

## Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats

Mousa Khalafi<sup>1\*</sup>, Fatemeh Shabkhiz<sup>2</sup>, Karim Azali Alamdari<sup>3</sup>, Afarin Bakhtiyari<sup>4</sup>

1- PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, University of Tehran, Tehran, Iran.

3- Assistant Professor, Department of Sports Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

4- MSc of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

Received: 20 Feb 2016, Accepted: 25 May 2016

### Abstract

**Background:** Irisin is an exercise-induced myokine that is reduced with type 2 diabetes and improves insulin resistance via the browning of white adipose tissues. However, irisin response to two types of exercise in patients with type 2 diabetes is unknown.

**Materials and Methods:** In this study, 22 diabetic Wistar rats (Induced by high-fat diet and injections Stz) were randomly assigned to 3 groups: high intensity interval exercise (HIIT), low intensity continuous training (LICT) and control (C). Both HIIT and LICT groups trained on the treadmill 5 sessions per week for 8 weeks. Blood samples were taken 24 hours after the last training session and plasma irisin, insulin and glucose levels were measured. ANOVA and Tukey post hoc tests were used to analyze data and the level of significance has been considered at  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Data analysis showed that plasma irisin levels in the HIIT group were significantly increased compared to the control group ( $p < 0.05$ ). However, there was no significant difference between other groups ( $p > 0.05$ ). Plasma glucose in both HIIT and LICT groups was significantly decreased compared to the control group ( $p < 0.05$ ). But plasma insulin levels and insulin resistance index were not different between groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The results of this study showed that exercise training can increase plasma irisin in rats with type 2 diabetes. However, these changes are partially dependent on the type of exercise training.

**Keywords:** High intensity interval training, Low intensity continuous training, Irisin, Insulin resistance, Type 2 diabetes

\*Corresponding Author:

Address: Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

Email: Mousa.khalafi@yahoo.com

## پاسخ ایرزین به دو نوع تمرین ورزشی در رت‌های نر دیابتی نوع ۲

موسی خلفی<sup>۱\*</sup>، فاطمه شب خیز<sup>۲</sup>، کریم آزاللی علمداری<sup>۳</sup>، آفرین بختیاری<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۳- استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

۴- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۲ تاریخ پذیرش: ۹۵/۳/۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** ایرزین یک مایوکاین القا شده با فعالیت ورزشی می‌باشد که با دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد و مقاومت انسولینی را از طریق قهوه‌ای کردن بافت چربی سفید بهبود می‌بخشد. با این حال پاسخ ایرزین به دو نوع تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ناشناخته است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، ۲۲ سر رت نر دیابتی (القاء شده با رژیم غذایی پرچرب و تزریق Stz) به طور تصادفی به سه گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT)، تمرین تداومی کم شدت (LICT) و کنترل تقسیم شدند. هر دو گروه HIIT و LICT، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته به فعالیت روی نوار گردان پرداختند. ۲۴ ساعت پس از پایان جلسه تمرین، نمونه خونی گرفته شد و سطوح ایرزین، انسولین و گلوکز پلاسما اندازه‌گیری شد. از آزمون آنووا و تست تعقیبی توکی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** تحلیل داده‌ها نشان داد که سطوح ایرزین پلاسما در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری دارد ( $p < 0/05$ ). با این حال، بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). گلوکز پلاسما در هر دو گروه HIIT و LICT نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ( $p < 0/05$ ). اما بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری در سطوح انسولین پلاسما و شاخص مقاومت انسولین وجود نداشت ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ورزشی می‌تواند باعث افزایش ایرزین پلاسمایی در رت‌های دیابتی نوع ۲ گردد. با این حال، این تغییرات تا حدودی به نوع تمرین ورزشی وابسته می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی کم شدت، ایرزین، مقاومت انسولینی، دیابت نوع ۲

