

# Comparison of eight weeks of high intensity interval training vs. continuous training on the genes expression of IL-6 and CRP in adipose tissue of diabetic rats induced by high-fat foods and fructose

Maryam Delfan<sup>1\*</sup>, Maghsoud peeri<sup>2</sup>, Shahla Ghouchi Asl<sup>2</sup>

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Alzahra university, Tehran, Iran

2. Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

(Received: 2019/07/14

Accept:2019/11/27)

## Abstract

**Background:** Adipose tissue plays an important role in type 2 diabetes pathogenesis by secreting different adipokines, such as IL6- and CRP. Regarding the role of physical activity in reducing inflammatory factors and uncertainty about the most effective models of training, the aim of the present study was to compare the effects of eight weeks of continuous and high-intensity interval training (HIIT) on the IL6- and CRP gene expression in adipose tissue of type 2 diabetic Rats.

**Methods:** After induction of type 2 diabetes (with seven months of high-fat diet containing %30 fat and %25 fructose), a total of 21 male Wistar rats were divided into three groups of control, continuous training, and HIIT. Continuous and HIIT training programs were performed for eight weeks and five sessions per week. IL6- and CRP expressions were determined using Real Time PCR assay. Data were analyzed running one-way analysis of variance and Tukey post-hock test at the significance level set at  $p \leq 0.05$ .

**Results:** A significant decrease in IL6- gene expression was observed in HIIT and continuity groups compared to the control group ( $p < 0.001$ ) and the decrease in IL6- expression in HIIT group was significant as compared to the continuity group ( $p = 0.022$ ). This rate in the continuity and periodicity groups were  $0.09 \pm 0.38$  and  $06. \pm 0.62$ , respectively; a significant decrease in CRP expression was observed in both trained groups compared to the control group ( $0.001 > p$ ). This rate in the continuity and periodicity groups were  $0.6 / 1$  and  $0.56 \pm 0.056$ , respectively.

**Conclusion:** HIIT seems to be more effective in reducing adipose tissue inflammation compared with continuous training.

**Keywords:** Type 2 Diabetes; Continuous Training; High Intensity Interval Training; Inflammation

\* Corresponding: Maryam Delfan

Email:m.delfan@alzahra.ac.ir

# مقایسه هشت هفته تمرین تناوبی شدید با تمرین تداومی هوازی بر بیان ژن‌های IL-6 و CRP در بافت چربی رت‌های دیابتی القا شده با غذای پرچرب و حاوی فروکتوز

مریم دلفان<sup>۱\*</sup>، مقصود پیری<sup>۲</sup>، شهلا قوچی اصل<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران  
۲- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۹/۰۶

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۰۳

## چکیده:

**سابقه و هدف:** بافت چربی به واسطه ترشح آدیپوکاین‌های مختلف مانند IL-6 و CRP نقش مهمی در پاتوژنز و توسعه دیابت نوع ۲ ایفا می‌کند. با توجه به نقش فعالیت بدنی بر کاهش عوامل التهابی و نبود قطعیت در مورد موثرترین مدل تمرینی، هدف از اجرای پژوهش حاضر، مقایسه تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تداومی بر میزان بیان ژن IL-6 و CRP در بافت چربی رت‌های دیابتی بود.

**روش کار:** ۲۱ سر رت نر نژاد ویستار پس از القای دیابت نوع ۲ (با مصرف هفت ماه غذای پرچرب و شیرین حاوی ۳۰ درصد چربی حیوانی و ۲۵ درصد فروکتوز) در سه گروه هفت تایی شامل گروه کنترل، تمرین تداومی و HIIT تقسیم شدند. برنامه تمرین تداومی و HIIT به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. بیان IL-6 و CRP در بافت چربی احشایی به روش Real Time PCR بررسی شد. داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری  $p < 0/05$  آنالیز شد.

**یافته‌ها:** کاهش معنادار بیان ژن IL-6 در گروه‌های HIIT و تداومی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ( $p < 0/001$ ) و میزان کاهش بیان IL-6 در گروه HIIT نسبت به گروه تداومی معنادار بود ( $p = 0/022$ )، به طوری که این میزان در گروه تداومی و تناوبی به ترتیب  $0/6 \pm 0/62$  و  $0/9 \pm 0/38$  بود؛ کاهش معنادار بیان CRP نیز در هر دو گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ( $p < 0/001$ )، به طوری که این میزان در گروه تداومی و تناوبی به ترتیب  $0/1 \pm 0/66$  و  $0/6 \pm 0/59$  بود. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد HIIT در مقایسه با تمرین تداومی در کاهش التهاب بافت چربی موثرتر است.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، تمرین تداومی، تمرین تناوبی شدید، التهاب

