JME
https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی
سال یازدهم، جلد یازدهم، شماره ۲

مقاله پژوهشی
Open Access

تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر میزان VEGF-A، A-FABP بافت چربی و مقاومت به انسولین در موش های صحرایی چاق دیابتی نوع ۲

مریم بلباسی [۱]، آسیه عباسی دلویی*[۲]، احمد عبدی [۲]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۱۷ تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۷/۱۵

چکیده

هدف: دیابت نوع ۲ و چاقی با تغییرات میزان متابولیسم بدن همراه هستند که عامل تعیین کننده در پیشرفت مقاومت به انسولین محسوب می‌شود. هدف از این تحقیق بررسی تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A (VEGF-A)، پروتئین متصل به اسید چرب بافت چربی (A-FABP) در بافت چربی و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار چاق (میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم) به‌طور تصادفی در چهار گروه شامل ۱) کنترل چاق، ۲) شم (چاق)، ۳) دیابتی چاق و ۴) دیابتی چاق- تمرین تناوبی با شدت بالا قرار گرفتند. برای ایجاد دیابت نوع ۲ از تزریق درون صفاقی نیکوتین آمید- استرپتوزوسین استفاده شد. برنامه تمرین تناوبی شدید شامل وهله‌های تمرین ۴ دقیقه‌ای با شدت ۷۰ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت، ۴ روز در هفته به‌مدت شش هفته اجرا شد. میزان VEGF-A و A-FABP بافت چربی رت‌ها با استفاده از کیت و به روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P<0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میزان VEGF-A بافت چربی در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین میزان A-FABP (P=۰/۰۰۱) بافت چربی و مقاومت به انسولین (P=۰/۰۰۴) در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. تمرین تناوبی شدید موجب افزایش معنی‌دار میزان VEGF-A و کاهش میزان A-FABP بافت چربی و مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی چاق شد (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: بهبه نظر می‌رسد تمرین تناوبی شدید می‌تواند به بهبود برخی شاخص‌های متابولیک بافت چربی و مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی چاق کمک کند.

واژگان کلیدی: دیابت، تمرین، شاخص‌های متابولیک، بافت چربی.

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی ، گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
* نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: abbasi.daloii@gmail.com

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

مقدمه

دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیک وابسته به انسولین است که بر روی جمعیت زیادی از جهان تأثیر می گذارد. این بیماری به سرعت در حال افزایش است و تا حد زیادی به بیماری همه گیر چاقی و سبک زندگی بی تحرک نسبت داده شده است. در همین زمینه، مطالعات مختلف نشان داده اند که چاقی در پاتوژنز دیابت نوع ۲ نقش دارد (۱،۲). دیابت نوع ۲ و چاقی با اختلال متابولیک بدن همراه هستند که عامل تعیین کننده در پیشرفت مقاومت به انسولین به شمار می رود (۳). ارتباط بین پروتئین های متصل به اسید چرب[1] (FABPs) با تنظیم متابولیک در چاقی و دیابت نوع ۲ گزارش شده است، اما نقش آنها به طور کامل مشخص نشده است(۴). پروتئین های متصل به اسید چرب خانواده ای از چپرون های لیپید درون سلولی هستند که در تنظیم متابولیسم لیپید و التهاب نقش دارند (۵). A-FABP جزو خانواده FABPs و یک پروتئین ۱۴/۵ کیلو دالتونی است که در بافت چربی و ماکروفاژها بیان می شود و در سرم نیز قابل تشخیص است. A-FABP نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی دارد و از طریق فعال سازی مسیرهای متابولیک در بافت چربی با دیابت و چاقی ارتباط دارد (۶). در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که A-FABP حساسیت به انسولین، متابولیسم لیپیدها و لیپولیز را تحت تأثیر قرار می دهد (۷). کاهش بیان A-FABP می تواند به بهبود شرایط متابولیک کمک کند (۸)، بنابراین تغییرات سطوح این پروتئین می تواند به عنوان یک راهبرد درمانی در کاهش مقاومت به انسولین در دیابت و چاقی نقش داشته باشد (۴). از سوی دیگر بافت چربی فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی[2] (VEGF) را ترشح می کند که به عنوان اهداف مهمی برای درمان چاقی و دیابت مورد توجه قرار گرفته اند. مطالعات اخیر با استفاده از مدل های حیوانی نشان می دهد VEGF تنظیم کننده های مهم آنژیوژنز هستند که در تنظیم متابولیسم گلوکز و عمل انسولین در آزمودنی های چاق نقش دارند (۹). در این میان VEGF-A یک عامل آنژیوژنیک در بافت چربی است که به عنوان یک مولکول کلیدی در فرآیندهایی مانند سنتز عروقی، آنژیوژنز، کنترل نفوذپذیری عروق یا بازسازی بافت شناخته شده است (۱۰)، با این حال، بینش جدید در مورد نقش VEGF-Aدر بافت چربی در کنترل چاقی و مقاومت به انسولین VEGF-A نیز شناخته شده است. شواهد اخیر حاکی از نقش بالقوه

