نشریه
سوخت و ساز و فعالیت ورزشی

Journal of
Metabolism and Exercise

Journal of Metabolism and Execise (JME); Spring 2025; Volume 15; Issue 1; 103-120

Research Paper

Investigation of Excessive Autophagy in Visceral Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Rats Following Eight Weeks of High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training

Hadi Golpasandi[1]., Mohammad Rahman Rahimi[2*]., Peyman Ghasemi[3]., Slahadin Ahmadi[4]., Siamand Abdollahpour[5]

Received: May 12, 2025 Revised: Jul 17, 2025 Accepted: Jul 18, 2025

ABSTRACT

Objective: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder characterized by insulin resistance and hyperglycemia, often accompanied by dysregulation of lipid metabolism and enhanced autophagic activity. This study examined the effects of high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training (MICT) on autophagy-related proteins (Beclin-1, LC3-II, and PLIN-2) in visceral adipose tissue of diabetic rats.

Methodology: Male Wistar rats were divided into normal control (NC), diabetic control (DC), diabetic+HIIT (D+HIIT), and diabetic+MICT (D+MICT) groups. Diabetes was induced through streptozotocin injection and high-fat diet. The exercise program was implemented over a period of 8 weeks . Protein levels were measured by Western blot, and metabolic indices were assessed using standard methods.

Results: Diabetes significantly increased Beclin-1, LC3-II, and PLIN-2 levels. Both HIIT and MICT reduced these levels, with MICT showing stronger effects on Beclin-1 and LC3-II reduction. Both exercise regimens also decreased blood glucose, insulin levels, and insulin resistance.

Conclusion: Exercise training, particularly MICT, appears to play a protective role against type 2 diabetes complications by downregulating autophagy proteins. These findings highlight the importance of exercise interventions in diabetes management.

Keywords: Autophagy; Beclin-1; LC3-II; HIIT; MICT; Diabetic cardiomyopathy

1. Postdoctoral Researcher, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran. 2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran. (Corresponding author) 3. PhD in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Teheran, Iran. 4 Associate Professor of Medical Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.5. Master of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.
* Corresponding author's e-mail address: r.rahimi@uok.ac.ir

Cite this article: Golpasandi, H., Rahimi, M. R., Ghasemi, P., Ahmadi, S., & Abdollahpour, S. (2025). Investigation of Excessive Autophagy in Visceral Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Rats Following Eight Weeks of High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training. Journal of Metabolism and Exercise, 15 (1), 103-120.
DOI: https://doi.org/10.22124/jme.2025.30622.408

Copyright © 2025 The Author(s);
Publiser: University of Guilan
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International License (CC-By-NC): https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en,
which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction and State of Problem

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a prevalent metabolic disorder characterized by insulin resistance and hyperglycemia, which is often associated with lipid metabolism dysfunction and enhanced autophagy activity (1). Among affected tissues, visceral adipose tissue (VAT) plays a key role in energy homeostasis and inflammation. Dysregulation of autophagy "an essential cellular degradation process" has been implicated in T2DM progression and related complications (2). While both moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) have shown potential to modulate cellular stress responses, limited evidence is available on their comparative molecular impacts on autophagy pathways within VAT under diabetic conditions (3).

This study aimed to investigate and compare the effects of eight weeks of HIIT and MICT on key autophagy-related proteins—Beclin-1, LC3-II, and PLIN-2—in the VAT of diabetic Wistar rats.

Methodology

This experimental study employed a post-test control group design involving 40 male Wistar rats. Type 2 diabetes was induced using a high-fat diet (HFD) in combination with a low-dose streptozotocin (STZ) injection. Animals were then randomly assigned to healthy control, diabetic control, diabetic+HIIT, and diabetic+MICT groups. The training interventions were conducted over eight weeks, five days per week. MICT consisted of continuous treadmill running at 50–60% of the rats' maximum running speed (RSM), while HIIT included repeated high-intensity intervals at 85–90% RSM interspersed with recovery periods at 50–60% RSM . Training volume between groups was matched using equivalent intensity-time calculations. After the intervention period, VAT samples were collected and analyzed via Western blot to measure the expression of autophagy-related proteins. Serum glucose, insulin, and HOMA-IR were also measured. Data were analyzed using one-way ANOVA and Bonferroni post hoc tests with a significance level of $p<0.05$.

Results

The results showed that diabetes significantly increased the expression of Beclin-1, LC3-II, and PLIN-2 in visceral fat tissue, indicating heightened autophagic activity and lipid droplet accumulation. Both HIIT and MICT significantly reduced the expression of these proteins compared to the diabetic control group. MICT demonstrated a more pronounced effect in reducing Beclin-1 and LC3-II, while the difference in PLIN-2 reduction between the two exercise modalities was not statistically significant. Additionally, both exercise protocols improved glycemic parameters including fasting glucose, insulin levels, and HOMA-IR. However, HIIT led to greater weight loss than MICT, though their effects on insulin sensitivity were similar.

Discussion and Conclusion

This study highlights the potential of both HIIT and MICT in modulating pathological autophagy in the VAT of diabetic rats. Notably, MICT was more effective in downregulating Beclin-1 and LC3-II, suggesting it may exert a more stable regulatory influence on autophagy-related signaling pathways such as AMPK/mTOR. While HIIT proved more efficient in reducing body weight, the consistent and moderate metabolic load induced by MICT might offer a safer and more sustainable option for managing autophagy dysregulation in diabetic conditions. These findings underscore the therapeutic potential of tailored exercise regimens in improving cellular homeostasis and metabolic health in T2DM. Future research, particularly in human models, is warranted to further elucidate the molecular mechanisms underlying these observations and to establish clinical guidelines for exercise interventions in diabetes management.

Originality/Value

This study provides new insight by directly comparing the effects of two types of exercise training (HIIT and MICT) on the regulation of hyperautophagy in visceral adipose tissue of diabetic mice. The findings show that although both methods are effective, MICT has a stronger effect on reducing key markers of autophagy (Beclin-1 and LC3-II). This conclusion is novel and paves the way for the design of targeted exercise interventions to manage the cellular complications of type 2 diabetes.

Research Limitations/Implications

This study has several limitations. It focused solely on visceral adipose tissue, excluding other key metabolic tissues like liver and skeletal muscle. The eight-week exercise intervention might be insufficient to observe long-term molecular adaptations. As an animal model, the findings' applicability to humans requires further investigation. The assessment was also limited, as other relevant markers such as p62/SQSTM1 and inflammatory cytokines (e.g., TNF-α, IL-6) were not evaluated. Finally, the precise molecular mechanisms behind the differential effects of MICT and HIIT warrant further exploration at the transcriptional and translational levels.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All experimental procedures involving the Wistar rats in this study were approved by the Animal Ethics Committee of the University of Kurdistan (Ethics Code: IR.UOK.REC.1400.015) and were conducted in strict accordance with the National Institutes of Health (NIH) guidelines for the care and use of laboratory animals.