## مقدمه:

التهابی در نظر گرفته می‌شود [۶]. از بین عوامل التهابی مختلف که در چاقی و دیابت نوع ۲ دچار تنظیم افزایشی می‌شوند به اینترلوکین ۶ (IL-6) و پروتئین واکنشگر C CRP توجه ویژه‌ای معطوف شده است و همبستگی مثبت معناداری بین سطوح این میانجی‌های التهابی و خطر دیابت نوع ۲ وجود دارد [۷]. مطالعه‌های متعددی ارتباط مستقل بین انواع مختلف سایتوکاین‌های التهابی از قبیل IL-6 و CRP را با توسعه دیابت نوع ۲ نشان داده‌اند [۸]. IL-6 به عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی شناخته شده است [۹] که توسط لکوسیت‌ها، مونوسیت و ماکروفاژها، عضله اسکلتی و ویژه بافت چربی ترشح می‌شود که دارای اثر پیش‌التهابی است و در ایجاد مقاومت انسولین، تحمل گلوکز و به طور غیرمستقیم در فرآیندهای کاتابولیک نقش دارد [۱۰]. علاوه بر اثر پاتولوژیک IL-6، عنوان شده است که IL-6 ترشح سایر سایتوکاین‌های التهابی از قبیل CRP را (یکی از نشانگرهای التهاب حاد) نیز تحریک می‌کند [۱۱].

چاقی و افزایش توده چربی احشایی با مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است [۱]. دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در سراسر جهان است که میزان شیوع آن به سرعت در حال افزایش است [۲]. برخی محققان آدیپوکاین‌ها را به عنوان میانجی ارتباط بین چاقی و مقاومت به انسولین معرفی کرده‌اند [۳]. آدیپوکاین‌ها را می‌توان به عنوان مولکول‌های بیواکتیو تعریف کرد که توسط بافت چربی ترشح می‌شوند و تاکنون بیش از ۶۰۰ نوع آدیپوکاین مختلف شناسایی شده‌اند [۴]. گزارش شده است که انواع مختلف آدیپوکاین‌های التهابی نقش مهمی در پاتوژنز دیابت نوع ۲ دارند [۵] و بر همین اساس بیماری دیابت نوع ۲ به عنوان یک بیماری

نویسنده مسئول: مریم دلفان

پست الکترونیک: m.delfan@alzahra.ac.ir

شد. پس از تایید القای دیابت، رت‌ها هیچ گونه درمان با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند و در انتهای پژوهش سه سر رت به دلیل مبتلا نشدن به دیابت از پژوهش کنار گذاشته شدند.

### برنامه تمرین تداومی و HIIT

پس از تایید القای دیابت، رت‌ها به شکل تصادفی به سه گروه هفت‌تایی شامل گروه‌های کنترل، تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تداومی هوازی (E) تقسیم شدند. در این مرحله، رت‌ها به مدت یک هفته و هر روز سه تا ۱۰ دقیقه با سرعت شش تا ۱۰ متر بر دقیقه با نوارگردان ویژه جوندگان آشنا شدند. سپس با استفاده از آزمون فزاینده Leandro و همکاران (۲۰۰۷) سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی محاسبه و جهت تعیین شدت تمرین استفاده شد [۲۵]. بعد از یک هفته آشناسازی، برنامه تمرین تداومی و HIIT به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. پروتکل HIIT مشتمل بر تناوب‌های شدید دو دقیقه‌ای با شدت ۸۰ درصد سرعت بیشینه در هفته اول و ۹۰ درصد سرعت بیشینه از هفته دوم تا پایان هفته هشتم بود و متعاقب هر تناوب شدید یک تناوب دو دقیقه‌ای با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه اجرا می‌شد. تعداد تناوب‌های شدید در هر جلسه ۱-۴ تناوب بود. پروتکل HIIT هشت هفته‌ای در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. برنامه تمرین تداومی نیز شامل شش دقیقه دویدن با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در هفته اول بود که در هفته هشتم به ۲۱ دقیقه دویدن با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه رسید. قبل و بعد از هر جلسه تمرین تداومی و HIIT، به ترتیب پنج دقیقه گرم کردن و سرد کردن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه اجرا شد. لازم به ذکر است که سرعت بیشینه رت‌ها هر دو هفته یک بار اندازه‌گیری و شدت جدید تمرین بر اساس آن تعیین می‌شد. در این مدت، رت‌ها در گروه کنترل نیز پنج بار در هفته و هر جلسه به مدت پنج تا ۱۰ دقیقه روی نوارگردان خاموش قرار داده می‌شدند تا رت‌ها در گروه‌های مختلف از نظر استرس محیطی شرایط یکسانی داشته باشند. در دوره هشت هفته‌ای تمرین تداومی و HIIT، رت‌ها همچنان با رژیم غذایی پرچرب و حاوی فروکتوز تغذیه شدند.