\* نویسنده مسئول: ایران، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

Email: Mousa.khalafi@yahoo.com

## مقدمه

فعالیت ورزشی منظم، استراتژی مناسبی برای درمان بسیاری از اختلالات متابولیکی از جمله دیابت نوع ۲ و چاقی می باشد. بخشی از اثرات مفید تمرینات ورزشی به واسطه غدد درون ریز از جمله بافت چربی و عضله اسکلتی می باشد که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی، ترکیب بدنی و مقاومت انسولینی ایفا می کنند (۱). عضله اسکلتی به عنوان ارگان درون ریز انواع سایتوکاین ها و مایوکاین ها را ترشح می کند که در تنظیم تعادل متابولیکی از طریق ارتباط با بافت چربی مشارکت دارند (۲). برخی از این مایوکاین ها از جمله IL-6، IL-15 و اخیراً نیز ایزرین نقش بارزی در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی بازی می کنند (۳).

ایزرین به عنوان محصول ژن FNDC5 (پروتئین غشایی فیرونکتین) در اثر تحریک PGC-1 $\alpha$  (عامل فعال کننده فاکتور رونویسی PPAR- $\gamma$ ) و فعالیت ورزشی از میوسیت ها آزاد می شود (۳). هم چنین مطالعات انجام شده نشان داده اند که ایزرین از بافت چربی و عضله قلبی نیز ترشح می شود (۴). این مایوکاین جدید باعث قهوه ای شدن سلول های چربی زیر پوستی و تولید گرما از طریق افزایش سطوح پروتئین جفت نشده-1 (UCP-1) در هر دو مدل انسانی و حیوانی می شود (۱). مطالعات صورت گرفته قبلی نیز اثرات ضد چاقی و ضد دیابتی چربی قهوه ای در مدل های آزمایشگاهی را نشان داده اند (۵). هم چنین ایزرین در پاتوژنز اختلالات متابولیکی متعددی از جمله چاقی، سندروم متابولیکی و دیابت نوع ۲ درگیر است (۶). گزارشات حاکی از کاهش سطوح ایزرین در بیماران دیابتی نوع ۲ (۶) و هم بستگی منفی بین ایزرین با گلوکز ناشتا و HbA1c است (۷). ایزرین باعث افزایش قابل توجه هزینه انرژی کل بدن، بهبود مقاومت انسولینی مرتبط با چاقی در موش ها (۳) و هم چنین افزایش جذب گلوکز در عضلات اسکلتی می شود (۸). اختلال در متابولیسم گلوکز و چربی یکی از مشخصه های پاتولوژیک اصلی بیماری دیابت نوع ۲ و چاقی است (۹) از طرفی نیز مشخص شده است که ایزرین نقش مفیدی در استفاده از گلوکز و متابولیسم چربی در بیماران

دیابتی نوع ۲ دارد (۱۰) و افزایش بیان ایزرین باعث افزایش هزینه انرژی و بهبود مقاومت انسولین در مدل حیوانی دیابت می شود (۳) که می تواند هدف درمانی برای بیماران دیابتی نوع ۲ باشد.

مطالعات قبلی نشان داده اند که فعالیت ورزشی حاد باعث افزایش ایزرین گردش خونی می شود (۱۱، ۱۲). در حالی که تأثیر تمرینات ورزشی بر ایزرین متناقض است (۳، ۱۲، ۱۳). تغییرات ایزرین تا حدودی وابسته به نوع و شدت فعالیت ورزشی می باشد. بر این اساس تمرین مقاومتی و تمرین تناوبی شدید (HIIT) نسبت به تمرین تداومی اثرات قابل توجهی بر بیان و ترشح ایزرین / FNDC5 دارند (۸، ۱۴). هو و همکاران (۲۰۱۴) افزایش قابل توجهی را در سطوح ایزرین در پاسخ به فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا (HIIE) نسبت به فعالیت ورزشی تداومی با شدت متوسط (MICE) گزارش کردند و بیان کردند که ترشح ایزرین مستقل از سطح آمادگی بدنی و سن می باشد و افزایش ایزرین به طور مستقیم از طریق فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) صورت می گیرد (۸). سطوح ایزرین در بیماران دیابتی کاهش می یابد، در حالی که تمرین ورزشی ممکن است کاهش ایزرین گردش خونی ناشی از دیابت را بهبود بخشد و این اثر احتمالاً به نوع تمرین ورزشی وابسته می باشد که با شدت های متفاوتی اجرا می شود. با این حال، این فرضیه در نمونه های دیابتی که سطوح پایه ایزرین پایین تری دارند بررسی نشده است. بنابراین، انجام پژوهش حاضر به منظور بررسی پاسخ ایزرین پلازما به دو نوع تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تداومی کم شدت (LICT) در رت های نر دیابتی نوع ۲ ضروری به نظر می رسد.

