیه‌ی موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی رعایت شده است همچنین این پژوهش با تأیید کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه چمران اهواز با کد  $\text{EE/1400.2.24.32883/scu.ac.ir}$  به تصویب رسیده است. ۲۴ سر رت نر نژاد اسپراگ‌داولی  $1 \pm 8$  هفته‌ای ( $10 \pm 230 \text{ gr}$ ) به صورت تصادفی از میان رت‌های نر حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز انتخاب شدند و به ۴ گروه سالم، سالم تمرین، دیابت و دیابت تمرین تقسیم شدند. کلیه‌ی مراحل تیمار رت‌ها و آزمایش‌های تجربی در محل آزمایشگاه حیوانات دانشگاه

<sup>1</sup> Intra Protanea

<sup>2</sup> Accu-Chek active

شد. همچنین، پروفایل لیپیدی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون، ساخت ایران (پارس آزمون ایران) به روش الایزا، غلظت انسولین با استفاده از کیت الایزا انسولین رت، محصول کمپانی Mercodia سوئد با حساسیت  $15 \mu\text{g/L}$  و تغییرات درون سنجی  $6/5$  درصد و غلظت گلوکز سرمی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون، ساخت کشور ایران و با حساسیت  $5$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات درون سنجی  $6/5$  درصد و به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری و شاخص مقاومت به انسولین با کمک فرمول زیر به دست آمد:

$$405 \div [\text{گلوکز ناشتا (mgr/dl)} \times (\mu\text{IU/ml}) \text{ انسولین ناشتا}] = \text{HOMA-IR}$$

### تحلیل آماری

پس از تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شپرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون، از روش تجزیه و تحلیل واریانس یک‌راهه استفاده شد. سطح معنی داری ( $\alpha < 0/05$ ) در نظر گرفته شد و در صورت معنادار بودن، برای تعیین محل دقیق تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ و رسم نمودارها به کمک نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۸ انجام شد.

۵۰ درصد انجام شد (جدول ۱). مرحله‌ی گرم و سرد کردن به مدت ۵ دقیقه با شدت  $\text{Vo2max}$  ۴۰-۳۰ درصد برای رت‌ها در نظر گرفته شد [۱۶]. همچنین برای ایجاد شرایط محیطی یکسان با گروه تمرینی، گروه‌های غیرتمرینی ۵ روز در هفته هر جلسه به مدت ۲۰ تا ۱۵ دقیقه برای سازگاری با محیط بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار داده شدند.

### ارزیابی $\text{Vo2max}$

ارزیابی  $\text{Vo2max}$  براساس روش پروتکل افزایشی<sup>۱</sup> هویدال و همکاران (۲۰۰۷) صورت گرفت که نشان دادند بین سرعت دویدن و  $\text{Vo2max}$  ارتباط نزدیکی وجود دارد. پس از ۵ دقیقه گرم کردن، با سرعت اولیه ۸ متر بر دقیقه (۵۰-۶۰ درصد  $\text{Vo2max}$ ) آغاز به دویدن یا راه رفتن کرده و سرعت نوار گردان به ازای هر دو دقیقه  $0/03 \text{ m/s}$  افزوده می‌گردید. این افزایش سرعت تا زمانی که حیوانات علی‌رغم تحریک قادر به دویدن نباشند (واماندگی) ادامه خواهد یافت و آخرین سرعت به عنوان  $\text{Vo2max}$  محسوب می‌شود [۱۷].

### نمونه‌گیری خونی و بافتی و آنالیز پارامترهای بیوشیمیایی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی با تزریق داخل صفاقی ترکیب زیلازین (۳-۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) رت‌ها بی‌هوش و بلافاصله، خون‌گیری به‌طور مستقیم از قلب انجام شد، سپس با دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دقیقه سرم جداسازی شد و سرم حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در فریزر در دمای  $80^{\circ}\text{C}$  -درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

### روش اندازه‌گیری متغیرها

غلظت آسپروژین با استفاده از روش الایزا و کیت ساخت شرکت mybiosource آمریکا به شماره‌ی کاتالوگ Cat.No MBS1600686 با درجه حساسیت  $0/021 \text{ ng/ml}$  اندازه‌گیری