Funding

This study received no funding from public, commercial, or non-profit Organizations.

Authors' contribution

All authors contributed to the design, implementation, and writing of all parts of the present study.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the people who participated in this study and to their research staff.

References

Vancouver Style (Times New Roman, size: 10)

Artcile:

1. Sbraccia P, D'Adamo M, Guglielmi V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2021 Dec;26(8):2429-41. [Link]
2. Al-Kuraishy HM, Jabir MS, Al-Gareeb AI, Klionsky DJ, Albuhadily AK. Dysregulation of pancreatic β-cell autophagy and the risk of type 2 diabetes. Autophagy. 2024;20(11):2361-72. [Link]
3. Perez L. Autophagy regulation in skeletal muscle after moderate intensity continuous training and high intensity interval training. 2020. [Link]

نشریه
سوخت و ساز و فعالیت ورزشی

Journal of
Metabolism and Exercise

نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی؛ دوره 15؛ شماره 1؛ بهار 1404؛ 103-120

مقاله پژوهشی

بررسی اتوفاژی بیش از حد در بافت چربی احشایی رت‌های القاء شده به دیابت نوع 2 بعد از هشت هفته تمرینات ورزشی تناوبی باشدت بالا و تداومی با شدت متوسط

هادی گلپسندی[1]، محمد رحمان رحیمی[2*]، پیمان قاسمی[3]، صلاح‌الدین احمدی[4]، سیامند عبداله‌پور[5]

تاریخ دریافت: 1404/02/22 تاریخ بازنگری: 1404/04/26 تاریخ پذیرش: 1404/04/27

چکیده

هدف: دیابت نوع 2 (T2DM) یک اختلال متابولیک مزمن است که با مقاومت به انسولین و هایپرگلیسمی مشخص می‌شود و اغلب با اختلال در تنظیم متابولیسم لیپید و افزایش فعالیت اتوفاژی همراه است. این مطالعه به بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) و تمرین تداومی متوسط (MICT) بر سطوح پروتئین‌های اتوفاژی (Beclin-1، LC3-II و PLIN-2) در بافت چربی احشایی رت‌های دیابتی پرداخت.

روش‌شناسی: رت‌های نر ویستار به گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی تحت تمرین HIIT و دیابتی تحت تمرین MICT تقسیم شدند. دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین و رژیم پرچرب القا شد. برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته اجرا گردید. سطوح پروتئین‌ها با وسترن بلات و شاخص‌های متابولیک با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: دیابت موجب افزایش معنادار Beclin-1، LC3-II و PLIN-2 شد. هر دو تمرین HIIT و MICT این سطوح را کاهش دادند، اما MICT تأثیر قوی‌تری بر کاهش Beclin-1 و LC3-II داشت. همچنین، هر دو تمرین باعث کاهش گلوکز خون، انسولین و مقاومت به انسولین شدند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی، به‌ویژه MICT، می‌توانند با تنظیم منفی پروتئین‌های اتوفاژی، نقش محافظتی در برابر اختلالات ناشی از دیابت نوع ۲ ایفا کنند. این یافته‌ها بر اهمیت تمرینات ورزشی در کنترل دیابت تأکید دارند.

واژه‌های کلیدی: اتوفاژی، Beclin-1، LC3-II، تمرین HIIT، تمرین MICT، دیابت کاردیومیوپاتی.

1. پژوهشگر پسادکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.
2. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول)
3. دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
4. دانشیار فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.
5. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.
* نشانی الکترونیک نویسندهٔ مسئول: r.rahimi@uok.ac.ir

استناد: گلپسندی، هادی؛ رحیمی، محمد رحمان؛ پیمان، قاسمی؛ احمدی، صلاح الدین و عبداله پور، سیامند. (1404). بررسی اتوفاژی بیش از حد در بافت چربی احشایی رت‌های القاء شده به دیابت نوع 2 بعد از هشت هفته تمرینات ورزشی تناوبی باشدت بالا و تداومی با شدت متوسط. *نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی*، 15 (1)، 103-120.

DOI: https://doi.org/10.22124/jme.2025.30622.408

نوآوری پژوهش و پیام کلی

نوآوری پژوهش: این مطالعه برای اولین بار تأثیر دو نوع تمرین ورزشی (HIIT و MICT) را بر تنظیم پروتئین‌های اتوفاژی (Beclin-1، LC3-II و PLIN-2) در بافت چربی احشایی رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کرده و نشان داده است که MICT اثربخشی بیشتری در کاهش این پروتئین‌ها دارد.

Copyright © 2025 The Author(s);
Publiser: University of Guilan
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International License (CC-By-NC): https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en,
which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

پیام کلی پژوهش: تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT)، می‌توانند با تنظیم منفی اتوفاژی بیش از حد و بهبود شاخص‌های متابولیک، به‌عنوان یک استراتژی غیر دارویی مؤثر در مدیریت دیابت نوع ۲ و کاهش عوارض مرتبط با آن عمل کنند.

مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک در جهان است که با مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین همراه است. این بیماری نه تنها بر سطح گلوکز خون تأثیر می‌گذارد، بلکه می‌تواند منجر به عوارض متعدد از جمله اختلال در عملکرد بافت‌های مختلف بدن شود (4). یکی از بافت‌هایی که تحت تأثیر دیابت نوع ۲ قرار می‌گیرد، بافت چربی احشایی است. این بافت به عنوان یک اندام متابولیک فعال، نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی و التهاب سیستمیک ایفا می‌کند (5)، این می‌تواند از طریق تجمع چربی در بافت احشایی افزایش یافته و منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های چربی و تشدید مقاومت به انسولین شود (6). در شرایط دیابت نوع ۲، اختلال در عملکرد بافت چربی احشایی نه تنها منجر به تشدید مقاومت به انسولین می‌شود، بلکه می‌تواند فرآیندهای سلولی حیاتی مانند اتوفاژی را نیز تحت تأثیر قرار دهد، که این امر به نوبه خود باعث تجمع مواد سمی در سلول‌ها و تشدید آسیب‌های ناشی از بیماری می‌گردد (7).