## مواد و روش ها

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل بود. ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار، با سن ۶ هفته و با محدوده وزنی  $110 \pm 10$  گرم از موسسه پاستور ایران خریداری شدند و به حیوان خانه دانشکده تربیت بدنی

گروه تمرینی (HIIT و LICT)، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته به فعالیت بر روی نوار گردان پرداختند. پروتکل HIIT اجرای وهله‌های تمرینی با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد حداکثر سرعت به مدت ۲ دقیقه و با دوره‌های استراحتی فعال ۱ دقیقه‌ای بود که از ۶ وهله تمرینی در هفته اول به ۱۲ وهله تمرینی در هفته آخر رسید (۱۶). حجم کل فعالیت ورزشی (شدت، مدت و تکرار) بین دو گروه تمرینی به لحاظی که شدت فعالیت گروه LICT ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن بود، هم‌سان شد (۱۷). بر این اساس، مدت فعالیت گروه LICT در هفته اول از ۲۵ دقیقه به ۵۰ دقیقه در هفته پایانی رسید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تمامی رت‌های سه گروه با ترکیبی از داروی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفایی بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی حیوانات، قفسه‌ی سینه حیوان شکافته شده و ۱۰ میلی‌لیتر خون مستقیم از قلب موش‌ها گرفته و در لوله‌های حاوی محلول EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شده و پلاسما آن‌ها جدا گردید و برای استفاده در ادامه مراحل پژوهش به فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. برای سنجش ایزین پلاسما از روش الایزا ساندویچی با استفاده از کیت Sunlong Biotech، Rat irisin ELISA Kit ساخت کشور چین (با حساسیت ۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) مطابق با روش درج شده در بروشور کیت استفاده شد. هم‌چنین گلوکز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۱/۸ درصد و ۵ میلی‌گرم بر صد میلی‌لیتر بود. سنجش انسولین پلاسما به روش الایزا و با استفاده از کیت Mercodia Rat Insulin ELISA (ساخت کشور سوئد) با ضریب تغییرات ۲/۶ درصد و حساسیت ۰/۰۷ میکرو واحد بر دسی‌لیتر انجام شد. شاخص مقاومت به انسولین نیز با روش مدل ارزیابی

و علوم ورزشی دانشگاه تهران منتقل شدند که مطابق با خط مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی نگه‌داری شدند. کلیه‌ی رت‌ها در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش، در قفس‌های ۴ تایی نگهداری شدند. در پژوهش حاضر برای القای دیابت نوع ۲، از ترکیب رژیم غذایی پرچرب و تزریق داروی استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد. برای این منظور، پس از آشنا سازی و سازگاری با محیط جدید، تمامی رت‌ها به مدت ۸ هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب (تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو سرم سازی رازی) قرار گرفتند که شامل ۴۵ درصد انرژی کل از چربی (مشتق شده از روغن حیوانی) حاوی ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم بود (۱۵). پس از ۸ هفته، القای دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین (STZ) حل شده در بافر سدیم سترات با  $PH=4/5$  به مقدار ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی (IP) انجام شد (۱۵). برای تأیید دیابت، ۹۶ ساعت پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار گرفته و توسط دستگاه گلوکومتر نوار خوانده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۵). رت‌ها، پس از اطمینان از دیابتی بودن، به طور تصادفی به سه گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT) (۷ سر)، تمرین تداومی کم شدت (LICT) (۷ سر) و کنترل (۶ سر) تقسیم شدند. هم‌چنین ۴ سر رت دیگر به عنوان گروه پایلوت برای اندازه‌گیری حداکثر سرعت دویدن روی نوار گردان انتخاب شدند. برای برآورد حداکثر سرعت دویدن، آزمون عملکرد ورزشی مدرج را با شیب صفر درجه اجرا کردند که با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه آغاز و سرعت ترمیل به ازای هر ۱ دقیقه ۱ متر بر دقیقه افزوده می‌شد تا رت‌ها قادر به دویدن نباشند (واماندگی). پس از برآورد حداکثر سرعت، هر ۲