<sup>1</sup> ramp protocol

جدول ۱- میانگین سرعت دویدن در هر تناوب در طول ۸ هفته

میانگین سرعت دویدن m/min	هفته ۱ و ۲	هفته ۳ و ۴	هفته ۵ و ۶	هفته ۷ و ۸
سالم-تمرین	۱۸/۰±۹/۹	۱۹/۱±۸/۶	۲۲/۲±۱/۴	۲۴/۳±۰/۹
دیابت-تمرین	۱۶/۰±۱/۹	۱۷/۰±۲/۱	۱۹/۷±۱/۷	۲۰/۹±۱/۳

## یافته‌ها

معنادار وجود نداشت ( $P= ۰/۹$ ). میانگین مقاومت به انسولین گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کاهش یافت ( $P= ۰/۰۰۰۱$ ) (نمودار ۲).

بین گروه‌های آزمایشی از نظر HDL، LDL، TG تفاوت معنادار وجود داشت ( $P= ۰/۰۰۰۱$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که گروه دیابت نسبت به گروه سالم دارای LDL، TG بیشتر و HDL کمتری است ( $P= ۰/۰۰۰۱$ ). بین گروه سالم و سالم تمرین از نظر LDL و TG تفاوت معنادار وجود نداشت ( $P= ۰/۱$ ،  $P= ۰/۴$ )، اما از نظر HDL در گروه سالم تمرین نسبت به سالم افزایش یافت ( $P= ۰/۰۱$ ). میانگین گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت از نظر HDL افزایش ( $P= ۰/۰۰۱$ ) و از نظر LDL، TG کاهش یافت ( $P= ۰/۰۰۱$ ،  $P= ۰/۰۰۰۱$ ) (نمودار ۳، ۴، ۵).

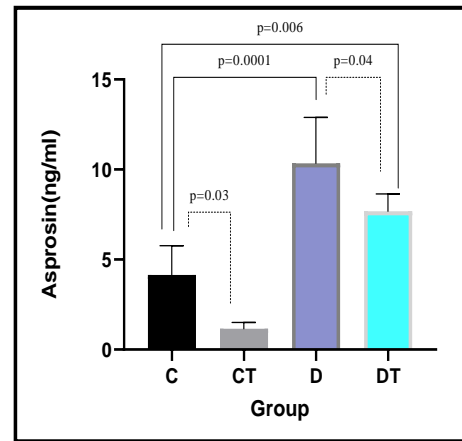
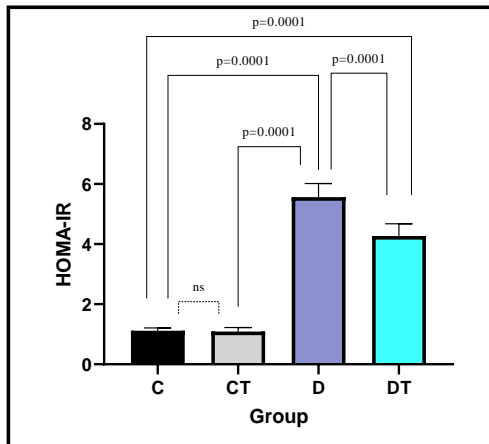
نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد بین گروه‌های آزمایشی از نظر اسپرووزین پلاسما تفاوت معنادار وجود دارد ( $P= ۰/۰۰۰۱$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، القای دیابت باعث افزایش معنادار اسپرووزین پلاسما در گروه دیابت نسبت به گروه سالم شد ( $P= ۰/۰۰۰۱$ ). میانگین اسپرووزین پلاسما در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه سالم افزایش یافت ( $P= ۰/۰۰۶$ ). میانگین اسپرووزین پلاسما در گروه سالم تمرین نسبت به گروه سالم ( $P= ۰/۰۳$ ) و گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کاهش یافت ( $P= ۰/۰۴$ ) (نمودار ۱).