اتوفاژی یک فرآیند تخریب درون سلولی اساسی است که شامل کپسوله شدن اجزای سیتوپلاسمی - مانند اندامک‌های آسیب‌دیده و تجمعات پروتئینی - در وزیکول‌های دو غشایی به نام اتوفاگوزوم‌ها می‌شود که سپس برای تخریب و بازیافت محتوا با لیزوزوم‌ها ترکیب می‌شوند (8). این فرآیند در حفظ هموستاز سلولی و مقابله با استرس‌های محیطی و درونی نقش حیاتی دارد. اختلال در اتوفاژی می‌تواند منجر به بروز بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های عصبی، قلبی و متابولیک گردد (8). از این‌رو، بررسی و شناسایی عواملی که قادر به تنظیم و بهبود عملکرد اتوفاژی هستند، به ویژه در زمینه‌های پزشکی و ورزشی، از اهمیت زیادی برخوردار است.

تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات تناوبی با شدت بالا[1] (HIIT) و تمرینات تداومی با شدت متوسط[2] (MICT) به‌عنوان دو شیوه متداول در برنامه‌های ورزشی شناخته می‌شوند که می‌توانند تأثیرات مثبت قابل توجهی بر سلامت عمومی و عملکرد متابولیکی بدن بویژه در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 داشته باشند (9, 10). HIIT با افزایش شدت تمرین در مدت‌زمان کوتاه، به‌طور خاص برای تحریک سیستم‌های بیولوژیکی و مولکولی بدن طراحی شده است. از طرفی، MICT که به‌طور مداوم در مدت‌زمان طولانی‌تر اجرا می‌شود، می‌تواند اثرات قابل توجهی بر ظرفیت استقامت و سلامت قلبی عروقی داشته باشد (11, 12).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که هر دو نوع تمرین می‌توانند تأثیرات چشمگیری بر فرآیندهای مولکولی در سلول‌ها داشته باشند، از جمله تنظیم پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی که به تنظیم و کنترل کیفیت سلول‌ها کمک می‌کنند. در این میان، پروتئین‌های Beclin-، LC3-II و PLIN-2 از جمله مهم‌ترین مارکرهای اتوفاژی هستند که نقش کلیدی در شروع و پیشرفت این فرآیند دارند.

ULK-1 به‌عنوان یکی از اولین پروتئین‌هایی که در آغاز فرآیند اتوفاژی فعال می‌شود، در پاسخ به شرایط استرس سلولی نقش اساسی ایفا می‌کند. Beclin-1 نیز به‌عنوان یک پروتئین تنظیم‌کننده در تعامل با سایر مولکول‌ها، به شروع فرآیند اتوفاژی کمک می‌کند. LC3-II به‌عنوان نشانگر نهایی فرآیند اتوفاژی شناخته می‌شود و تغییرات سطح آن معمولاً به‌عنوان شاخصی برای ارزیابی فعالیت اتوفاژی در سلول‌ها به‌کار می‌رود. در مطالعه صادقی و همکاران

[1]. High intensity interval training
[2]. Moderate intensity continuous training

(2023) گزارش شده است که هشت هفته تمرینات HIIT به مدت هشت هفته باعث افزایش قابل‌توجهی بر بیان Beclin-1 در بطن چپ رت‌های دیابتی نوع 2 گردید (13). در مطالعه هاشمی و همکاران (2021) اثرات مشابه هر دو نوع تمرین HIIT و MICT در افزایش پروتئین‌های Beclin-1 و LC3-II در بافت قلب رت‌های نر مبتلا به دیابت نوع 2 گزارش گردید (14). این در حالی‌ست که مطالعات قبلی ما نشان داد که دیابت نوع 2 باعث ایجاد اتوفاژی بیش از حد از طریق افزایش سطوح مارکرهای ULK-1، Beclin-1 و LC3-II در بافت قلب رت‌های نر نژاد ویستار شده بود که تمرینات MICT باعث کاهش آنها گردید (15-17).

با توجه به نقش‌های حیاتی پروتئین‌های مرتبط با مسیر اتوفاژی در حفظ هموستازی سلولی و همچنین اثرات سودمند تمرینات ورزشی بر تنظیم این مسیرها، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر دو نوع تمرین ورزشی شامل تمرین HIIT و تمرین MICT بر سطوح پروتئین‌های Beclin-1، LC3-II و PLIN-2 در عضله اسکلتی رت‌های مبتلا به دیابت نوع 2 طراحی شده است. با توجه به شواهد محدود موجود در زمینه مقایسه تأثیرات مولکولی این دو نوع تمرین بر شاخص‌های اتوفاژی در شرایط دیابت، این مطالعه تلاش دارد به این سؤال پژوهش پاسخ دهد: کدام نوع تمرین، HIIT یا MICT، اثرگذارتر در تعدیل سطوح پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی (Beclin-1، LC3-II و PLIN-2) در رت‌های دیابتی است؟

ضرورت انجام این پژوهش در پاسخ به نیاز علمی برای درک بهتر از تأثیر شدت‌های مختلف تمرین ورزشی بر تنظیم فرآیندهای سلولی مانند اتوفاژی در اختلالات متابولیک نظیر دیابت نوع 2 نهفته است؛ موضوعی که می‌تواند در طراحی راهبردهای مداخله‌ای مؤثر مبتنی بر تمرین نقش مهمی ایفا کند. از طرفی می‌توان گفت که پژوهش حاضر نه‌تنها به بررسی اثرات فیزیولوژیکی تمرینات ورزشی بر تنظیم فرآیندهای سلولی و اتوفاژی می‌پردازد، بلکه می‌تواند اطلاعات جدیدی را در زمینه انتخاب نوع تمرین مناسب برای بهینه‌سازی سلامت سلولی و بهبود کارایی بدن در شرایط استرس‌های مختلف ناشی از فعالیت ورزشی فراهم آورد. این اطلاعات می‌تواند به‌طور مؤثری در طراحی برنامه‌های تمرینی به‌منظور ارتقاء سلامت عمومی و پیشگیری از بیماری‌ها کاربرد داشته باشد.

روش‌شناسی

طرح پژوهش و حیوانات آزمایشگاهی

این مطالعه از نوع تجربی و به‌صورت طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل انجام شد. در این پژوهش، تعداد 40 سر رت نر از نژاد ویستار با سن 6 هفته و وزن اولیه 200 تا 240 گرم در قفس‌های پلی‌کربناتی شفاف، در اتاقی با دمای کنترل‌شده (22 ± 2 درجه سانتی‌گراد)، چرخه 12 ساعته روشنایی/تاریکی و دسترسی آزاد به آب آشامیدنی و غذای استاندارد نگهداری شدند. تمامی مراحل کار با حیوانات بر اساس دستورالعمل‌های NIH[1] (2020) برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت. پس از یک هفته دوره آشنایی، حیوانات به‌طور تصادفی به دو گروه شامل کنترل سالم (8 سر) و دیابتی (27 سر) تقسیم شدند. مطالعه حاضر با کد اخلاق (IR.UOK.REC.1400.015) توسط کمیته تحقیقات حیوانی دانشگاه کردستان تأیید شده است.