تفاوت معنی داری وجود دارد ( $F=8/68$ ,  $p=0/003$ ). نتایج آزمون توکی نشان داد که سطوح ایرزین پلاسما در گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت ( $p=0/002$ ). با این حال تفاوتی بین سایر گروه وجود نداشت ( $p<0/05$ ). سطوح ایرزین پلاسما گروه های مختلف در نمودار ۱ ارائه شده است. همچنین یافته های پژوهش حاضر نشان داد که اختلاف معنی داری در انسولین پلاسما و شاخص مقاومت به انسولین بین گروه های تحقیق وجود ندارد ( $p<0/05$ ). با این حال تفاوت گلوکز پلاسما بین گروه های تحقیق معنی دار بود ( $p=0/019$ ),  $F=5/06$ ، به طوری که هر دو تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تداومی کم شدت (LICT) باعث کاهش معنی داری گلوکز پلاسما نسبت به گروه کنترل شده بود ( $p=0/024$ ,  $p=0/046$ ) و تفاوتی بین دو گروه تمرینی وجود نداشت. سطوح گلوکز پلاسما بین گروه های مختلف در نمودار ۲ آمده است.

هومئوستاز (HOMA-IR) از طریق فرمول زیر محاسبه گردید (۱۸):

$$\text{HOMA-IR} = \left[ \frac{\text{mmol/l}}{\text{m}\mu\text{/ml}} \right] \times \text{انسولین ناشتا} / 22/5$$

اطلاعات مورد نیاز پس از جمع آوری، توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ در سطح معنی داری  $p \leq 0/05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. پس از این که نرمال بودن داده ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف تأیید شد، جهت تعیین معنی دار بودن تفاوت میانگین متغیرها بین گروه های تحقیق، از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (آنووا) و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید.

## یافته ها

تغییرات وزن بدن بین گروه های تحقیق در مراحل مختلف پژوهش در جدول ۱ و میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در جدول ۲ آمده است. تحلیل داده های مربوط به ایرزین پلاسما نشان داد که بین گروه های تحقیق،

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار وزن رت های (g) گروه های تحقیق در طول تحقیق

مرحله گروه	اولیه	پس از ۸ هفته رژیم غذایی پرچرب	پس از القای دیابت	پایانی
کنترل	۱۳۰/۸۳±۱۴/۷۵	۳۰۹/۶۶±۱۷/۱۵	۲۵۵/۸۳±۲۲/۵۲	۲۳۱/۶۶±۵۵/۶۳
HIIT	۱۳۸/۰۰±۱۰/۰۳	۳۰۴/۲۸±۱۷/۴۷	۲۵۵/۰۰±۲۱/۱۹	۲۵۲/۵۷±۱۸/۶۶
LICT	۱۳۶/۵۷±۱۵/۹۴	۳۰۲/۷۱±۱۴/۴۰	۲۴۸/۵۷±۱۸/۰۹	۲۴۳/۲۸±۲۶/۸۴

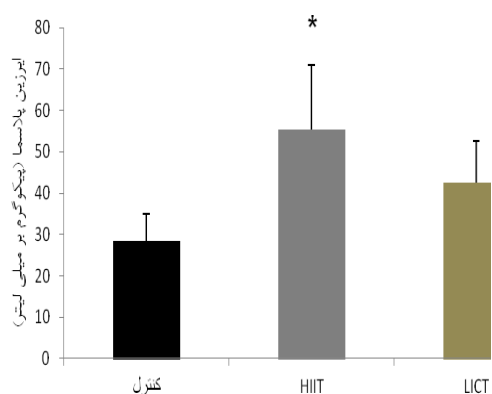
HIIT: تمرین تناوبی شدید، LICT: تمرین تداومی کم شدت