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد بین گروه‌های آزمایشی از نظر مقاومت به انسولین تفاوت معنادار وجود دارد ( $P= ۰/۰۰۰۱$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، القای دیابت باعث افزایش معنادار مقاومت به انسولین در گروه دیابت نسبت به گروه سالم شد ( $P= ۰/۰۰۰۱$ ). بین گروه سالم و سالم تمرین تفاوت

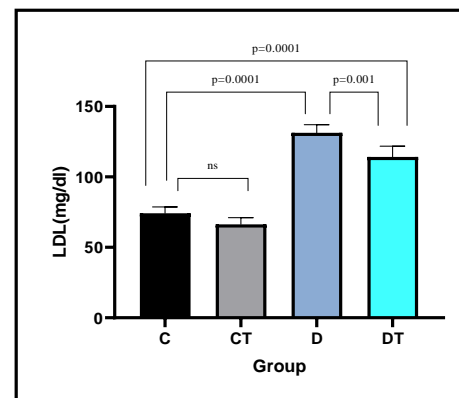
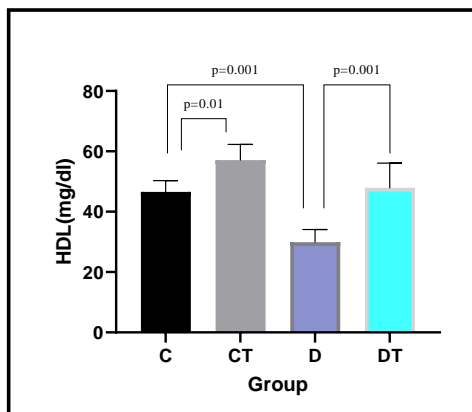
جدول ۲- میانگین ± انحراف استاندارد متغیرهای پژوهش پس از مداخله‌ی تمرین تناوبی در گروه‌های مختلف

FBG (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)	LDL-c (mg/dl)	TG (mg/dl)	ASP (ng/ml)	
۹۸/۸±۲/۶	۴۶/۵±۴۳/۷	۷۴/۱±۴/۵	۱۱۳/۲±۶/۲	۴/۱±۱/۶	سالم
۹۷/۲±۲/۸	۵۵/۴±۵/۸	۶۶/۲±۴/۸	۱۰۶/۷±۶/۳	۱/۱±۰/۳	سالم-تمرین
۳۱۹/۸±۸/۹	۲۹/۸±۴۴/۲	۱۳۱/۳۳±۵/۷	۱۷۶/۰±۹/۱	۱۰/۳±۲/۵	دیابت
۲۱۵/۹±۱۶/۲	۴۷/۸±۸/۲	۱۱۴/۸۳±۳/۱	۱۵۲/۷±۶/۲	۷/۳±۰/۹	دیابت-تمرین

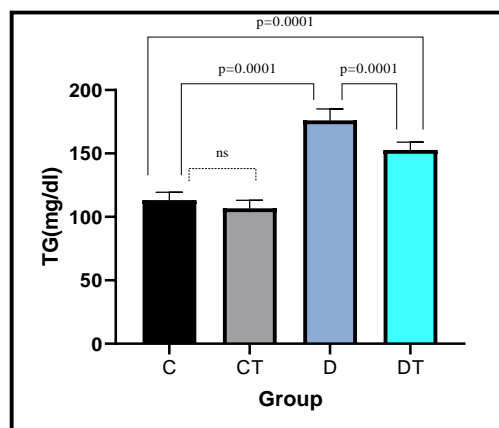
TG: تری گلیسرید، LDL-c: لیپوپروتئین با چگالی پایین، HDL-c: لیپوپروتئین با چگالی بالا، FBG: گلوکز ناشتا، ASP: اسپرووزین



نمودار ۱- تغییرات آسپروژین سرم پس از مداخله‌ی تمرین تناوبی نمودار ۲- تغییرات HOMA-IR پس از مداخله‌ی تمرین تناوبی  
 C: کنترل، CT: کنترل تمرین، D: دیابت، DT: دیابت تمرین



نمودار ۳- تغییرات LDL پس از مداخله‌ی تمرین تناوبی نمودار ۴- تغییرات HDL پس از مداخله‌ی تمرین تناوبی



نمودار ۵- تغییرات TG پس از مداخله‌ی تمرین تناوبی

داده‌های نمودار ۱-۵ بصورت (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد) ارائه شده است. آزمودنی‌ها شامل ۲۴ سر رت نر نژاد اسپراگ‌داولی در ۴ گروه کنترل (C)، کنترل تمرین (CT)، دیابت (D)، دیابت تمرین (DT) قرار داشت. مقایسه گروه‌ها با تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی انجام گرفت. ns بیانگر سطح معناداری  $p \geq 0.05$  می‌باشد.