### پروتکل HIIT:

هفته‌های تمرینی	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
تعداد تناوب‌های شدید در هر جلسه در هفته	۳	۳	۳	۴	۳	۳	۴	۳
سرعت تناوب‌های شدید (متر بر دقیقه)	۱۲	۱۶	۱۸	۱۸	۲۱	۲۳/۵	۲۳/۵	۲۶
سرعت تناوب شدت پایین	۵	۶	۶	۶	۸	۸	۸	۱۰
سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی	۱۵	۱۸	۲۰	۲۰	۲۳	۲۶	۲۶	۲۹

### نمونه‌گیری و سنجش متغیرهای مورد نظر:

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین تداومی و HIIT، رت‌ها با تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی-گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) بی‌هوش شدند و نمونه‌گیری خون به طور مستقیم از بطن چپ قلب رت‌ها انجام شد. برای جداسازی پلاسما، نمونه‌های خونی به مدت ۱۰ دقیقه و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. بافت چربی احشایی نیز بلافاصله استخراج و در نیتروژن مایع منجمد شد. برای اندازه‌گیری بیان ژن CRP و IL-6 در بافت چربی از روش Real Time PCR استفاده شد. به این منظور، ابتدا استخراج RNA تام بوسیله کیت ۵۰ miRNeasy Mini Kit (Qiagen آلمان) و طبق دستورالعمل کیت انجام شد. نسبت جذبی ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر برای تمامی نمونه‌های استخراج شده بین ۱/۸ تا ۲ بود. سپس برای بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگارز یک درصد استفاده شد. قبل از سنتز cDNA برای

CRP یک میانجی التهابی است که همانند

IL-6 نقش مهمی در گسترش مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ دارد [۱۲]. در راستای اهمیت نقش CRP در دیابت نوع ۲ عنوان شده است که بیماران دیابتی بر مبنای سطوح CRP می‌توانند به گروه‌هایی با خطر پایین، متوسط و خطر بالا تقسیم‌بندی شوند [۱۳]. همبستگی مثبتی بین توده چربی احشایی و سطوح CRP وجود دارد [۱۴] و در مقابل، محققان نشان داده‌اند که کاهش وزن بدن به کاهش سطوح عوامل التهابی از قبیل CRP [۱۵] و IL-6 [۱۶] در سرم و بافت چربی منجر می‌شود. فعالیت ورزشی به تعدیل سطوح سایتوکاین‌های التهابی منجر می‌شود و از این رو، فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک عامل درمانی ضد التهابی در نظر گرفته می‌شود [۱۷]. انواع مختلف تمرین‌های ورزشی با کاهش تولید آدیپوسایتوکاین‌ها و رهایش آن‌ها از بافت‌های مختلف به کاهش سطوح میانجی‌های التهابی از جمله IL-6 و CRP در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر می‌شوند [۱۸]. یکی از انواع تمرین‌های ورزشی که نقش آن در کنترل و مدیریت دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گرفته است، تمرین تناوبی شدید (HIIT) است [۱۹]. برخی مطالعه‌ها HIIT را به عنوان یک روش تمرینی مقرون به صرفه از نظر زمانی در مقایسه با تمرین‌های استقامتی سنتی برای بیماران دیابتی نوع ۲ توصیه کرده‌اند [۲۰]. اما برخی مطالعه‌ها نیز عنوان کرده‌اند که تفاوتی بین تمرین تداومی و HIIT در رابطه با تغییر در سطوح عوامل التهابی و مقاومت به انسولین وجود ندارد [۲۱]. در مجموع، با وجود تاثیر ضد التهابی تمرین‌های ورزشی منظم که تا حدود زیادی مورد تایید است [۲۲]، برخی محققان عنوان کرده‌اند که شواهد کافی برای تایید نقش تمرین‌های ورزشی مختلف از جمله تمرین هوازی در بهبود سطوح پلاسمایی عوامل التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ وجود ندارد [۲۳]. در تایید این یافته‌های ضد و نقیض، محققان در یک مطالعه مروری با مقایسه تاثیر شدت‌های مختلف تمرین ورزشی هوازی به این نتیجه رسیدند که هنوز مشخص نیست کدام‌یک از روش‌های تمرین هوازی (تداومی، تناوبی، تناوبی شدید) دارای اثرگذاری بیشتری روی بیماران دیابتی نوع ۲ است [۲۴].

با توجه به مطالب ذکر شده، به نظر می‌رسد هنوز نوع، میزان و شدت مناسب این مدل تمرینی برای به دست آوردن اثر ضد التهابی آن ناشناخته است و نیاز به پژوهش‌های بیشتر دارد، بنابراین در پژوهش حاضر که در دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد با یکسان در نظر گرفتن مسافت تمرین، به بررسی اثر هشت هفته اجرای HIIT و مقایسه آن با تمرین هوازی تداومی (شیوه سنتی تمرین)، بر بیان ژن‌های پروالتهابی IL-6 و CRP در رت‌هایی است که به منظور شبیه‌سازی با دلیل ابتلا به دیابت در جوامع امروزی تحت یک دوره هفت ماهه رژیم غذایی پرچرب و حاوی فروکتوز (شیرین) مبتلا به دیابت نوع ۲ شده‌اند.