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرها در گروه های تحقیق

متغیر گروه	ایرزین (پیکوگرم بر میلی لیتر)	گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	انسولین (میکرو واحد بر لیتر)	شاخص مقاومت به انسولین
کنترل	۲۸/۵۰±۶/۵۱	۳۶۴/۷۵±۳۴/۲۱	۴/۶۲±۰/۵۸	۴/۱۵±۰/۵۸
HIIT	۵۵/۳۵±۱۵/۶۶*	۳۱۳/۴۷±۳۰/۳۵*	۴/۸۱±۰/۴۰	۳/۷۲±۰/۵۰
LICT	۴۲/۵۷±۹/۹۷	۳۱۹/۲۲±۲۹/۷۷*	۴/۸۷±۰/۲۹	۳/۸۲±۰/۲۷

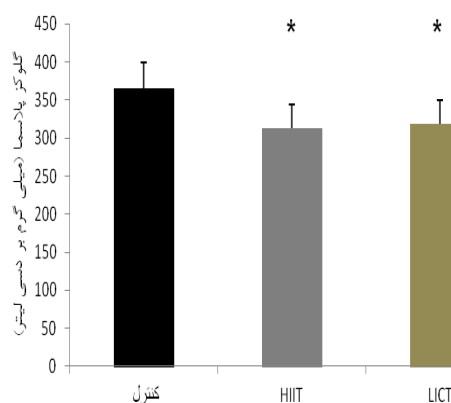
\*معنی داری نسبت به گروه کنترل ( $p<0/05$ ). HIIT: تمرین تناوبی شدید، LICT: تمرین تداومی کم شدت

همکاران (۲۰۱۲) افزایش دو برابری سطوح ایزرین در اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی را نشان داد. با این حال مطالعات بعدی نشان دادند که تمرین استقامتی (۲۶ و ۱۲ هفته) با وجود بهبود عملکرد بدنی (۱۹) و افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  و FNDC5 (۱۱) منجر به افزایش معنی دار غلظت ایزرین نمی شود. نورهیم و همکاران (۲۰۱۴) نیز کاهش ایزرین پلاسما در اثر تمرین استقامتی را گزارش کردند (۱۱). پیکالا و همکاران (۲۰۱۳) نیز به این نتیجه رسیدند که ۲۶ هفته تمرین استقامتی همراه با تمرین مقاومتی منجر به افزایش بیان FNDC5 عضله اسکلتی نمی شود و عواملی به غیر از PGC-1 $\alpha$  ممکن است در تنظیم رونویسی بیان FNDC5 و ترشح ایزرین نقش داشته باشد (۱۲). در مطالعه حاضر نیز ۸ هفته تمرین تداومی با شدت پایین (۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن)، علی رغم افزایش ایزرین پلاسما منجر به تغییرات معنی داری نشد. نتایج متناقض گزارش شده در مطالعات صورت گرفته، می تواند به دلیل تفاوت در پروتکل های تمرینی به ویژه شدت تمرینات ورزشی و هم چنین تفاوت در آزمودنی ها باشد. هم چنین، مشخص شده است که کاهش وزن بدن ناشی از جراحی، منجر به کاهش سطوح ایزرین می شود (۲۰) و با توجه به این که تمرین استقامتی با کاهش وزن بدن و درصد چربی همراه است، می تواند تا حدودی دلیلی بر عدم افزایش معنی دار یا کاهش ایزرین باشد (۲۱). اگرچه پژوهش حاضر تغییر معنی دار ایزرین پلاسمایی را پس از ۸ هفته LICT نشان نداد، با این حال اجرای ۸ هفته HIIT با افزایش قابل توجه ایزرین پلاسمایی همراه بود. در ارتباط با تاثیر تمرین تناوبی شدید بر ایزرین اطلاعات بسیار محدودی وجود دارد. در همین راستا، هو و همکاران (۲۰۱۴) افزایش قابل توجهی در سطوح ایزرین در پاسخ به فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا (HIIE) نسبت به فعالیت ورزشی تداومی با شدت متوسط (MICE) را گزارش کردند که نشان می دهد شدت فعالیت ورزشی عاملی مؤثر بر تحریک ایزرین است. در پژوهش حاضر، رت های نر دیابتی تحت مداخله تمرینی قرار گرفتند. مطالعات قبلی کاهش سطوح ایزرین را در بیماران