القای دیابت نوع 2

[1]. National institute of health

جهت القای دیابت نوع 2، از ترکیب رژیم غذایی پرچرب[1] (HFD) و تزریق استرپتوزوتوسین[2] (STZ) استفاده گردید. رژیم HFD شامل 45٪ چربی، 35٪ کربوهیدرات و 20٪ پروتئین بود که به مدت 4 هفته اعمال شد. سپس تزریق داخل صفاقی STZ با دوز 35 میلی‌گرم بر کیلوگرم در محلول بافر سیترات (0/1 مولار، pH= 4/5) انجام گرفت (18). برای تأیید دیابت، 72 ساعت پس از تزریق، نمونه خون از ورید دمی جمع‌آوری و با استفاده از دستگاه گلوکومتر (مدل Accu Check، آلمان) سطح قند خون ناشتا اندازه‌گیری شد (18). حیواناتی که سطح گلوکز خون آن‌ها برابر یا بیشتر از 300 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، دیابتی در نظر گرفته شدند. شایان ذکر است که رت‌های مبتلا به دیابت پس از تزریق STZ، تا پایان دوره مداخلات این پژوهش همچنان تحت رژیم غذایی پرچرب قرار داشتند (18). در طول دوره مطالعه سطح گلوکز سرم در رت‌های گروه کنترل در محدوده طبیعی 80 تا 100 میلی‌گرم در دسی‌لیتر باقی ماند (18). لازم به ذکر است که سه سر از رت‌هایی که تزریق STZ دریافت کرده بودند، در فاصله 12 تا 24 ساعت پس از تزریق به‌دلیل بروز علائم حاد هایپرگلیسمی و عوارض سیستمیک ناشی از القای دیابت تلف شدند. با توجه به این مسئله، حیوانات مذکور از چرخه آزمایش خارج شدند و تعداد نهایی نمونه‌ها بر اساس معیارهای ورود مجدداً تنظیم گردید و نهایتا 24 سر در ادامه پژوهش باقی ماندند.

گروه‌بندی و تصادفی‌سازی

حیوانات دیابتی به‌طور تصادفی به سه گروه 8 تایی تقسیم شدند: کنترل دیابت (DC)، دیابت+تمرین هوازی تداومی[3] (MICT) و دیابت+تمرین هوازی تناوبی[4] (HIIT). برای انجام تصادفی‌سازی در این مطالعه، از طرح بلوک‌های تصادفی‌شده (Randomized Block Design) استفاده شد تا اثر متغیرهای مخدوشگر بالقوه، به ویژه سطح قند خون، کنترل گردد. بدین منظور، ابتدا حیوانات بر اساس مقادیر پایه قند خون همگن‌سازی شدند و در بلوک‌های همسان گروه‌بندی گردیدند تا از توزیع متوازن این متغیر در بین گروه‌های مطالعه اطمینان حاصل شود. سپس، در هر بلوک، حیوانات به‌صورت تصادفی به گروه‌های مختلف آزمایشی اختصاص یافتند. این فرآیند با استفاده از نرم‌افزار Minitab نسخه 21/4 (Minitab Inc., USA) انجام شد تا دقت و عینیت روش تصادفی‌سازی حفظ گردد. به‌کارگیری این طرح آماری نه‌تنها خطای آزمایش را کاهش داد، بلکه امکان مقایسه دقیق‌تر تأثیر مداخلات بین گروه‌ها را فراهم نمود (19).

پروتکل تمرینی

در این پژوهش، قبل از اجرای پروتکل اصلی تمرین به منظور اطمینان از توانایی حیوانات در انجام تمرینات و کاهش استرس ناشی از فعالیت روی تردمیل از دوره سازگاری اولیه استفاده شد. طی این دوره و به مدت دو هفته، مدت زمان تمرین رت‌ها روی تردمیل از 10 دقیقه در روز آغاز و به تدریج تا 30 دقیقه افزایش یافت. پس از اتمام سازگاری اولیه، به‌منظور تعیین ظرفیت هوازی و تنظیم شدت تمرینات ورزشی، از **تست فزاینده دویدن روی نوارگردان**[5] (GXT) استفاده شد. در این آزمون، رت‌ها ابتدا با سرعت 6 متر بر دقیقه شروع به دویدن کردند و هر 2 دقیقه، سرعت به میزان 3 متر بر دقیقه افزایش یافت. آزمون تا زمان خستگی و ناتوانی در ادامه دویدن ادامه یافت. بیشینه سرعت قابل تحمل

[1]. High-fat diet
[2]. Streptozotocin
[3]. Moderate-intensity continuous training
[4]. High-intensity interval training
[5]. Graded Exercise Test.

به‌عنوان مبنای تنظیم شدت تمرینات HIIT و MICT استفاده شد. این روش پیش‌تر در مطالعات مشابه بر روی رت‌های دیابتی گزارش شده است (20, 21).

رت‌ها به دو گروه تمرین تداومی با شدت متوسط MICT و تمرین HIIT تقسیم شدند و پروتکل تمرینی را به مدت 8 هفته و 5 جلسه در هفته اجرا کردند. در پروتکل MICT، حیوانات به مدت 30 دقیقه با سرعت ثابت و شدت 50 تا 60٪ حداکثر سرعت دویدن[1] (RSM) بر روی تردمیل دویدند (15). در پروتکل MICT، اصل اضافه‌بار به‌صورت تدریجی و مرحله‌بندی‌شده طی هشت هفته تمرین اعمال شد تا با ایجاد تحریک فیزیولوژیکی مداوم، فرایند سازگاری‌های متابولیکی و عملکردی در رت‌های دیابتی بهبود یابد. در سه هفته‌ی اول، تمرینات با شدت اولیه معادل 50 تا 55 درصد حداکثر سرعت دویدن به‌دست‌آمده از آزمون فزاینده آغاز شد و مدت هر جلسه بین 20 تا 25 دقیقه متغیر بود. از هفته چهارم تا ششم، شدت تمرین به 55 تا 60 درصد افزایش یافت و مدت زمان هر جلسه نیز به 30 دقیقه رسید. در دو هفته‌ی پایانی (هفته‌های هفتم و هشتم)، شدت تمرین (60٪ RSM) و مدت تمرین (30 دقیقه) ثابت بود. این الگوی افزایشی، مطابق با اصول فیزیولوژیکی تمرین، با هدف جلوگیری از تطابق زودهنگام و ارتقاء اثربخشی مداخله ورزشی طراحی شده است.