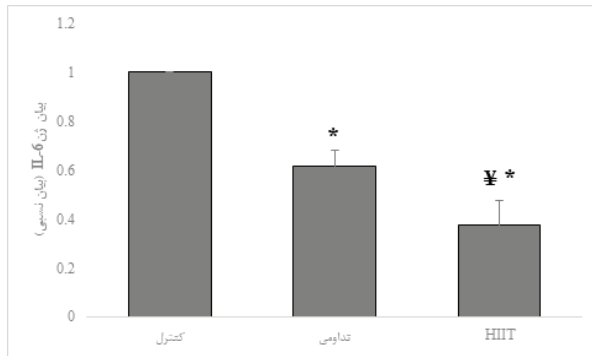
### مواد و روش‌ها:

#### نگهداری و تغذیه رت‌ها:

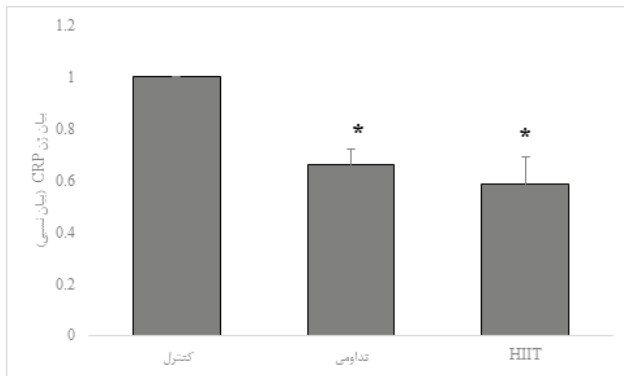
مطالعه حاضر با کد IR.SBMU.RETECH.REC.۱۳۹۵.۸۸۳ مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرار گرفته است. پژوهش حاضر از نوع تجربی و آزمایشگاهی بود که روی ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار (۴-۶ هفته، میانگین وزن  $10 \pm 160$  گرم) تهیه شده از موسسه تحقیقاتی رازی انجام شد. نگهداری حیوانات در طول دوره پژوهش بر اساس شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-۴۰ درصد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲) انجام شد و همه رت‌ها به شکل آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. در تمامی مراحل پژوهش، محققان اصول اخلاقی کار با حیوانات را رعایت کردند.

#### القای دیابت نوع ۲:

همه رت‌ها به مدت هفت ماه با غذای پرچرب و حاوی فروکتوز (در انستیتو رازی، برای ساخت ۱۰۰ کیلوگرم پلت پرچرب، ۴۵ کیلوگرم پودر پلت استاندارد، ۳۰ کیلوگرم چربی حیوانی حاصل از آب کردن دنبه گوسفند و ۲۵ کیلوگرم فروکتوز اضافه شد و سپس به شکل پلت استاندارد قالب زده شد) تغذیه شدند. به منظور تایید القای دیابت نوع ۲، میزان قند خون ناشتا با گلوکومتر mini ARKRAY-۰۱ (ساخت کشور ژاپن) و با نمونه‌گیری خون از دم رت‌ها اندازه‌گیری شد و سطوح گلوکز بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان مشخصه القای دیابت نوع ۲ در نظر گرفته



نمودار ۱: میزان بیان ژن IL-6 بر حسب گروه‌های پژوهش \* نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل، ز نشانه تفاوت معنادار با گروه تداومی بررسی تغییر در میزان بیان ژن CRP نیز نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف پژوهشی وجود دارد (p=0/002). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان CRP در گروه HIIT (p=0/002) و تداومی (p=0/010) در مقایسه با گروه کنترل به شکل معناداری کمتر است، اما تفاوت معناداری بین گروه تداومی و HIIT برای بیان CRP مشاهده نشد (p=0/741) (نمودار ۲).



نمودار ۲: میزان بیان ژن CRP بر حسب گروه‌های پژوهش \* نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل

**بحث:**

پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تداومی و HIIT با کاهش معنادار بیان ژن‌های التهابی در بافت چربی رت‌های دیابتی همراه است که این تغییرها به کاهش IL-6 و CRP در مقاومت به انسولین نیز منجر شد، اما بر اساس یافته‌های حاضر، HIIT در مقایسه با تمرین تداومی با کاهش معنادار IL-6 و مقاومت به انسولین همراه بود که بر اثرگذاری بیشتر HIIT در مقایسه با تمرین تداومی در نمونه‌های دیابتی نوع ۲ تاکید دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تاثیر مثبت HIIT در نمونه‌های دیابتی تاحدودی به واسطه تعدیل میانجی‌های التهابی بویژه IL-6 اتفاق می‌افتد. همسو با یافته‌های حاضر، برخی محققان اثرگذاری بیشتر HIIT را در مقایسه با تمرین تداومی