#### نمودار ۱. سطوح ایزرین پلاسما بین گروه های تحقیق

\*معنی داری نسبت به گروه کنترل ( $p < 0.05$ ). HIIT: تمرین تناوبی شدید، LICT: تمرین تداومی کم شدت



#### نمودار ۲. سطوح گلوکز پلاسما بین گروه های تحقیق

\*معنی داری نسبت به گروه کنترل ( $p < 0.05$ ). HIIT: تمرین تناوبی شدید، LICT: تمرین تداومی کم شدت.

### بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اختلاف معنی داری بین تأثیر دو نوع پروتکل تمرینی بر ایزرین پلاسمایی وجود ندارد. با این حال، اجرای ۸ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) باعث افزایش قابل توجهی در سطوح ایزرین پلاسمایی شده بود و علی رغم افزایش ایزرین پلاسما در نتیجه تمرین تداومی کم شدت (LICT)، این تغییرات از لحاظ آماری معنی دار نبود. هم چنین، بین دو نوع پروتکل تمرینی HIIT با LICT تفاوت معنی داری در ایزرین پلاسمایی وجود نداشت.

در ارتباط با تمرین تداومی، مطالعات مختلفی صورت گرفته که نتایج هم سو و ناهم سویی را گزارش کرده اند. در همین راستا، مطالعه انجام شده توسط بستروم و

ایزرین به سطوح پایه ایزرین وابسته می‌باشد. در این رابطه، میکامی و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که سطوح ایزرین سرمی در افراد میان سال و مسن پایین‌تر است و اجرای ۸ هفته تمرین استقامتی تنها در افراد مسن و سالمند باعث افزایش ایزرین سرمی می‌گردد (۲۵). این نتایج در مطالعه اخیر کیم و همکاران (۲۰۱۵) نیز تأیید شد، آن‌ها نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش ایزرین سرمی و عضله نعلی در موش‌های مسن و سطوح سرمی ایزرین در افراد سالمند می‌شود (۲۶). در پژوهش حاضر نیز به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی کاهش ایزرین ناشی از القای دیابت نوع ۲ را بازسازی کرده‌اند که این افزایش وابسته به شدت تمرین ورزشی در گروه HIIT معنی‌داری بود، در حالی که در گروه LICT معنی‌دار نبود. اگرچه مکانیسم مؤثر بر این سازگاری درک نشده است، به نظر می‌رسد این تغییرات تا حدودی به توده عضلانی به عنوان منبع اصلی ترشح ایزرین وابسته باشند. آتروفی عضلانی یکی از عوارض ناشناخته دیابت می‌باشد (۲۷) که با کاهش توده عضلانی و قدرت در بیماران دیابتی نوع ۲ همراه است (۲۸). از طرفی نیز مشخص شده است که توده عضلانی پیش‌بینی کننده خوبی برای ایزرین گردش خونی می‌باشد (۲۰، ۲۹). به نظر می‌رسد کاهش توده عضلانی عاملی مؤثر بر کاهش ایزرین در بیماران دیابتی است که اجرای تمرینات ورزشی می‌تواند کاهش ایزرین ناشی از دیابت را بازسازی کند.