1. Fatty-acid-binding proteins

2 . Vascular endothelial growth factor

Copyright © The Authors

این عامل رشد در کنترل متابولیسم انرژی و عملکرد بافت چربی است (۱۱). گزارش شده است که بیان بالای VEGF-A در مقابل چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب و مقاومت به انسولین حفاظت ایجاد می کند (۱۲). همچنین، A-FABP پروتئین هدف VEGF-A و تنظیم کننده تکثیر سلولی در سلولهای اندوتلیال به شمار می رود (۱۳).

نتایج برخی پژوهش ها نشان می دهد که با افزایش فعالیت بدنی نشانگرهای متابولیک انرژی در بیماران دیابتی بهبود می یابد. در همین زمینه، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن A-FABP بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی شود (۱۴). همچنین در مطالعه، مقدسی و همکاران پس از ۸ هفته تمرین شدید هوازی، غلظت A-FABP و مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد (۱۵). با این حال، افزایش سطح A-FABP به دنبال تمرینات مقاومتی در موش‌های صحرایی دیابتی نیز گزارش شده است(۱۶). در زمینه تغییرات VEGF-A بافت چربی متعاقب تمرین در نمونه های انسانی و حیوانی مطالعات محدودی گزارش شده است. نتایج مطالعات در این زمینه متناقض می باشد به طوری که عدم تغییر و افزایش معنی دار VEGF-A در بافت چربی متعاقب تمرین گزارش شده است. در همین راستا، زارکوفسکا و همکاران نشان دادند که بیان ژن VEGF-A در بافت چربی زیرپوستی رت ها به دنبال شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط افزایش می یابد (۱۷). همچنین نتایج لی و همکاران نشان داد بیان VEGF-Aدر بافت چربی سفید اپیدرمال کاهش یافت، در حالی که بیان VEGF-A در بافت چربی قهوه ای تغییری نداشت (۱۸). نتایج دی سنزو و همکاران حاکی نیز از افزایش معنی دار میزان پروتئین VEGF-A در بافت چربی زیرپوستی رت ها به دنبال هشت هفته تمرین استقامتی می باشد (۱۹). تمرین تناوبی شدید (HIIT) از انواع مختلف فعالیت‌های ورزشی و شامل دوره‌های تمرین تناوبی همراه با دوره‌های ریکاوری است که همه افراد به ویژه آزمودنی های چاق و دیابتی را قادر به افزایش شدت تمرینات ورزشی می‌کند (۲۰). این نوع تمرین عموماً به وهله‌های تکراری یا فعالیت‌های تناوبی نسبتاً کوتاه با شدت بالا همراه با وهله‌های استراحت گفته می‌شود. این نوع تمرینات همچون تمرینات تداومی باعث افزایش ظرفیت سوخت و سازی و متابولیسم انرژی می‌شود (۲۱). با این حال، اثرات HIIT بر تغییرات عوامل درگیر در متابولیسم انرژی در آزمودنی های دیابتی چاق مورد بررسی قرار نگرفته است.

https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

درک این نکته که ورزش منظم چگونه و با چه سازوکاری باعث بهبود و درمان نارسایی های متابولیکی در بیماران مبتلا به دیابت می شود مفید است. از طرفی، انتخاب و تعیین نوع پروتکل تمرینی و تأثیر آن بر عوامل درگیر در هومئوستاز انرژی احتمالاً می تواند یکی از راهکارهای بلندمدت در کنترل و درمان دیابت نوع ۲ و عوارض ناشی از آن همچون چاقی و اضافه وزن گردد. با توجه به موارد فوق،، هدف از این تحقیق، بررسی تاثیر شش هفته تمرین تمرین تناوبی شدید بر میزان A-FABP ،VEGF-A بافت چربی و مقاومت به انسولین در موش های صحرایی چاق دیابتی نوع ۲ می باشد.