جدول ۱- مقادیر گلوکز، وزن و شاخص مقاومت به انسولین بر حسب گروه‌های مطالعه شده

گروه	وزن بدن در هفته اول	وزن بدن در هفته آخر	گلوکز ناشتا (mg.dl)	مقاومت به انسولین (HOMA-IR)
کنترل	۳۵۲/۵ ± ۳۰/۵	۳۵۱/۶ ± ۳۸/۰۲	۳۰۵/۵ ± ۲۵/۲۴	۶/۴۵ ± ۰/۴۶
تداومی	۳۶۴/۰ ± ۳۸/۰۷	۳۸۵/۶ ± ۳۷/۱۱	*۱۹۷/۸ ± ۴۴/۱۶	*۲/۷۸ ± ۰/۶۴
HIIT	۳۵۵/۱ ± ۱۹/۰۸	۳۷۴/۰ ± ۲۷/۹۰	*۱۳۳/۸ ± ۳۲/۶۱	*۱/۵۲ ± ۰/۳۶

\* نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل، ز نشانه تفاوت معنادار با گروه تمرین تداومی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بعد از هشت هفته تمرین ورزشی، بیان ژن IL-6 در بافت چربی گروه تداومی و HIIT در مقایسه با گروه کنترل به صورت معناداری کمتر است (p<0/001). همچنین، بیان ژن IL-6 در گروه HIIT نسبت به گروه تداومی کاهش معناداری را نشان داد (p=0/022). میزان بیان IL-6 در گروه‌های مختلف پژوهشی در نمودار یک نشان داده شده است.

اطمینان از نبود DNA در نمونه استخراج شده، DNAs treatment (Thermo scientific، آلمان) انجام شد. سنتز cDNA با کیت Transcriptor first strand (Roche cDNA synthesis kit، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت انجام شد. برنامه Real Time PCR با دستگاه "Corbet ۶۰۰۰ Rotrogene" ساخت کشور آلمان انجام شد. این برنامه بر اساس (ampliqon Green ( SYBER ت دانمارک) به شکل یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۶۰ ثانیه به شکل دابلیکیت و با پرایمر طراحی شده توسط شرکت نیکازپست ژن، انجام شد که توالی برای تکثیر هریک از ژن‌ها به شکل زیر است:

IL6 = (Forward 5'-CCA TGC CTT CCC TAC TTC AC-3'), (Reverse 5'-CAG AAT TGC CAT TGC ACA ACT C-3')

CRP = (Forward 5'-CAT GTC TAA ACA GGC CTT CGT ATT TC-3'), (Reverse 5'-ATC GCG TGG GCA TAG AGA C-3')

از ژن خانه‌داری GAPDH برای کنترل داخلی و از فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  برای کمی سازی داده‌ها شد. سنجش گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز (کیت پارس آزمون، ساخت ایران) انجام شد و غلظت پلاسمایی انسولین به روش الایزا (آمریکا، Crystal chem) با ضریب تغییر ۰/۰۵ و حساسیت یک میلی‌گرم بر دسی‌لیتر اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین به روش HOMA-IR طبق فرمول زیر محاسبه شد [۲۶]:

HOMA-IR = [انسولین ناشتا (میکروگرم/میکرولیتر) × گلوکز ناشتا (میلی مول/لیتر) ۲۲،۵]

**تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها:**

برای بررسی چگونگی توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد که نتایج این آزمون، طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد. تغییرهای بین گروهی متغیرهای مورد بررسی با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی بررسی شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ در سطح معناداری p<0/05 انجام شد.

**یافته‌ها:**

در انتهای پژوهش، از میان ۲۴ رت بررسی شده، سه رت از پژوهش کنار گذاشته شدند و یافته‌های ۲۱ رت تجزیه و تحلیل شد. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه برای سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف وجود دارد (p<0/001). نتایج آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل اختلاف بین گروه‌ها نشان داد که کاهش مقاومت به انسولین و گلوکز در گروه HIIT و تداومی نسبت به گروه کنترل معنادار بوده است (p<0/001). در مقایسه دو گروه HIIT و تداومی نیز مشاهده شد که کاهش مقاومت به انسولین (p=0/002) و گلوکز (p=0/015) در گروه HIIT نسبت به گروه تداومی نیز معنادار است. باوجود این، در انتهای دوره تمرین ورزشی هشت هفته‌ای، وزن بدن رت‌ها تفاوت معناداری را بین گروه‌های مختلف پژوهشی نشان نداد (p=0/257). مقدار وزن بدن موش‌ها در هفته اول و آخر، همچنین سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین برای گروه‌های کنترل، تداومی و HIIT در جدول شماره یک به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 20:38 +0330 on Friday December 4th 2020



سطوح CRP ایفا کند [۳۵]. تمرین ورزشی علاوه بر اینکه با کاهش عوامل التهابی از قبیل CRP و IL-6 همراه است، به صورت همزمان سطوح عوامل ضد التهابی از قبیل IL-4 و IL-10 را افزایش می‌دهد که نشان دهنده آثار ضد التهابی فعالیت ورزشی منظم است [۳۶].