در پروتکل HIIT، هر جلسه تمرین شامل 7-6 چرخه بود که در هر چرخه حیوانات 4 دقیقه با شدت 85 تا 90٪ RSM و سپس 3 دقیقه با شدت 50 تا 60٪ RSM می‌دویدند (22). مدت زمان کل هر جلسه در این پروتکل 42 دقیقه بود. برای هر دو گروه تمرینی، مرحله گرم‌کردن و سردکردن پیش و پس از هر جلسه تمرین به مدت 5 دقیقه و با شدت 40٪ RSM انجام شد (تصویر 1). در پروتکل تمرین HIIT، اصل فیزیولوژیکی اضافه‌بار به‌صورت تدریجی در طول هشت هفته مداخله اعمال شد. به‌منظور افزایش تدریجی فشار تمرینی، شدت دویدن در فازهای پرفشار هر چرخه از 85 درصد RSM در هفته‌های آغازین به 90 درصد RSM در هفته‌های پایانی افزایش یافت. علاوه بر این، در هفته‌های چهارم به بعد، تعداد چرخه‌های تناوبی از شش به هفت چرخه در هر جلسه ارتقا یافت تا با افزایش کل حجم تمرین، فشار تمرینی نیز متناسب با پیشرفت سازگاری حیوانات تنظیم شود. همچنین مدت زمان هر چرخه و فاز ریکاوری ثابت باقی ماند (4 دقیقه فعالیت شدید و 3 دقیقه فعالیت فعال سبک)، اما شدت فاز ریکاوری نیز در هفته‌های پایانی به‌طور تدریجی از 50٪ به 60٪ RSM افزایش یافت. گرم‌کردن و سردکردن در تمام جلسات ثابت و به مدت 5 دقیقه با شدت 40٪ RSMحفظ شد.

به منظور همسان‌سازی حجم تمرین بین دو پروتکل تمرینی، محاسبات دقیقی بر اساس معیار دقیقه‌های معادل RSM انجام شد. به‌منظور همسان‌سازی حجم تمرین بین دو گروه HIIT و MICT، اصلاحاتی در مدت و شدت جلسات تمرینی اعمال شد. در گروه MICT، مدت تمرین به 60 دقیقه با شدت 50 تا 60 درصد حداکثر سرعت دویدن RSM افزایش یافت که معادل تقریباً 33 دقیقه تمرین در محدوده مصرف حداکثر اکسیژن بود. در گروه HIIT، تمرین شامل 7-6 چرخه متناوب، هر یک شامل 4 دقیقه فعالیت شدید با شدت 85 تا 90 درصد RSM و 3 دقیقه فعالیت با شدت متوسط 50 تا 60 درصد RSM بود؛ در مجموع، مدت زمان تمرین فعال به 42 دقیقه رسید که معادل تقریباً 30.9 دقیقه تمرین در RSM محاسبه شد. به این ترتیب، با وجود تفاوت در الگوی تمرینی، حجم تمرین کل بین دو گروه با اختلافی کمتر از 7 درصد همسان‌سازی شد. همچنین، در هر دو گروه، مرحله گرم‌کردن و سردکردن به مدت 5 دقیقه و با شدت 40 درصد RSM به‌صورت یکسان اجرا شد تا شرایط آغاز و پایان تمرین در همه‌ی آزمودنی‌ها مشابه باشد.

جمع‌آوری نمونه‌ها و آماده‌سازی بافت‌ها

[1] . Running Speed max.

بیست‌وچهار ساعت پس از پایان مداخلات تمرینی، حیوانات با تزریق داخل‌صفاقی ترکیب کتامین (75 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (10 میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل، نمونه خون از قلب جمع‌آوری و بافت چربی احشایی از ناحیه شکمی برداشت شد. نمونه‌های خون با سرعت 3000 دور در دقیقه به مدت 15 دقیقه سانتریفیوژ شدند و پلاسماهای جداشده برای اندازه‌گیری سطوح گلوکز و انسولین به فریزر 80- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. در پایان نمونه‌برداری، حیوانات به روش انسانی و مطابق با دستورالعمل‌های کمیته اخلاق در پژوهش‌های حیوانی معدوم شدند تا از هرگونه درد یا رنج احتمالی جلوگیری شود.

آنالیزهای بیوشیمیایی و ایمونوبلاتینگ

بافت چربی احشایی پس از هموژنیزاسیون در نیتروژن مایع، تحت فرآیند استخراج پروتئین قرار گرفت. غلظت پروتئین‌ها با استفاده از روش برادفورد تعیین شد و مقدار 40 میکروگرم از هر نمونه پروتئینی بر روی ژل 10 درصد SDS-PAGE بارگذاری شد. پس از جداسازی پروتئین‌ها بر اساس وزن مولکولی، آن‌ها به روش انتقال الکتروفورتیک (الکتروبلاتینگ) به غشای پلی‌وینیلیدین دی‌فلوراید (PVDF) منتقل شدند.

پس از انسداد، غشاها با آنتی‌بادی‌های اولیه اختصاصی علیه Perilipin-2 (نشانگر لیپید دراپلت‌ها)، LC3-II (نشانگر اتوفاژی) و Beclin-1 (پروتئین کلیدی در آغاز اتوفاژی) (تهیه‌شده از شرکت Santa Cruz Biotechnology، کالیفرنیا، ایالات متحده) به مدت شبانه (O/N) در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس، غشاها با آنتی‌بادی ثانویه مرتبط با آنزیم HRP (پراکسیداز ترب کوهی) که علیه گونه‌ای که آنتی‌بادی اولیه از آن تولید شده بود، به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق انکوبه گردیدند.

برای آشکارسازی باندهای پروتئینی، از سیستم ECL Plus (شرکت Millipore، Billerica، ماساچوست، آمریکا) استفاده شد که بر اساس واکنش شیمیولومینسانس عمل می‌کند. پس از تصویربرداری، ایمونوبلات‌ها جهت حذف آنتی‌بادی‌های متصل‌شده، با بافر استریپینگ (شامل Tris-HCl 62.5 mM، SDS %2 و β-مرکاپتواتانول100 mM در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه تحت شرایط ملایم شستشو داده شدند. در نهایت، غشاها مجدداً برای بررسی بیان سایر پروتئین‌های هدف Perilipin-2، LC3-II و Beclin-1 تحت همان شرایط قبلی لکه‌گذاری ری بلاتینگ شدند.