روش پژوهش

پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی است که در آن امکان کنترل عوامل تاثیرگذار بر نتایج تحقیق بوده است. طرح تحقیق از نوع پس‌آزمون با گروه کنترل است. برای انجام مطالعه حاظر تعداد ۳۲ رت نژاد ویستار (۶ هفته ای، میانگین وزن ۲۰±۳۰۰ گرم) از موسسه پاستور خریداری شد. در ادامه رت های صحرایی مورد مطالعه به شیوه تصادفی در چهار گروه تجربی (در هر گروه ۸ سر رت) طبقه شدند. روش انتخاب نمونه های این تحقیق به صورت هدفمند بود. موش‌های صحرایی به مدت ۴ هفته تحت غذای کنترل‌شده پرچرب به صورت پلت (خریداری شده از شرکت به‌پرور حاوی ۵۰ درصد چربی (مشتق شده از روغن سویا) ۳۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) جهت اضافه وزن قرار گرفتند تا بر اساس شاخص لی چاق محسوب شوند (۲۲). در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگه داری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت. همه آزمایشات بر اساس خط مشی های قراداد هلسینکی اجرا شد. کلیه رت ها در اتاقی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. غذای حیوانات به صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز حیوانات به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی، در اختیار آن‌ها قرار داده شد. در هفته دهم بعد از به وزن رسیدن موش‌ها، برای ایجاد دیابت نوع ۲ در موش‌های صحرایی، از نیکوتین آمید (با دوز ۱۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن موش) و STZ (با دوز ۶۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن موش) متعاقب یک ناشتایی شبانه به صورت تزریق درون صفاقی استفاده شد (۲۳). جهت اطمینان از دیابتی شدن موش های صحرایی، قند خون آنها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر (مدل Active،

Copyright © The Authors

شرکت Accu-Chek ساخت آلمان) و نمونه خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش ها، قند خون اندازه گیری شد و قند خون بیش از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع ۲ در نظر گرفته شد (۲۲). موش‌های صحرایی به روش تصادفی به چهار گروه شامل ۱) کنترل چاق (به جهت کنترل گذر زمان)، ۲) شم (چاق+ به جهت کنترل بررسی اثر محیط آزمایشگاه)، ۳) دیابتی چاق و ۴) تمرین تناوبی با شدت بالا - دیابتی چاق تقسیم شدند.

پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا

برنامه گروه تمرین تناوبی با شدت بالا به مدت شش هفته و هر هفته ۴ جلسه می باشد. کل مدت‌زمان دویدن موش‌های صحرایی در هر جلسه بر روی نوارگردان ۴۴ دقیقه، شامل ۶ دقیقه گرم کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه)، ۵ دوره تمرین ۴ دقیقه‌ای با تناوب شدید (۷۰ تا ۹۵ درصد حداکثر سرعت)، ۴ دوره تمرین ۳ دقیقه تمرین با شدت کم (۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت) و ۶ دقیقه سرد کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه) بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ۶ هفته تغییری نداشت(۲۴). در این مدت، گروه های کنترل چاق، شم (چاق) و دیابتی چاق هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. همچنین موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند.

روش نمونه گیری خون و بافت و اندازه‌گیری متغیرها

در پایان مطالعه، نمونه ها وزن شده و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت های مورد مطالعه در هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. با شکافتن قفسه سینه حیوان، نمونه خون به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد سپس از بافت چربی رت ها نمونه برداری شد. سپس نمونه های چربی به دست آمده بلافاصله در نیتروژن منجمد شدند و به منظور اندازه گیری های بعدی در یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. از نمونه های خون برای اندازه گیری گلوکز ناشتا به روش آنزیمی رنگ سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز توسط کیت شرکت پارس آزمون تهران استفاده شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه گیری ۵ میلی گرم بر دسی لیتر بود. اندازه گیری انسولین به روش الایزا با استفاده کیت آزمایشگاهی (Demeditec insulin ELIZA DE2935, Germany) انجام گرفت. شاخص مقاومت به انسولین پس از اندازه‌گیری غلظت گلوکز ناشتایی و انسولین ناشتایی با استفاده از برآورد مدل هموستاز (HOMA-IR) و طبق فرمول محاسبه گردید.

https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

همچنین میزان VEGF-A بافت چربی رت ها با استفاده از کیت ویژه (شرکت abcam آمریکا) با حساسیت ۲ پیکوگرم بر میلی لیتر و دامنه ۲۰۰-۰/۸۲ پیکوگرم بر میلی لیتر و میزان A-FABP بافت چربی رت ها با استفاده از کیت ویژه (شرکت abcam آمریکا) با حساسیت ۰/۳۹ پیکوگرم بر میلی لیتر و دامنه ۱۰۰-۱/۵۶ نانوگرم بر میلی لیتر به روش الایزا اندازه گیری شد.

روش آماری

برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات سطح شاخص های گروه ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری در همه موارد $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم افزارهای SPSS نسخه ۲۵ به اجرا درآمد.