اما برخلاف یافته‌های حاضر، Gollisch و همکاران (۲۰۰۹) دریافتند که چهار هفته تمرین ورزشی به صورت فعالیت اختیاری روی چرخ گردان تأثیری بر بیان ژن IL-6 در بافت چربی احشایی رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب و رت‌های سالم ندارد، اما تأثیر مثبت آن در بهبود متابولیسم گلوکز و افزایش حساسیت انسولین مشاهده شد (۳۷). شاید شدت و مدت کمتر دوره تمرین ورزشی در مقایسه با پژوهش حاضر یکی از دلایل عدم اثرگذاری معنادار روی بیان IL-6 در بافت چربی احشایی باشد. با وجود این، افزایش معنادار بیان ژن IL-6 را در بافت چربی زیرپوستی در گروه تمرین کرده نشان دادند که البته در مطالعه حاضر تغییر بیان IL-6 در بافت چربی زیرپوستی بررسی نشده است. Gollisch و همکاران (۲۰۰۹) عنوان کردند که به احتمال افزایش بیان IL-6 در بافت چربی زیرپوستی به واسطه تأثیر اتوکراین، متابولیسم گلوکز و چربی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۷). با این همه، شناسایی سازوکار دقیق آن را به بررسی و مطالعه‌های بیشتر موقوف کردند. به نظر می‌رسد عواملی از قبیل شدت، مدت، تواتر تمرین (تعداد جلسه در هفته) و همچنین نوع تمرین ورزشی اجرا شده در ایجاد سازگاری به تمرین‌های ورزشی از اهمیت قابل ملاحظه‌ای برخوردار هستند و افزایش دوره تمرین ورزشی با نتایج معنادارتر در نمونه‌های دیابتی همراه است که در تایید آن در پژوهش حاضر پنج جلسه تمرین در هفته به مدت هشت هفته با کاهش بیان عوامل التهابی در بافت چربی همراه بود. با وجود این، برای نتیجه‌گیری قطعی توصیه می‌شود که در مطالعه‌های آتی سطوح سرمی عوامل بررسی شده (IL-6 و CRP) نیز سنجیده شود و تغییر در بیان و سطوح سایر میانجی‌های التهابی (از قبیل MCP، TNF- $\alpha$  و ...) نیز مطالعه شود.

#### نقاط قوت و ضعف و پیشنهاد‌های برخاسته از پژوهش:

از نقاط قوت پژوهش حاضر برابر بودن مسافت طی شده در دو مدل تمرینی است تا تنها تفاوت دو مدل تمرینی شدت تمرین باشد، همچنین استفاده از رژیم غذایی برای القای دیابت یکی دیگر از نقاط قوت پژوهش حاضر است، چرا که استفاده از رژیم غذایی پر چرب و شیرین علاوه بر ایجاد دوره پیش دیابت و مقاومت به انسولین شبیه‌سازی دقیقی از جامع انسانی بوده است. همچنین محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری سطوح شاخص‌های اندازه‌گیری شده در خون و همچنین عدم اندازه‌گیری آدیپوکاین‌های دیگر مرتبط با مقاومت به انسولین اشاره کرد. به نظر می‌رسد انجام پژوهش‌هایی با تعیین بهینه‌ترین مدل اجرای HIIT (تعداد تناوب با شدت بالا، مدت هر تناوب و شدت بازیافت بین تناوب‌ها) برای کاهش عوامل التهابی ضروری است. همچنین با توجه به اینکه در پژوهش حاضر به بررسی میزان بیان ژن برخی عوامل التهابی در بافت چربی پرداخته شده است، انجام پژوهشی برای یافتن این سوال که در کدام بافت در اثر سازگاری با تمرین عوامل التهابی بیشتری کاهش را نشان می‌دهد، می‌تواند سازوکار مولکولی سازگاری با این مدل تمرینی در بدن را روشن‌تر سازد.

#### نتیجه‌گیری:

نتایج این پژوهش می‌تواند به پیشینه پژوهش‌هایی که در زمینه تأثیر تمرین تناوبی شدید بر کاهش التهاب ناشی از دیابت پرداخته‌اند و به درک کامل سازوکارهای احتمالی دست نیافته‌اند، اضافه شود و مسیر را برای مطالعه‌های آینده هموار سازد. همچنین به نظر می‌رسد تمرین‌های HIIT با اختصاص زمان کم تر و شدت متغیر (تناوب‌های با شدت بالا و پایین) می‌تواند جایگزین مناسبی برای تمرین‌های تداومی با شدت متوسط در بیماران دیابتی باشد.