## بحث

اینکه عمده‌ی اسپروژین از بافت چربی ترشح می‌شود دور از انتظار نیست.

مشاهدات در حال ظهور نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی اثرات قابل توجهی بر سطوح اسپروژین دارد. نتایج پژوهش حاضر به ترتیب کاهش ۷۲ و ۲۵ درصدی اسپروژین پلاسما در گروه سالم تمرین نسبت به سالم و دیابت تمرین نسبت به دیابت را نشان داد. همسو با نتایج ما Ceylan و همکاران (۲۰۲۰) در گروهی از مردان چاق که در یک جلسه‌ی تمرینی ۳۰ دقیقه‌ای صبح و عصر شرکت کرده بودند نشان دادند، ۳۰ دقیقه فعالیت سطح اسپروژین را به میزان قابل توجهی نسبت به افراد سالم کاهش می‌دهد و این تأثیر در صورتی که تمرین در ساعات عصر (۸:۰۰ تا ۱۰:۰۰ شب) برگزار شود، بارزتر است [۲۲]. نتایج یک مطالعه نشان داد، در موش‌های صحرایی تحت رژیم پرکالری، اسپروژین افزایش یافته و فعالیت ورزشی شامل ۳۰ دقیقه شنا با شدت متوسط به مدت چهار هفته منجر به کاهش سطوح آن در گروه‌های تمرینی شد. آنها شاهد کاهش سطوح اسپروژین پلاسما پس از تمرینات مزمن تناوبی و تداومی با شدت متوسط در محیط آبی در نمونه‌های حیوانی تحت رژیم پرکالری بودند و گزارش کردند فعالیت تناوبی نیز می‌تواند تغییرات مشابهی نسبت به تمرینات تداومی هوازی به مدت (۳۰ تا ۶۰ دقیقه) ایجاد کند [۱۳]. همچنین مطالعه‌ی رت‌های نر مبتلا به دیابت نشان داد تمرین هوازی تداومی دویدن با سرعت ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه در روز برای یک دوره‌ی ۸ هفته‌ای سطح اسپروژین را کاهش می‌دهد [۱۱]. در صورتی که فعالیت بی‌هوازی شامل اجرای یک پروتکل تمرینی ۲۰ ثانیه‌ای رکاب زدن با دوچرخه‌ی ارگومتر، بر روی زنان و مردان سالم به ترتیب در زمان‌های ۳، ۱۵، ۳۰، ۶۰، دقیقه و ۲۴ ساعت پس از فعالیت تغییر معناداری نشان نداد [۱۲]. به‌طور کلی با توجه به نتایج تحقیق حاضر و مطالعات ذکر شده به‌نظر می‌رسد یکی از پارامترهای تغییرات سطوح اسپروژین در آزمودنی‌ها صرفه‌نظر از نوع تمرین استقامتی (تداومی یا تناوبی) استفاده از تمرینات با شدت متوسط به بالا و مدت زمان حداقل ۳۰ دقیقه در یک جلسه است.

فعالیت بدنی می‌تواند از طریق تغییر فسفوریلاسیون گیرنده‌ی

یافته‌های پژوهش حاضر افزایش معناداری در سطوح اسپروژین پلاسما در گروه دیابت نسبت به گروه سالم نشان داد. همچنین پس از هشت هفته تمرینات تناوبی در گروه سالم تمرین نسبت به سالم ( $P=0/0001$ ) و گروه دیابت تمرین نسبت به گروه دیابت کاهش نشان داد.