بحث

میانگین و انحراف استاندارد متغییرها در بافت چربی گروه های مختلف پژوهش در جدول شماره ۱ ارائه شده است. تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد که بین میزان VEGF-A بافت چربی موش های چاق دیابتی نوع ۲ در گروه های مختلف تحقیق، تفاوت وجود دارد (P=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین میزان VEGF-A بافت چربی گروه کنترل چاق با گروه شم تفاوت معنی-داری وجود ندارد (P=۰/۹۸۷). میزان VEGF-A بافت چربی در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق (P=۰/۰۰۱) به طور معنی داری کمتر بود. همچنین میزان VEGF-A بافت چربی در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا - دیابتی چاق نسبت به گروه دیابتی چاق (P=۰/۰۰۱) و کنترل چاق (P=۰/۰۰۱) به طور معنی داری بیشتر بود (نمودار ۱).

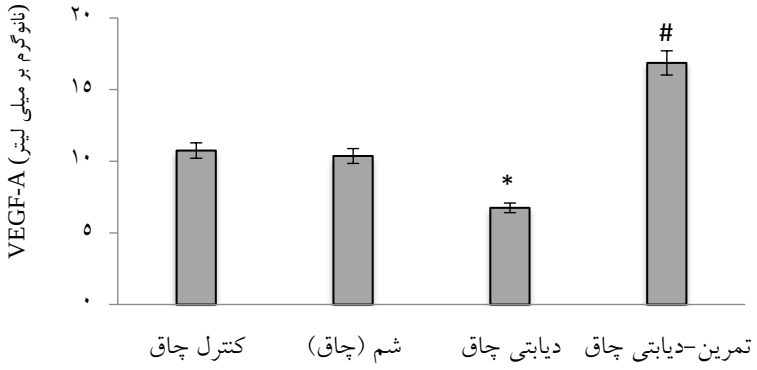
همچنین نتایج نشان داد که بین A-FABP موش های چاق دیابتی نوع ۲ در گروه های مختلف تحقیق، تفاوت وجود دارد (P=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین A-FABP گروه کنترل چاق با گروه شم تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۱۰). A-FABP در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین A-FABP در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا - دیابتی چاق نسبت به گروه دیابتی چاق (P=۰/۰۰۱) و کنترل چاق (P=۰/۰۰۱) به طور معنی داری کمتر بود (نمودار ۲).

Copyright © The Authors

https://jme.guilan.ac.ir/
https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

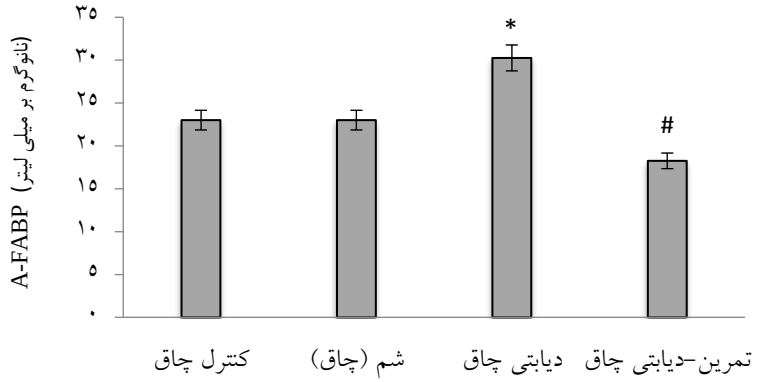
جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد متغیرها در بافت چربی گروههای مختلف

متغیر گروه		کنترل چاق	شم (چاق)	دیابتی چاق	تمرین – دیابتی چاق	مقدار p
وزن (گرم)	پیش آزمون	۳۰۳/۷±۷۵/۹	۳۰۵/۶±۲۵/۳	۳۰۶/۶±۰/۳۰	۳۰۵/۴±۰/۸۹	۰/۰۰۱
	پس آزمون	۳۲۶/۶±۱۲/۵	۳۲۶/۴±۵۰/۸	۲۳۷/۵±۱۲/۴	۲۶۴/۴±۲۵/۶	
گلوکز(mg/dl)		۲۴۲/۲±۴/۷۴	۲۴۳/۰±۴/۲۰	۲۸۱/۶±۵/۶۲	۲۱۹/۳±۴/۵۳	۰/۰۰۱
انسولین(nIU/ml)		۶/۳۷±۰/۵۷	۶/۴۱±۰/۵۴	۸/۹۳±۰/۶۰	۴/۱۰±۰/۳۲	۰/۰۰۱
مقاومت به انسولین		۶۸/۶±۶/۵۶	۶۹/۲±۶/۱۶	۹۹/۸±۶/۹۶	۳۹/۹±۳/۵۲	۰/۰۰۱



شکل ۱. میانگین مقادیر VEGF-A در بافت چربی گروه های مختلف پژوهش

* تفاوت معنی دار با گروه کنترل چاق، # تفاوت معنی دار با گروه کنترل چاق و دیابتی چاق (P≤۰/۰۵).