مقادیر سرمی گلوکز با استفاده از دستگاه Mindray BS200 و به روش کالریمتریک اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین سرمی نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت تجاری شرکت ALPCO کد (80-INSRTH-E01, E10) سنجش شد. این کیت دارای دامنه تشخیص 0.1 تا 10 نانوگرم بر میلی‌لیتر و حد تشخیص (حساسیت) 0.1 نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. شاخص HOMA-IR با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (23):

HOMA-IR= انسولین ناشتا (mmol/L) × گلوکز ناشتا(mmol/L) / 22/5

تصویر 1. تصویر شماتیک از روند اجرای پروتکل تحقیق.

Figure 1. Schematic illustration of the implementation of the research protocol.

یافته‌ها

نتایج شاخص‌های کنترل گلایسیمیک در گروه‌های مختلف در جدول 1 ارائه شده است.

جدول 1. مشخصات وزن و شاخص های گلایسیمیک رت‌ها.

Table 1. Weight characteristics and glycemic indices of rats.

متغیر پژوهش Variable	گروه HC	گروه DC	D+ MICT	گروه D+HIIT
وزن (گرم)	357/4 ± 16/10	369/6 ± 10/62	315/3 ± 11/88	270/8 ± 12/$54
گلوکز (میلی‌مول/ لیتر)	5/60 ± 1/22	20/59 ± 3/87*	14/19 ± 1/16	12/88 ± 2/$71
انسولین (میلی‌مول/ لیتر)	4/46 ± 0/96	7/69 ± 1/09*	3/76 ± 0/74	4/44 ± 1/$13
HOMA-IR	1/09 ± 0/35	7/04 ± 1/26*	2/36 ± 0/47	2/53 ± 0/$40

($p< 0/05$).

(*): معنی‌داری نسبت به گروه HC.

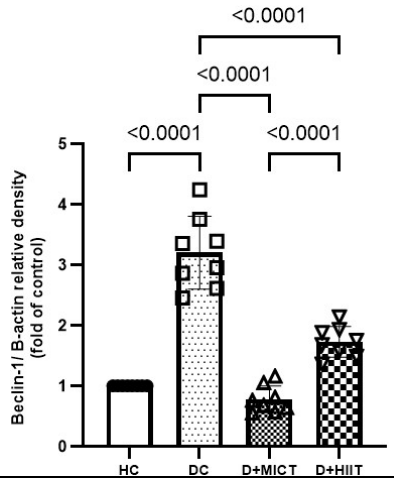
($): معنی‌داری نسبت به گروه DC.

نتایج میانگین وزن نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود دارد ($F=130/8$، $p=0/001$، $ES=0/93$). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی عدم تفاوت معنادار وزن بین گروه‌های HC (377/4 گرم) و DC (369/6 گرم) را نشان داد ($p=0/881$) و این یعنی دیابت کنترل‌نشده در این مدل تأثیر معنی‌داری بر وزن نداشته است. در حالی که، تأثیر ورزش هوازی (MICT) و تناوبی (HIIT) بر وزن معنادار بود ($p=0/001$). بطوری که در گروه D+MICT کاهش وزن 54/38 گرمی و در گروه D+HIIT کاهش وزن 99/88 گرمی نسبت به DC مشاهده شد (برای هر دو گروه $p=0/001$) و این نشان می‌دهد که هر دو نوع ورزش منجر به کاهش وزن معنی‌دار شدند، اگرچه HIIT نسبت به MICT کاهش وزن بیشتری ایجاد کرد ($p=0/001$). نتایج همچنین اختلاف 44/50 گرمی به نفع HIIT را نشان داد که ($p=0/001$) و این یعنی HIIT در کاهش وزن مؤثرتر از MICT عمل کرده است.

نتایج نشان داد که میانگین گلوکز در بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود دارد ($F=175/5$، $p=0/001$، $ES=0/94$). این نتایج به گونه‌ای بود که افزایش 365٪ در سطوح گلوکز در گروه DC نسبت به HC مشاهده گردید ($p=0/001$). در حالی که کاهش بترتیب؛ 31/1 و 37/4٪ در گروه‌های D+MICT و D+HIIT نسبت به گروه DC مشاهده گردید (برای هر دو گروه $p=0/001$). اگر چه تفاوت معناداری بین دو گروه D+MICT و D+HIIT مشاهده نشد ($p=0/190$).

نتایج آنالیز ANOVA همراه با آزمون‌های تعقیبی بونفرونی نشان داد که شاخص HOMA-IR در گروه DC به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه HC بود ($p=0/001$). هر دو نوع تمرین ورزشی، شامل HIIT و MICT، به‌طور معنی‌داری منجر به کاهش مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه دیابت کنترل‌نشده شدند (به‌ترتیب $p=0/001$ برای هر دو مقایسه). با این حال، مقایسه مستقیم بین دو گروه تمرینی (D+MICT و D+HIIT) تفاوت معنی‌داری را در تأثیر بر شاخص HOMA-IR نشان نداد ($p=0/999$). این یافته‌ها حاکی از آن است که اگرچه هر دو نوع تمرین ورزشی در بهبود حساسیت به انسولین مؤثر هستند، اما برتری معنی‌داری بین این دو روش تمرینی مشاهده نشد.

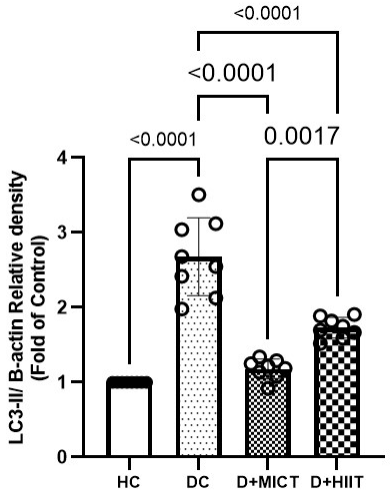
نتایج نشان می‌دهد که سطح پروتئین Beclin-1 به‌عنوان نشانگر کلیدی اتوفاژی، در گروه‌های مختلف پژوهش تفاوت معناداری داشت (F=80/56، p=0/001، ES=0/89). در DC نسبت به گروه HC 220٪ افزایش معنادار داشته است (P<0.001)، که بیانگر فعال‌سازی بیش‌ازحد اتوفاژی در پاسخ به استرس متابولیک ناشی از دیابت نوع ۲ است. تمرینات ورزشی به‌ویژه MICT توانست این افزایش را 75٪/7 کاهش دهد (p=0/001)، (نسبت به DC)، درحالی‌که HIIT اثر کم‌تری (کاهش 46/1٪) داشت (p=0/001). این یافته‌ها نشان می‌دهد MICT با تعدیل مؤثرتر اتوفاژی پاتولوژیک، ممکن است گزینه بهینه‌تری برای بیماران دیابتی باشد.