اسپروژین به‌عنوان یک آدیپوکاین گلوکوکورتیک جدید بر سوخت‌وساز گلوکز مؤثر است و از طرف دیگر سطح گلوکز خون نیز بر سطوح اسپروژین پلاسما تغییر ایجاد می‌کند [۶]. از این رو برخی محققان ادعا داشتند اسپروژین سرم ممکن است به‌عنوان یک نشانگر زیستی در تشخیص زودهنگام دیابت و ویژگی‌های پاتولوژیک دیابت کمک کند. آنها مطالعه خود را بر روی ۶۰ بیمار با سابقه‌ی دیابت نوع دو در مقایسه با ۶۰ فرد سالم با سن، جنس و شاخص توده‌ی بدنی مشابه انجام دادند. پس از تعیین میزان اسپروژین و پارامترهای مرتبط با متابولیسم گلوکز (تست تحمل ۷۵ گرم گلوکز خوراکی، شاخص مقاومت به انسولین) ارتباط مثبت بین آنها مشاهده کردند [۱۸]. نتایج بررسی‌های Naiemian و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان داد افزایش اسپروژین سرم در بیماران دیابتی با شاخص‌های HOMA-IR، BMI، FBG، HbA1c مرتبط است [۱۹]. نتایج پژوهش حاضر نیز افزایش ۷۵ درصدی اسپروژین پلاسما در گروه سالم نسبت به دیابت را نشان داد. اما برخلاف نتایج ما Groener و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که سطح اسپروژین پلاسما با هیپوگلیسمی و مقاومت به انسولین در بیماران دیابت نوع یک تغییری نداشت [۲۰]. اسپروژین از طریق گیرنده‌ی Olfcr734 عمل می‌کند و باعث تولید گلوکز در کبد در هر دو حالت ناشتا و چاقی می‌شود [۲۱] و از سیستم پیام‌رسان پروتئین G و AMP حلقوی (cAMP) برای فعال‌سازی پروتئین کیناز (PKA) در کبد استفاده می‌کند و در نهایت آزادسازی گلوکز از سلول‌های کبدی را افزایش می‌دهد [۵]. به‌نظر می‌رسد یکی از موضوعات مهم در تغییرات سطوح اسپروژین ارتباط مستقیم آن با شرایط متابولیکی دیابت نوع دو است که معمولاً با چاقی و تجمع بافت چربی همراه است، و با توجه به

از اختلال بیشتر کلسترول تام و LDL جلوگیری نماید [۲۷]. اما در یک متآنالیز تأیید شد تمرین تناوبی با شدت بالا برای تغییر نسبت TG، یا LDL یا HDL در مقایسه با تداومی برتری ندارد. هرچند به نظر می‌رسد تمرین تناوبی با شدت بالا به‌طور قابل توجهی HDL را بهبود می‌بخشد [۲۸].

### نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر کاهش سطوح آسپروژین پلاسما با کاهش مقاومت به انسولین و بهبود پروفایل لیپیدی پس از مداخله‌ی هشت هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا همراه بود. به نظر می‌رسد ارتباط مستقیم سطوح آسپروژین با پروفایل لیپیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز نشان دهنده‌ی نقش مهم پاتوفیزیولوژیک آن در دیابت دو است. فعالیت ورزشی تناوبی با فعال‌سازی مسیرهای اکسیداسیون چربی‌ها، اثر سودمندی در کاهش قابل توجه سطوح آن دارد. اثر دوگانه کاهش آسپروژین با فعالیت ورزشی از طریق سازکارهای زمانی- مکانی مجزا در تنظیم گلوکز و اشتها، آن را به هدف درمانی جذاب در برابر دیابت و سندرم متابولیک قرار می‌دهد. در حال حاضر اطلاعات کاملی در مورد سازکارهای دقیق این پدیده با توجه به اینکه مدت زیادی از شناخت آسپروژین نمی‌گذرد، در دسترس نیست. هرچند نتایج نشان می‌دهد که هم مدت و هم شدت فعالیت ورزشی ممکن است تأثیر متفاوت و گاهی متضاد بر ترشح آسپروژین داشته باشد. با این حال تأثیر طولانی مدت روش تمرین تناوبی ناشناخته است و ممکن است اثرات خود را مستقیماً یا به‌طور غیرمستقیم از طریق متابولیسم طولانی مدت در ترکیب بدن، اعمال نماید.

### سپاسگزاری

پژوهش حاضر برگرفته از رساله‌ی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه چمران اهواز با مساعدت و همکاری صمیمانه مسئولین بخش علوم ورزشی و آزمایشگاه حیوانات دانشگاه شیراز است. همچنین از کلینیک یاخته پژوهان سارای جهت آنالیز نمونه‌ها قدردانی به‌عمل می‌آید.