شکل ۲. میانگین مقادیر A-FABP در بافت چربی گروه های مختلف پژوهش

* تفاوت معنی دار با گروه کنترل چاق، # تفاوت معنی دار با گروه کنترل چاق و دیابتی چاق (P≤۰/۰۵).

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر شش هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان VEGF-A و A-FABP بافت چربی در موش های صحرایی چاق دیابتی نوع ۲ انجام گرفت. نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که میزان VEGF-A بافت چربی در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی‌داری کمتر بود. میزان VEGF-A بافت چربی در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به گروه دیابتی چاق به طور معنی‌داری بالاتر بود. این یافته تحقیق حاضر با نتایج مطالعات زارکوفسکا و همکاران، قربان زاده و همکاران و واگنر و همکاران همخوان می باشد (۱۷،۲۵،۲۶). با این حال، برخی مطالعات نشان داده اند پاسخ VEGF-A به تمرین، ویژه نوع بافت است. به طوری که تمرین باعث تنظیم بیان VEGF-A به صورت اختصاصی در بافت های مختلف به ویژه بافت چربی می شود. در همین زمینه، لی و همکاران در تحقیقی روی بیان ژن فاکتورهای آنژیوژنیک در بافت چربی سفید و قهوه ای نشان دادند که بیان VEGF-A در بافت چربی سفید اپیدرمال کاهش یافت، در حالی که بیان VEGF-Aدر بافت چربی قهوه ای تغییری نداشت (۲۱). هاتانو و همکاران در تحقیقی به بررسی تاثیر ۹ هفته تمرینات ورزشی بر چگالی سلول های اندوتلیال بافت چربی موش های صحرایی نر ویستار پرداختند. در مقایسه با موشهای گروه کنترل، در موشهای صحرایی گروه تمرینات ورزشی به دلیل کاهش اندازه و تعداد چربی، وزن نهایی بافت چربی به طور معنی داری کمتر بود. همچنین تمرینات ورزشی باعث افزایش mRNA VEGF-A و گیرنده VEGF ۲- در بافت چربی شد (۲۷). تناقض یافته های پژوهش های انجام شده احتمالا در نوع بافت چربی مورد بررسی، پروتکل تمرین و نمونه های سالم نسبت به نمونه های با بیماری مزمن می باشد. گزارش شده است که تغییر در بیان VEGF-A به طور مثبتی با افزایش حساسیت انسولین و کاهش HbA1c مرتبط است. نتایج پژوهش حاضر نیز نشان می‌دهد که مقاومت به انسولین در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی داری بیشتر بود با این حال، مقاومت به انسولین در گروه تمرین - دیابتی چاق نسبت به گروه دیابتی چاق و کنترل چاق به طور معنی داری کمتر بود. مقاومت به انسولین یکی از عوامل اصلی در پاتوژنز بیماری های متابولیک مانند دیابت نوع ۲ است (۲۸). تغییر در سازگاری بدن با تمرینات ورزشی در دیابت نوع ۲ با تغییرات در بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A در عضلات مرتبط است. این تفاوت در بیان ژن ناشی از تمرینات ورزشی می تواند به تغییر در حساسیت به

Copyright © The Authors

انسولین کمک کند (۲۴). شواهد حاکی از نقش بالقوه VEGF-A در کنترل متابولیسم انرژی و عملکرد بافت چربی است. VEGF-A به عنوان یک مولکول کلیدی در فرآیندهایی مانند سنتز عروقی، آنژیوژنز، کنترل نفوذپذیری عروق یا بازسازی بافت نقش ایفا می کند (۱۰). اثرات متابولیک تغییر میزان VEGF-A در کنترل متابولیسم انرژی شرح داده شده است (۲۹). تولید بالای VEGF-A منجر به هزینه کرد بالاتر انرژی می شود که احتمالاً به دلیل افزایش در ترموژنز است. ترموژنز در بافت چربی قهوه ای به طور عمده افزایش می یابد و با افزایش سطح پروتئین UCP1 و PGC-1α در بافت چربی قهوه ای حمایت می شود (۳۰). از طرفی گزارش شده است که A-FABP، پروتئین هدف VEGF و تنظیم کننده تکثیر سلولی است (۳۱). یافته های تحقیق ما نیز نشان داد میزان A-FABP بافت چربی در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق به طور معنی‌داری بیشتر بود. میزان A-FABP بافت چربی در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به گروه دیابتی چاق به طور معنی‌داری کمتر بود. نتایج تحقیق حاضر مبنی بر کاهش معنی دار A-FABP در بافت چربی رت های دیابتی چاق پس از دوره تمرین تناوبی با شدت بالا با یافته های Choi و همکاران و مقدسی و همکاران همخوان می باشد (۱۴،۱۵). تغییرات توده ی چربی و درصد چربی بدن متعاقب تمرینات ورزشی بر میزان FABP اثرگذار می باشد (۱۴). افزایش غلظت A-FABP در افراد چاق با دور کمر، فشار خون و مقاومت به انسولین همبستگی دارد (۳۲). همچنین بیان A-FABP به طور قابل توجهی در زمان تمایز چربی افزایش می یابد (۳۳). به واسطه مشاهده فوق، این مولکول به عنوان نشانگر تمایز چربی پیشنهاد شده است. A-FABP قادر به اتصال برگشت پذیر با لیگاندهای آبگریز همچون اسیدهای چرب اشباع شده و اشباع نشده با زنجیره بلند، ایکوزانوئیدها و سایر چربی ها است. بر این اساس، بخشی از تنظیم چربی و پاسخ در سطح سلولی انجام می شود(۳۴). بنابراین احتمالا تمرین تناوبی با شدت بالا در تحقیق حاضر از طریق تاثیر بر مسیرهای تنظیم چربی و مقاومت به انسولین به تغییر سطوح A-FABP منجر می شود. عقیده بر این است که فعالیت ورزشی به وسیله تنظیم القای عوامل نسخه برداری متابولیک موجب بهبود حساسیت انسولینی و افزایش اکسیداسیون چربی می شود(۳۵). بنابراین کاهش A-FABP متعاقب تمرین تناوبی با شدت بالا احتمالاً به علت بهبود حساسیت انسولینی در موش های دیابتی چاق در تحقیق حاضر باشد.