تصویر 2. تغییرات سطح پروتئین Beclin-1 در گروه‌های مطالعه.

Figure 1. Changes in Beclin-1 protein levels in study groups.

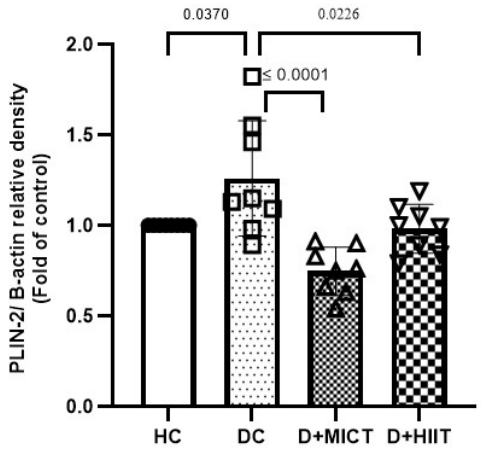
نتایج آزمون ANOVA یکطرفه نشان داد که تفاوت معناداری در سطوح پروتئین LC3-II بین گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد (F=59/44، p=0/001، ES=0/86). مقایسه‌های زوجی با آزمون بونفرونی مشخص کرد که گروه DC نسبت به گروه افزایش 167/9٪ در سطح LC3-II نشان می‌دهد (P< 0.001)، که حاکی از فعال‌سازی بیش‌ازحد اتوفاژی در دیابت نوع ۲ است. هر دو پروتکل تمرینی MICT (کاهش 56/0٪، P < 0.001) و HIIT (کاهش ۳۵/۴٪، P< 0.001) توانستند این افزایش را تعدیل کنند، اما MICT تأثیر معنادار بیشتری داشت (P = 0.001). این یافته‌ها نشان می‌دهد که MICT با شدت متعادل‌تر، در تنظیم اتوفاژی و کاهش استرس سلولی ناشی از دیابت مؤثرتر از HIIT عمل می‌کند.



تصویر 3. تغییرات سطوح پروتئین LC3-II در گروه‌های مورد مطالعه.

Figure 1. Changes in LC3-II protein levels in the study groups.

تحلیل آماری با آزمون ANOVA یکطرفه نشان داد تفاوت معناداری در سطوح پروتئین PLIN-2 بین گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد (F=10/19، p=0/001، ES=0/51). مقایسه‌های زوجی با آزمون بونفرونی مشخص کرد گروه DC نسبت به گروه HC افزایش ٪25/9 در سطح PLIN-2 نشان می‌دهد (P=0.037) که نشانگر تجمع لیپیدها در شرایط دیابتی است. هر دو پروتکل تمرینی موجب کاهش معنادار PLIN-2 شدند: MICT با کاهش ٪40/6 (P<0.0001) و HIIT با کاهش ٪22 (P=0.0226)، اگرچه تفاوت بین دو نوع تمرین از نظر آماری معنادار نبود (P=0.07).



تصویر 4. تغییرات سطوح پروتئین PLIN-2 در گروه‌های مورد مطالعه.

Figure 1. Changes in PLIN-2 protein levels in the study groups.

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که دیابت نوع 2 با افزایش معنادار سطح پروتئین‌های Beclin-1، LC3-II و PLIN-2 در بافت چربی احشایی همراه است که حاکی از فعال‌سازی بیش از حد مسیرهای اتوفاژی و تجمع چربی در این بافت می‌باشد. این تغییرات به‌طور مشخص بیانگر اختلال در هموستاز سلولی و نقش اتوفاژی در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع 2 است. نتایج پژوهش حاضر همچنین نشان داد که هر دو نوع تمرین HIIT و MICT توانستند سطوح این پروتئین‌ها را به‌طور معناداری کاهش دهند، اگرچه تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) در تعدیل سطوح Beclin-1 و LC3-II عملکرد مؤثرتری نسبت به HIIT داشت، در حالی‌که تفاوت بین دو نوع تمرین در کاهش PLIN-2 معنادار نبود.

این نتایج از دیدگاه فیزیولوژیکی با فرضیه موجود مبنی بر نقش اتوفاژی بیش‌ازحد در اختلال عملکرد سلول‌های چربی در دیابت نوع 2 هم راستا است (24). به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی از طریق تعدیل مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با استرس اکسیداتیو، التهاب و متابولیسم لیپیدها، می‌توانند در تنظیم فعالیت اتوفاژی نقش کلیدی ایفا کنند (25).

نتایج این تحقیق با مطالعات قبلی از جمله مطالعه گلپسندی و همکاران (2025) که اثر تمرینات HIIT را بر بافت قلبی رت‌های دیابتی بررسی کرده بودند، همسو بود، بطوریکه کاهش معنادار سطوح Beclin-1 و کاهش بیش‌فعالی مسیرهای mTOR–Beclin-1 گزارش شد (18). این همسویی می‌تواند بر نقش تنظیمی تمرینات تناوبی حتی در شرایط اندام‌های مختلف بدن (قلب و چربی احشایی) دلالت داشته باشد، هرچند که پژوهش حاضر نشان داد MICT در تعدیل این پروتئین‌ها مؤثرتر است.

در مطالعه دیگری گزارش شد که تمرینات HIIT منجر به کاهش التهاب ناشی از اتوفاژی بیش‌ازحد در بافت قلب شد (17). در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد که HIIT می‌تواند میزان پروتئین‌های نشانگر فعالیت اتوفاژی را کاهش دهد، اما به‌نظر می‌رسد که ماهیت تدریجی‌تر MICT منجر به تنظیم پایدارتری در سطوح اتوفاژی شده و بافت چربی احشایی نسبت به این نوع تمرین پاسخ مطلوب‌تری ارائه داده است. همچنین، یافته‌های حاضر با نتایج مطالعه‌ای که به بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط در بافت قلب رت‌های دیابتی پرداخته بود، هم راستا بود (15)؛ در این مطالعه نیز گزارش شد که هشت هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط می‌تواند مسیرهای اتوفاژی را تعدیل کند و این مسئله نشان‌دهنده‌ی ظرفیت بالای مداخلات سبک زندگی در تعدیل عملکرد سلولی در بافت‌های مختلف است.