انسولین (IRS-1) به‌عنوان تعدیل‌کننده‌ی سطوح آسپروژین، منجر به بهبود پارامترهای مربوط به دیابت گردد [۱۰]. همچنین مداخلاتی مانند فعالیت ورزشی منظم باعث بهبود حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه سالم می‌شود و جذب گلوکز خون را با افزایش توده‌ی عضلانی و بیان ناقل گلوکز نوع ۴ بهبود می‌بخشد [۲۳]. نشان داده شده است سطوح آسپروژین در افراد دارای BMI بالا با فاکتور نکرورز تومور- $\alpha$ ، اینترلوکین-۶ همبستگی مثبت دارد [۲۴]. کاهش فعالیت ذاتی تیروزین کیناز گیرنده‌ی انسولین سازکار اصلی مسئول مقاومت به انسولین در نظر گرفته شده است که می‌تواند توسط سایتوکاین‌هایی پیش التهابی مانند TNF- $\alpha$  و IL-6 ایجاد شود. علاوه بر این لیپیدهایی مانند سرامیدها، فعالیت تیروزین گیرنده انسولین و بیان پروتئین Akt را مستقیماً کاهش و باعث القای مقاومت به انسولین می‌شود [۲۵]. شواهد علمی قابل توجهی نشان می‌دهد رژیم‌های ورزشی نوآورانه مانند تمرینات تناوبی با شدت بالا از تمرینات کوتاه مدت (۳۰ ثانیه تا ۴ دقیقه) با شدت متوسط تا حداکثر با فواصل استراحت غیرفعال به‌طور فزاینده‌ای محبوب شده‌اند و کنترل قند خون را به میزان مشابه یا بیشتر از فعالیت تداومی در جمعیت‌های بدون سندرم متابولیک یا دیابت بهبود می‌بخشد [۱۴]. برخی محققان با بررسی ارتباط کنترل قند خون، عملکرد پانکراس و توده‌ی چربی کل بعد از تمرینات تناوبی با شدت بالا در بیماران دیابت دو در مقایسه با افراد سالم نشان دادند که HIIT کنترل کلی گلیسمی و عملکرد سلول‌های  $\beta$  پانکراس را در بیماران دیابت دو با تغییر چربی‌ها بهبود می‌بخشد [۲۶]. برخی محققان نشان دادند آسپروژین با درصد چربی بدن و چربی احشایی سطوح لیپوپروتئین چگالی کم همبستگی مثبت و با توده‌ی نسبی بدون چربی بدن و توده‌ی عضلانی اسکلتی و لیپوپروتئین با چگالی بالا همبستگی منفی داشت [۲۴]. با توجه به اینکه تولید ATP مورد نیاز فعالیت ورزشی از طریق فرایند اکسیداسیون و کاهش چربی‌ها شامل لیپولیز، انتقال چربی از خون به سیتوزول عضله و سپس به میتوکندری ماهیچه‌های در حال حرکت میسر است، تمرینات تناوبی با شدت بالا می‌تواند مزایایی در بهبود پروفایل لیپیدی افراد مبتلا به دیابت داشته و