#### تشکر و قدردانی:

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از کارکنان آزمایشگاه حیوانات و آزمایشگاه سولوی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران به دلیل کمک‌های بی‌شائبه، تشکر و سپاسگزاری کنند. همچنین تمامی مراحل این پژوهش با هزینه نویسنندگان پژوهش انجام شده است.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در باره پژوهش حاضر ندارند.

در تعدیل برخی میانجی‌های التهابی از جمله IL-6 [۲۷] و آدیپوکاین‌های مرتبط با مقاومت به انسولین مانند RBP4 [۲۰] در نمونه‌های چاق و دیابتی نشان داده‌اند. اما برخلاف یافته‌های تحقیق حاضر، برخی مطالعه‌ها گزارش کرده‌اند که تفاوت معناداری بین تغییر در سطوح میانجی‌های التهابی از جمله IL-6 بعد از تمرین‌های تداومی و HIIT وجود ندارد [۲۸]. به نظر می‌رسد برخی عوامل از قبیل وضعیت آزمودنی‌ها (چاق، دیابتی، سالم)، طول دوره تمرین ورزشی، شدت و مدت زمان هر جلسه تمرین ورزشی و همچنین چگونگی اجرای پروتکل‌های HIIT و تمرین تداومی می‌تواند تناقض در یافته‌های حاضر با مطالعه‌های پیشین را تحت تأثیر قرار دهد.

محققان همسو با یافته‌های حاضر، در پژوهشی روی موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب نشان دادند که شش و ۱۲ هفته تمرین ورزشی هوازی با کاهش معنادار بیان TNF- $\alpha$  در بافت چربی احشایی همراه است، اما کاهش بیان MCP-1 تنها در گروهی مشاهده شد که ۱۲ هفته تمرین کرده بودند [۲۸]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین‌های ورزشی در صورتی که به اندازه کافی طولانی باشد، می‌تواند نقش قابل ملاحظه‌ای در تعدیل التهاب بافت چربی داشته باشد. Bradley و همکاران (۲۰۰۸) نیز در تایید یافته‌های حاضر نشان دادند که شش هفته تمرین اختیاری روی چرخ گردان در موش‌های چاق شده با رژیم غذایی پرچرب و موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی معمولی به کاهش معنادار بیان میانجی‌های التهابی از قبیل MCP-1 و PAI-1 در بافت چربی منجر می‌شود [۲۹]. علاوه بر این، Bradley و همکاران نیز همانند مطالعه حاضر، کاهش معنادار مقاومت به انسولین را بعد از شش هفته تمرین ورزشی گزارش کردند که نشان دهنده تأثیر مثبت کاهش سطوح عوامل التهابی بافت چربی در افزایش حساسیت انسولین است. در همین رابطه، مطالعه‌های پیشین نیز نقش التهاب بافت چربی را در افزایش مقاومت به انسولین و پاتوژن دیابت نوع ۲ تایید کرده‌اند [۳۰].

در رابطه با سازوکاری که از طریق آن تمرین ورزشی منجر به کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی توسط بافت چربی می‌شود، برخی محققان علاوه بر کاهش توده چربی از کاهش استرس اکسایشی در بافت چربی سفید به عنوان یک سازوکار عمده در سرکوب و کاهش بیان میانجی‌های التهابی توسط بافت چربی نام برده‌اند (۳۱). به نظر می‌رسد کاهش بیان میانجی‌های التهابی از قبیل IL-6 و CRP در بافت چربی به کاهش سطوح این فاکتورها در گردش خون نیز منجر می‌شود. در این زمینه، محققان نشان داده‌اند که چهار هفته تمرین مقاومتی در رت‌های دیابتی به کاهش معنادار سطوح سرمی عوامل التهابی از قبیل IL-6، TNF- $\alpha$  و CRP منجر می‌شود (۳۲). البته در پژوهش حاضر سطوح سرمی این سایتوکاین‌ها بررسی نشده است و فقط بیان آنها در بافت چربی احشایی بررسی شد. در پژوهشی دیگر، de Lemos و همکارانش (۲۰۰۷) دریافتند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی به صورت شنا (سه جلسه در هفته و هر جلسه یک ساعت) در رت‌های مدل دیابتی (ZDF) منجر به کاهش معنادار سطوح گلوکز و HbA<sub>1c</sub> و بهبود معنادار نبرخ لیپید به علاوه کاهش معنادار CRP و افزایش معنادار آدیپونکتین می‌شود [۳۳]. دی‌لموس و همکارانش (۲۰۰۷) برخی از آثار مثبت تمرین‌های ورزشی در وضعیت دیابت را به نقش آن در تعدیل وضعیت التهابی به‌واسطه کاهش عوامل التهابی (CRP) و افزایش عوامل ضد التهابی (آدیپونکتین) نسبت دادند [۳۳]. بافت چربی به‌واسطه ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نقش مهمی در دیابت نوع ۲ ایفا می‌کند که به صورت اتوکراین و اندوکراین در مسیر پیام‌رسانی انسولین در بافت‌های مختلف تداخل ایجاد می‌کند یا سبب اختلال در عملکرد سلول‌های بتا می‌شود که پیامد نهایی آن افزایش مقاومت به انسولین و در نتیجه بروز دیابت نوع ۲ است [۶]. یافته‌های حاضر نیز به خوبی همبستگی مثبت بین التهاب بافت چربی و مقاومت به انسولین را نشان می‌دهد.