هم‌چنین، یافته‌های دیگر پژوهش حاضر بهبود گلوکز پلاسما را در هر دو گروه تمرینی (HIIT و LICT) نسبت به گروه کنترل نشان داد. با این حال تغییرات انسولین و شاخص مقاومت به انسولین معنی‌دار نبود. اگرچه مکانیسم‌های مختلفی در ارتباط با نقش تمرینات ورزشی بر گلوکز و مقاومت به انسولین گزارش شده است، با این حال اطلاعات محدودی درباره نقش تغییرات ایزرین ناشی از تمرین ورزشی بر تغییرات گلوکز و مقاومت به انسولین وجود دارد. بر اساس مطالعه بستروم و همکاران (۲۰۱۲)، نقش متابولیکی ایزرین افزایش هزینه انرژی و بهبود هموستاز گلوکز می‌باشد (۳) که بیان ژن‌های قهوه‌ای کننده

دیابتی نوع ۲ گزارش کرده‌اند (۶). با توجه به این که ایزرین، مایوکائینی القا شده با فعالیت ورزشی و فعال شده با PGC-1 $\alpha$  است، نقش تنظیمی PGC-1 $\alpha$  می‌تواند در ترشح ایزرین از عضله بسیار مهم باشد. اگرچه اتفاق نظری درباره ارتباط PGC-1 $\alpha$  با FNDC5 وجود ندارد، هو و همکاران گزارش کردند که هم‌بستگی بسیار بالایی بین بیان PGC-1 $\alpha$  و FNDC5 به عنوان پیش ساز ایزرین وجود دارد (۲۰). PGC-1 $\alpha$  به عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های متابولیسم انرژی است (۲۲) و مطالعه صورت گرفته نقش PGC-1 $\alpha$  در پاتوژنز بیماری دیابت نوع ۲ را نشان داد، به نحوی که بیان PGC-1 $\alpha$  در عضله اسکلتی با تنظیم کاهش‌ی همراه است (۲۳). از طرفی دیگر، فعالیت ورزشی می‌تواند باعث تحریک بیان PGC-1 $\alpha$  از طریق مکانیسم‌های بالا دست شود. از جمله مکانیسم‌های بالا دست که در اثر فعالیت ورزشی منجر به تحریک بیان PGC-1 $\alpha$  می‌شوند، فعال سازی AMPK است که به نظر می‌رسد وابسته به شدت فعالیت ورزشی است (۸). بنابراین، در پژوهش حاضر، احتمالاً شدت پایین تمرین تداومی (۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن)، منجر به تحریک بیان PGC-1 $\alpha$  (از طریق مکانیسم‌های بالا دست)، FNDC5 و در نتیجه ترشح ایزرین از مایوسیت‌ها نشده است. در حالی که اجرای HIIT باعث افزایش ایزرین از طریق فعال سازی AMPK گردیده است که نتیجه آن کاهش ATP و افزایش AMP سلولی است (۸، ۲۴). فعال سازی AMPK منجر به فسفوریلاسیون و فعال سازی PGC-1 $\alpha$  به عنوان تنظیم‌کننده بیان FNDC5 و ترشح ایزرین شده است. به طوری که مشخص شده است که ارتباط قوی بین سطوح PGC-1 $\alpha$  mRNA و FNDC5 در عضله اسکلتی وجود دارد (۱۱، ۲۰).

هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داده‌اند که پاسخ ایزرین به فعالیت ورزشی (تک جلسه) مستقل از سن و سطح آمادگی است (۸) و در افراد با و بدون سندروم متابولیک پاسخ یکسانی دارد (۱۴). اگرچه، در ارتباط با اثر حاد فعالیت ورزشی به نظر می‌رسد که پاسخ ایزرین وابسته به سطوح پایه آن نمی‌باشد، با این حال، احتمالاً تأثیر تمرین ورزشی بر

secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.

3. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.

4. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*. 2013;8(4):e60563.

5. Qian S-W, Tang Y, Li X, Liu Y, Zhang Y-Y, Huang H-Y, et al. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(9):E798-E807.

6. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P, Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *Journal of diabetes*. 2016;8(1):56-62.

7. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PloS one*. 2014;9(4):e94235.

8. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):E2154-E61.

9. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *Journal of clinical investigation*. 2000;106(4):473.

10. Xin C, Liu J, Zhang J, Zhu D, Wang H, Xiong L, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *International Journal of Obesity*. 2015.

11. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS Journal*. 2014;281(3):739-49.

12. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and

بافت چربی سفید از طریق مسیرهای ERK و p38 MAPK را تحریک می‌کند و اثرات ضد چاقی و ضد دیابتی دارد (۳۰). این نقش متابولیکی ایزرین می‌تواند دلیلی بر بهبود گلوکز پلاسمایی در پژوهش حاضر باشد. از سوی دیگر، عضله اسکلتی بافت اصلی برای جذب گلوکز گردش خونی می‌باشد که کاهش جذب گلوکز در دیابت نوع ۲ می‌تواند تا حدودی در نتیجه کمبود GLUT4 باشد. لیان و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که ایزرین درمانی باعث افزایش جاگیری GLUT4 در عضله اسکلتی و کاهش بیان PEPCK و G6Pase در کبد، آنزیم‌های درگیر در فرآیند گلوکونئوزنز بیماران دیابت نوع ۲ می‌شود (۱۰). بنابراین، افزایش ایزرین با مصرف گلوکز از طریق افزایش جذب گلوکز و مهار گلوکونئوزنز همراه است (۱۰) که می‌تواند دلیلی دیگر بر بهبود گلوکز پلاسما در پژوهش حاضر باشد.

### نتیجه گیری

با وجود محدودیت‌ها، عدم اندازه‌گیری تغییرات توده عضلانی و چربی و نیز عدم بررسی بیان PGC-1 $\alpha$  و FNDC5 بافتی عضله و چربی در اثر تمرینات، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اجرای تمرینات ورزشی می‌تواند باعث افزایش ایزرین پلاسمایی در رت‌های دیابتی نوع ۲ گردد. با این حال، این تغییرات تا حدودی به نوع تمرین ورزشی وابسته می‌باشد و به نظر می‌رسد افزایش ایزرین در نتیجه تمرین می‌تواند عاملی مؤثر در بهبود گلوکز پلاسما در رت‌های دیابتی نوع ۲ باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه همکاران و عزیزانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری نموده‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.

### منابع

1. Welc SS, Clanton TL. The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an integrative stress sensor and endocrine organ. *Experimental physiology*. 2013;98(2):359-71.
2. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a



- related to health? *The Journal of physiology*. 2013;591(21):5393-400.
13. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488(7413):E9-E10.
  14. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015.
  15. Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *Journal of diabetes research*. 2015;2015.
  16. Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(4):E916-E22.
  17. Pereira F, de Moraes R, Tibiriçá E, Nóbrega AC. Interval and continuous exercise training produce similar increases in skeletal muscle and left ventricle microvascular density in rats. *BioMed research international*. 2013;2013.
  18. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
  19. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC medicine*. 2013;11(1):235.
  20. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38.
  21. Ho SS, Dhaliwal SS, Hills AP, Pal S. The effect of 12 weeks of aerobic, resistance or combination exercise training on cardiovascular risk factors in the overweight and obese in a randomized trial. *BMC public health*. 2012;12(1):704.
  22. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic adaptations through the PGC-1 $\alpha$  and SIRT1 pathways. *FEBS letters*. 2008;582(1):46-53.
  23. Soyal S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1 $\alpha$ : a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(7):1477-88.
  24. Chen Z-P, Stephens TJ, Murthy S, Canny BJ, Hargreaves M, Witters LA, et al. Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. *Diabetes*. 2003;52(9):2205-12.
  25. Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S, et al. Endurance Training-Induced Increase in Circulating Irisin Levels Is Associated with Reduction of Abdominal Visceral Fat in Middle-Aged and Older Adults. *PloS one*. 2015;10(3).
  26. Kim H-j, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Experimental gerontology*. 2015;70:11-7.
  27. Trujillo-Santos A. Diabetic Muscle Infarction An underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(1):211-5.
  28. Lee Y, Kim J-H, Hong Y, Lee S-R, Chang K-T, Hong Y. Prophylactic effects of swimming exercise on autophagy-induced muscle atrophy in diabetic rats. *Laboratory animal research*. 2012;28(3):171-9.
  29. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.
  30. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014;63(2):514-25.