1. Abdul M, Khan B, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health*, 2020; 10: 107–111.
2. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*, 2021; 19:137-145.
3. Kyrou I, Mattu HS, Chatha K, Randeva HS. Fat Hormones, Adipokines. *Endocrinology of the Heart in Health and Disease. Elsevier Inc*, 2017; 167-205.
4. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(9):507-524.
5. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, 2016; 165(3):566-579.
6. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nat Rev Endocrinol*, 2017; 13(2):69-70.
7. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*, 2019; 489:183-188.
8. Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynol Pol*, 2021; 72(1):37-43.
9. Shabir K, Brown JE, Afzal I, et al. Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021; 60(May):120-132.
10. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*, 2019;234(11):20888-20899.
11. Ko JR, Seo DY, Kim TN, et al. Aerobic Exercise Training Decreases Hepatic Asprosin in Diabetic Rats. *J Clin Med*, 2019; 8(5):666.
12. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M. Acute Anaerobic Exercise Affects the Secretion of Asprosin, Irisin, and Other Cytokines – A Comparison Between Sexes. 2018; 9(December):1-12.
13. Nakhaei H, Mogharnasi M, Fanaei H. Effect of swimming training on levels of asprosin, lipid profile, glucose and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Obes Med*, 2019;15:100111.
14. de Oliveira Teles G, da Silva CS, Rezende VR, Rebelo ACS. Acute Effects of High-Intensity Interval Training on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19(12).
15. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res*, 2005; 52(4):313-320.
16. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol*, 2011; 111(5):1235-1241.
17. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. *Eur J Prev Cardiol*, 2007; 14(6):753-760.
18. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2020; 11(2):349-355.
19. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2020; 12(1):1-8.
20. Groener JB, Valkanou A, Kender Z, et al. Asprosin response in hypoglycemia is not related to hypoglycemia unawareness but rather to insulin resistance in type 1 diabetes. *PLoS One*, 2019; 14(9):1-11.
21. Li E, Shan H, Chen L, et al. OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab*, 2019; 30(2):319-328.e8.
22. Ceylan Hİ, Saygın Ö. An investigation of the relationship between new fasting hormone asprosin, obesity and acute-chronic exercise: current systematic review. *Arch Physiol Biochem*, 2020; 3455 (May).
23. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019; 62(2):98-103.
24. Huang R, Song C, Li T, et al. A cross-sectional comparative study on the effects of body mass index and exercise/ sedentary on serum asprosin in male college students. *PLoS One*, 2022; 17(4 April):1-11.
25. Jiménez-maldonado A, García-suárez PC, Rentería I, Moncada-jiménez J, Plaisance EP. BBA - Molecular Basis of Disease Impact of high-intensity interval training and sprint interval training on peripheral markers of glycemic control in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *BBA - Mol Basis Dis*, 2020; 1866(8):165820.
26. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Jeppesen PB. High intensity interval training improves glycaemic control and pancreatic  $\beta$  cell function of type 2 diabetes patients. *PLoS One*, 2015; 10(8):1-24.
27. Magalhães JP, Santos DA, Correia IR, et al. Impact of combined training with different exercise intensities on inflammatory and lipid markers in type 2 diabetes: A secondary analysis from a 1-year

- randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*, 2020; 19(1):1-11.
28. Wood G, Murrell A, Van Der Touw T, Smart N. HIIT is not superior to MICT in altering blood lipids: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2019; 5(1):1-13.

## Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training (HIIT) on Asprosin, Lipid Profile and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Male Rats

Mahboobeh Rangraz Tabatabaei<sup>\*1</sup>, Masoud Nikbakht<sup>1</sup>, Rohollah Ranjbar<sup>1</sup>, Farhad Daryanoosh<sup>2</sup>, Mohsen Ghanbarzadeh<sup>1</sup>

1. Department of exercise physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran university of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2. Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz university, Shiraz, Iran

### ABSTRACT

**Background:** The release of adipokines from adipose tissue depots plays a key role in regulating metabolic homeostasis and several other physiological processes, including diabetes, obesity, and vascular diseases. This study investigated the effect of eight weeks of high intensity interval training (HIIT) on asprosin, lipid profile and insulin resistance in type 2 diabetic male rats.

**Methods:** 24 male Sprague Dawley rats were randomly divided into four equal groups: control (C), control training (C+T), diabet (D) and diabet training (D+T). Diabetes was induced by the combined method of high fat diet and low dose streptozocin injection. The training group performed the HIIT program on the treadmill for eight weeks. Data were analyzed using one-way ANOVA and bonferroni post hoc test at a significance level of  $P < 0.05$ .

**Results:** The results showed increased plasma asprosin in D group compared to C ( $P=0.0001$ ) and decreased in C+T group compared to C ( $P=0.03$ ) and D+T group compared to D ( $P=0.04$ ). There was no significant difference in HOMA-IR between the C and C+T group ( $P=0.9$ ) but decreased in D+T compared to D ( $P=0.0001$ ). HDL increased in D+T group compared to the D ( $P=0.0001$ ) and decreased TG and LDL ( $P=0.001$ ). There was no significant difference between TG and LDL in the C group compared to the C+T, but HDL increased in C+T ( $P=0.01$ ).

**Conclusion:** Plasma asprosin increases in rats with type 2 diabetes and HIIT can reduce the complications of diabetes by improved lipid profile and reduce asprosin and insulin resistance.

**Keywords:** High-Intensity Interval Training, Asprosin, Insulin Resistance, Lipid Profile, Type 2 Diabetes

\* Golestan Blvd. Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran. Tel: +98613226600, Fax: +986133226777, Email: mah.r.tab@gmail.com