A-FABP به انباشت اسیدهای چرب زنجیره کوتاه آزاد کمک می کند و فعالیت پروتئین های مربوطه در مسیر سیگنال دهی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) AKTرا مهار می کند. بر این اساس، A-FABP مانع از اکسیداسیون گلوکز و گلیکولیز و کاهش جذب و استفاده گلوکز در اندام های انسانی مانند عضلات و کبد می شود(۳۶). مشخص است کهA-FABP می تواند به اسیدهای چرب داخل سلولی مختلف متصل شود و احتمالاً واسطه انتقال چربی داخل سلولی بین اجزای سلولی می باشد. همچنین ممکن است در دسترس بودن و ترکیب اسیدهای چرب در عضلات و بافت چربی را تعدیل کند(۳۷). تمرینات ورزشی منجر به تنظیم اسیدهای چرب می شود. لذا به نظر می رسد تنظیم اسیدهای چرب پس از تمرینات در تحقیق حاضر از دیگر عوامل موثر در در کاهش A-FABP بافت چربی باشد. مخالف با این یافته تحقیق ما، طالبی و همکاران در تحقیقی به بررسی تاثیر یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی بر بیان ژن-A FABPبافت چربی موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند. بیان ژن A-FABP در گروه‌های بلافاصله و ۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی در مقایسه با گروه کنترل به طور غیر معنی‌دار پایین‌تر بود (۳۸). از دلایل احتمالی این ناهمخوانی می‌توان به تفاوت در پروتکل تمرینی انجام شده و نوع آزمودنی‌ها اشاره نمود. همچنین صفرزاده و همکاران در تحقیقی به بررسی تاثیر ۴ هفته تمرین مقاومتی با بار فزاینده بر غلظت A-FABP پلاسمایی و پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزتوسین پرداختند. غلظت پلاسمایی A-FABP در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم و تمرین دیابتی به طور معنی-داری کم‌تر بود. این محققان علت افزایش غلظت A-FABP را به علت زمان کوتاه تمرینات در تحقیق خود دانسته و بیان کرده اند احتمالا دوره های تمرینی با مدت طولانی تر بتواند موجب تعدیل معنی دار این شاخص پلاسمایی شود (۱۵). یکی از محدودیت های مطالعه حاضر را می توان عدم اندازه گیری دیگر شاخص های بافت چربی مرتبط با عوامل مورد اندازه گیری در تحقیق حاضر (PGC1α، فاکتور فعال کننده رونویسی ۲ و بیان ژن UCP 1) نام برد بنابراین مطالعه ای با اندازه گیری این شاخص های بافت چربی پیشنهاد می شود.

نتیجه گیری

یافته های این مطالعه حاکی از میزان کمتر VEGF-A بافت چربی مقادیر بالاتر A-FABP بافت چربی و مقاومت به انسولین در گروه دیابتی چاق نسبت به گروه کنترل چاق بود. تمرین تناوبی با شدت بالا موجب افزایش

Copyright © The Authors

معنی‌دار میزان VEGF-A و کاهش میزان A-FABP بافت چربی و مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی چاق شد. به نظر می رسد تمرین تناوبی با شدت بالا می‌تواند به بهبود شاخص های متابولیک بافت چربی و مقاومت به انسولین موش های دیابتی چاق کمک کند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه‌ی افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

تایید کمیته اخلاق

این مقاله برگرفته از رساله دورهٔ دکتری گرایش فیزیولوژی ورزشی است که توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با شماره **IR.IAU.M.REC.1399.014** تایید و در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی اجرا گردید.