بر اساس شواهد موجود، بخشی از کاهش مشاهده شده در بیان CRP به دنبال تمرین‌های تداومی و HIIT را می‌توان به تنظیم کاهشی بیان IL-6 نسبت داد. در تایید این فرضیه محققان عنوان کرده‌اند که برخی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-6 و TNF- $\alpha$  به رهایش CRP از کبد و در نتیجه افزایش سطوح پلاسمایی CRP منجر می‌شوند [۳۴]. با وجود این، در مورد این تأثیر متقابل بین IL-6 و CRP در بافت چربی اطلاعاتی در دست نیست. در رابطه با کاهش بیشتر CRP در گروه HIIT نیز نتایج مطالعه‌های انجام شده نشان داده است که تمرین‌های با شدت بالاتر در کاهش سطوح CRP موثرتر است و مدت زمان تمرین نیز می‌تواند نقش مهمی در کاهش

## منابع:

- Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism and cardiovascular diseases*. 2007; 17(4):319-26.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(3):311-21.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & metabolism*. 2008; 34(1):2-11.
- Blüher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular metabolism*. 2014; 3(3):230-40.
- Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes—role of the adipokines. *Current molecular medicine*. 2005; 5(3):333-9.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 105(2):141-50.
- Wang X, Bao W, Liu J, OuYang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2013; 36(1):166-75.
- Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes care*. 2010; 33(4):804-10.
- Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(1):79-84.
- Petersen A, Pedersen B. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise The Centre of Inflammation and Metabolism, Department of Infectious Diseases and CMRC, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Faculty of Health Sciences, Denmark. 10:43-51.
- Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *The American journal of medicine*. 2009; 122(1): 26-37.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001; 286(3):327-34.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107(3): 499-511.
- Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, Kelly PJ, Spector TD, Gallimore JR, Pepys MB, Campbell LV. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation*. 2004;109(24):3022-8.
- Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002; 105(5):564-9.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 85(9):3338-42.
- Moylan S, Eyre HA, Maes M, Baune BT, Jacka FN, Berk M. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013; 37(4):573-84.
- Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta diabetologica*. 2011; 48(3):183-9.
- Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2015; 28(1):39-44.
- Phillips A, Cobbold C. A comparison of the effects of aerobic and intense exercise on the type 2 diabetes mellitus risk marker adipokines, adiponectin and retinol binding protein-4. *International journal of chronic diseases*. 2014.
- Ahmadzad S, Avansar AS, Ebrahim K, Avandi M, Ghasemikaram M. The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015; 21(3):165-73.
- Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta*. 2010; 411(11-12):785-93.
- Melo LC, Dativo-Medeiros J, Menezes-Silva CE, Barbosa FT, Sousa-Rodrigues CF, Rabelo LA. Physical exercise on inflammatory markers in type 2 diabetes patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017.
- Liubaoerjijin Y, Terada T, Fletcher K, Boulé NG. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Acta diabetologica*. 2016; 53(5):769-81.
- Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. *Journal of strength and conditioning research*. 2007; 21(3):751-56.
- Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2016;41(8):803-8.
- Gerosa-Neto J, Antunes BM, Campos EZ, Rodrigues J, Ferrari GD, Neto JC, et al. Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. *Journal of exercise rehabilitation*. 2016; 12(6):575.
- Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, Woods JA. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. 2009; 296(5):1164-71.

29. Bradley RL, Jeon JY, Liu FF, Maratos-Flier E. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008; 295(3): 586-94.
30. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008; 28(7):1304-10.
31. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara JE, Shirato K, Imaizumi K, Takahashi K, Ishida H, Ohno H. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;379(2):605-9.
32. Talebi-Garakani E, Safarzade A. Resistance training decreases serum inflammatory markers in diabetic rats. *Endocrine*. 2013; 43(3):564-70.
33. de Lemos ET, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. Exercise training is associated with improved levels of C-reactive protein and adiponectin in ZDF (type 2) diabetic rats. *Medical science monitor*. 2007; 13(8): 168-74.
34. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6. *Diabetes research and clinical practice*. 2005; 69(1):29-35.
35. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010; 20(8): 608-17.
36. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology*. 2011; 10(1): 12.
37. Gollisch KS, Brandauer J, Jessen N, Toyoda T, Nayer A, Hirshman MF, Goodyear LJ. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal-and high-fat diet-fed rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009; 297(2):495-504.