تعارض منافع:

هیچگونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

منابع مالی

منابع مالی در این پژوهش توسط نویسندگان تهیه شد.

منابع

1. Tsujimoto T, Kajio H. Strategies for glycemic control in nonobese and obese type 2 diabetic patients with coronary artery disease. Int J Cardiol 2019; 282:1-6.
2. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. Diabetes Metab Syndr Obes 2014; 7:587-91.
3. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nat Med 2017;23(7):804-814.
4. Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. Nature 2007; 447: 959-65.
5. Haluzík MM, Anderlová K, Dolezalová R, Adamíková A, Haluzíková D, Housová J, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: the influence of fenofibrate treatment. Physiol Res 2009; 58:93–9.
6. Furuhashi M, Fucho R, Gorgun CZ, Tuncman G, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. J Clin Invest 2008; 118: 2640–2650.
7. Kralisch S. and M. Fasshauer, Adipocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in the pathogenesis of metabolic and vascular disease?" Diabetologia, vol. 2013; 56:10–21.
8. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for

hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 6970-5
9. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. Int J Med Sci 2014;11(11):1185-200.
10. Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. FEBS Lett 2006; 580:2879–87.
11. Elias I, Franckhauser S, Bosch F. New insights into adipose tissue VEGF-A actions in the control of obesity and insulin resistance. Adipocyte 2013 Apr 1;2(2):109-12.
12. Sun K, Kusminski CM, Luby-Phelps K, et al. Brown adipose tissue derived VEGF-A modulates cold tolerance and energy expenditure. Mol Metab 2014;3: 474–483
13. Elmasri H, Karaaslan C, Teper Y, et al. Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells. FASEB J 2009;23(11):3865-3873.
14. Talebi Garkani E, Fathi R, Khodadadi Tirkalai S, Safarzadeh A. The effect of one session of aerobic exercise on A-FABP gene expression in visceral adipose tissue of diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2012; 11 (4): 358-365
15. Moghadasi M, Hosseini F, Bahrami Abdehgah E, Abdollahpur N, Hosseini SA Effect of eight weeks high intensity aerobic training on adipocyte fatty acid-binding protein in obese middle-aged men Metabolism and Exercise a biannual Jounal 2013; 4 (1): 49-58. [Persian].
16. Safarzade A, jafaee M, Talebi-Garakani E, Fathi R. Effects of Four Week Progressive Resistance Training on Plasma FABP4 and Lipid Profile Concentrations in Diabetic Rats. IJEM 2014; 15 (6) :538-544. [Persian].
17. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Bartlomiejczyk I, Przybylski J, Gorski J. The influence of physical exercise on the generation of TGF-J, PDGFAA, and VEGF-A in adipose tissue. Eur J Appl Physiol 2011; 111: 875-81.
18. Lee HJ. Exercise training regulates angiogenic gene expression in white adipose tissue. J Exerc Rehabil 2018;14(1):16-23.
19. Disanzo BL, You T. Effects of exercise training on indicators of adipose tissue angiogenesis and hypoxia in obese rats. Metabolism 2014; 63: 452-5.
20. Türk Y, Theel W, van Huisstede A, Gert-Jan M. van de Geijn, Birnie E, Short-term and long-term effect of a high-intensity pulmonary rehabilitation programme in obese patients with asthma: a randomised controlled trial Obes Sci Pract 2017; 3(3): 258–271.
21. Taylor J, Keating SE, Holland DJ, Coombes JS, Leveritt MD. The Chronic Effect of Interval Training on Energy Intake: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Obes. 2018; 2018:6903208.
22. Fathi R, Ebrahimi M, Sanami SK. Effects of High Fat Diet and High Intensity Aerobic Training on Interleukin 6 Plasma Levels in Rats. Pathobiology Research 2015; 18(3):109-16. [Persian].

23. Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Moni Sivakumar S, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. Physiology & Pharmacology 2018;22(5):493-501.
24. Fallahi A, Gaeini A, Shekarfroush S, Khoshbaten A. Cardioprotective effect of high intensity interval training and nitric oxide metabolites (NO2−, NO3−). Iranian journal of public health 2015; 44(9):1270-1276. [Persian].
25. Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Chodari L, Mohaddes G. Effects of crocin and voluntary exercise, alone or combined, on heart VEGF-A and HOMA-IR of HFD/STZ induced type 2 diabetic rats. J Endocrinol Invest 2016; 39(10):1179-86. [Persian].
26. Wagner H, Fischer H, Degerblad M, Alvarsson M, Gustafsson T. Improvement of insulin sensitivity in response to exercise training in type 2 diabetes mellitus is associated with vascular endothelial growth factor A expression. Diab Vasc Dis Res 2016;13(5):361-6.
27. Hatano D, Ogasawara J, Endoh S, Sakurai T, Nomura S, Kizaki T, Ohno H, Komabayashi T, Izawa T. Effect of exercise training on the density of endothelial cells in the white adipose tissue of rats. Scand J Med Sci Sports 2011;21(6): e115-21.
28. Bonora E. Insulin resistance as an independent risk factor for cardiovascular disease: clinical assessment and therapy approaches. Av Diabetol. 2005; 21:255–261.
29. Lu X, Ji Y, Zhang L, Zhang Y, Zhang S, A Y, et al. Resistance to obesity by repression of VEGF gene expression through induction of brown-like adipocyte differentiation. Endocrinology 2012; 153:3123–32.
30. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009; 360:1509–17.
31. Elmasri H, Karaaslan C, Teper Y, Ghelfi E, Weng M, Ince TA, Kozakewich H, Bischoff J, Cataltepe S. Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells. FASEB J. 2009;23(11):3865-73.
32. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. Clin Chem 2006; 52: 405-13
33. Rodríguez-Calvo R, Girona J, Alegret JM, Bosquet A, Ibarretxe D, Masana L. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. J. Endocrinol 2017, 233, R173–R184.
34. Kucharski M, Kaczor U. Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) and the Body Lipid Balance. Folia Biologica (Kraków) 2017, 65, 181–186.
35. Russell AP, Hesselink MK, Lo SK, Schrauwen P. Regulation of metabolic transcriptional coactivators and transcription factors with acute exercise. FASEB J 2005; 19(8):986-8.

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

36. Tu WJ, Guo M, Shi XD, Cai Y, Liu Q, Fu CW. First-Trimester Serum Fatty Acid-Binding Protein 4 and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus. Obstet. Gynecol 2017, 130, 1011–1016.
37. Maeda K, Cao H, Kono K, Gorgun CZ, Furuhashi M, Uysal K, Tet al. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. Cell. Metab 2005, 1, 107–119.
38. Talebi Garkani E, Fathi R, Khodadadi Tirklaei S, Safarzadeh A. The effect of one session of aerobic exercise on the expression of A-FABP gene in visceral adipose tissue of diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2012; 11 (4): 358-365. [Persian].

Copyright © The Authors Publisher: University of Guilan

JME **https://jme.guilan.ac.ir/**
https://doi.org/10.22124/jme.2021.18978.214

Metabolism and Exercise
A bioannual journal

Vol 11, Number 2, 2022

University Of Guilan

The effect of six weeks high-intensity interval training on adipose tissue VEGF-A, A-FABP adipose tissue and insulin resistance in type 2 diabetic obese rats

Belbasi M[1], Abbassi Daloii A*[2], Abdi A[2]

Received: 20/2/2021 Accepted: 8/9/2021 Published: 7/10/2022

Abstract

Aim: Type 2 diabetes and obesity are associated with changes in the body's metabolism, which is a determining factor in the development of insulin resistance. The aim of this study was to investigate the effect of six weeks high-intensity interval training on vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP) levels of adipose tissue and insulin resistance in type 2 diabetic obese rats.

Method: In this experimental research, 32 obese male wistar rats (weight 320±20 gr) randomly were divided into 4 groups including obese control, shem (obese), obese diabetic, obese diabetic - high-intensity interval training [HIIT]. Intraperitoneal injection of nicotinamide amide-streptozotocin was used to induction type 2 diabetes. High-intensity interval training program was performed including 4-minute training sessions with intensity of 70 to 95% of maximum speed, 4 days week for six weeks. VEGF-A and A-FABP levels in rat adipose tissue were measured using ELISA kit. Data were analyzed by One-way ANOVA and Tukey post hoc test at the $P<0.05$.

Results: the VEGF-A level in adipose tissue in the obese diabetic group was significantly lower than the obese control group (P=0.001). Also, A-FABP (P=0.001) and insulin resistance (P=0.004) was significantly higher in the obese diabetic group than the obese control groups. High-intensity interval training was associated with significant increase of VEGF-A and decrease A-FABP levels in adipose tissue and insulin resistance in obese diabetic rats (P=0.001).

Conclusion: It seems that high-intensity interval training can help improve adipose tissue some metabolic parameters and insulin resistance in obese diabetic rats.

Keywords: Diabetes, Exercise, Metabolic parameters, Adipose tissue

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of sport physiology, Ayatollah amoli branch, Islamic Azad University, amol, Iran., 2. Associate Professor in Exercise Physiology, Department of sport physiology, Ayatollah amoli branch, Islamic Azad University, amol, Iran.

*Email**:** abbasi.daloii@gmail.com

Copyright © The Authors Publisher: University oF Guilan