مکانیسم های احتمالی درگیر در نتایج بدست امده در مطالعه حاضر می‌تواند به واسطه چندین علت باشد؛ براساس یافته‌های مطالعه حاضر، دیابت نوع ۲ منجر به افزایش بیان پروتئین‌های کلیدی اتوفاژی (Beclin-1، LC3-II و PLIN-2) در بافت چربی احشایی گردید، که احتمالاً پاسخی تطبیقی به استرس متابولیک ناشی از هایپرگلیسمی، مقاومت به انسولین و التهاب مزمن است. در این شرایط، فعال‌سازی بیش از حد اتوفاژی ممکن است به جای نقش محافظتی، منجر به تخریب سلولی و تشدید اختلالات متابولیک گردد (26). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر دو نوع تمرین HIIT و MICT با کاهش سطوح این پروتئین‌ها همراه بودند، که می‌تواند نشان‌دهنده نقش تنظیم‌کننده ورزش در بازگرداندن تعادل اتوفاژی باشد.

به نظر می‌رسد مکانیسم‌های متعددی در این تنظیم دخیل باشند: بهبود حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت انسولینی ناشی از ورزش ممکن است از طریق مسیرهای وابسته به انسولین/IRS-1/PI3K، فعال‌سازی بیش از حد اتوفاژی را مهار کند (27). از سوی دیگر، ورزش با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، که هر دو از محرک‌های اصلی اتوفاژی در دیابت هستند، می‌تواند از طریق مسیرهای NF-κB و JNK بر بیان پروتئین‌های اتوفاژی تأثیر بگذارد

(28). همچنین، ورزش احتمالاً با تعدیل مسیرهای انرژی‌سنج سلولی (AMPK/mTOR) که نقش کلیدی در تنظیم اتوفاژی دارند، این فرآیند را کنترل می‌کند (15). تفاوت مشاهده شده در تأثیر MICT و HIIT بر سطوح Beclin-1 و LC3-II ممکن است ناشی از تفاوت در میزان و مدت تأثیر این تمرینات بر مسیرهای سیگنالینگ فوق باشد، به طوری که MICT با ایجاد یک استرس متعادل‌تر و پایدارتر، تأثیر عمیق‌تری بر این مسیرها داشته است (29). در مقابل، کاهش مشابه PLIN-2 در هر دو گروه تمرینی نشان می‌دهد که هر دو نوع ورزش به یک اندازه در بهبود متابولیسم لیپیدی و کاهش لیپوتوکسیسیتی مؤثر بوده‌اند (30). این یافته‌ها به طور کلی نشان می‌دهند که ورزش، صرف نظر از نوع آن، می‌تواند با مکانیسم‌های چندگانه از جمله بهبود حساسیت به انسولین، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، و تنظیم مسیرهای انرژی‌سنج سلولی، تعادل اتوفاژی را در بافت چربی احشایی رت‌های دیابتی بازگرداند.

پژوهش حاضر از معدود مطالعاتی است که تمرینات HIIT و MICT را به‌طور مستقیم در بافت چربی احشایی مقایسه کرده است، در حالی‌که اغلب مطالعات پیشین تمرکز بیشتری بر روی بافت‌های قلبی یا عضلانی داشته‌اند. طراحی آماری دقیق، استفاده از حجم تمرین معادل در گروه‌ها و به‌کارگیری مارکرهای بیوشیمیایی معتبر از نقاط قوت این مطالعه محسوب می‌شود. اگرچه این مطالعه اطلاعات ارزشمندی در مورد تأثیر تمرینات HIIT و MICT بر تنظیم اتوفاژی در بافت چربی احشایی رت‌های دیابتی ارائه می‌دهد، اما دارای محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر نتایج در نظر گرفته شود. نخست آنکه این تحقیق تنها بر روی بافت چربی احشایی متمرکز بود و سایر بافت‌های متابولیک مهم مانند کبد و عضله اسکلتی که نقش کلیدی در هموستاز گلوکز و لیپیدها ایفا می‌کنند، بررسی نشدند. دوم، مدت زمان مداخله ورزشی ممکن است برای مشاهده تأثیرات پایدار بر پارامترهای مولکولی کافی نباشد و انجام مطالعات طولانی‌مدت می‌تواند به درک بهتر پویایی تغییرات بیان پروتئین‌های اتوفاژی کمک کند. سوم، از آنجا که این مطالعه بر مدل حیوانی انجام شده است، تعمیم‌پذیری یافته‌ها به انسان نیازمند تحقیقات بیشتر بر روی نمونه‌های انسانی با در نظر گرفتن تفاوت‌های فیزیولوژیک بین گونه‌ها است. همچنین، عدم ارزیابی سایر نشانگرهای مرتبط با اتوفاژی مانند p62/SQSTM1 و فاکتورهای التهابی مانند TNF-α و IL-6 می‌تواند تصویر جامع‌تری از تعامل بین التهاب و اتوفاژی در این مدل فراهم کند. در نهایت، مکانیسم‌های دقیق مولکولی که از طریق آنها MICT در مقایسه با HIIT تأثیر قوی‌تری بر کاهش Beclin-1 و LC3-II داشته است، نیاز به بررسی‌های بیشتر در سطح رونویسی و ترجمه دارد. این محدودیت‌ها می‌توانند زمینه‌ساز مطالعات آینده برای تکمیل یافته‌های حاضر باشند.

نتیجه‌گیری کلی و پیام مقاله

کاربرد عملی این یافته‌ها می‌تواند در طراحی برنامه‌های تمرینی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گیرد. با توجه به اینکه تمرین MICT در این مطالعه تأثیر تعدیلی بیشتری بر بیان پروتئین‌های اتوفاژی نسبت به HIIT نشان داد، به نظر می‌رسد این نوع تمرین ممکن است به‌عنوان یک گزینه نسبتاً ایمن‌تر و بالقوه مؤثرتر در بهبود وضعیت متابولیکی افراد دیابتی قابل بررسی باشد، به‌ویژه در شرایطی که اجرای تمرینات شدید محدودیت دارد. با این حال، برای تعمیم نتایج به جمعیت انسانی و نتیجه‌گیری قطعی، انجام مطالعات بیشتر در مدل‌های انسانی و با طراحی بالینی ضروری است.

محدودیت‌ها

این پژوهش با وجود یافته‌های ارزشمند، دارای محدودیت‌هایی است. مطالعه تنها بر بافت چربی احشایی متمرکز بود و بافت‌های متابولیک کلیدی مانند کبد و عضله اسکلتی بررسی نشدند. مدت زمان ۸ هفته‌ای مداخله ورزشی ممکن است برای مشاهده تغییرات پایدار مولکولی کافی نباشد. همچنین، انجام پژوهش روی مدل حیوانی، تعمیم نتایج به انسان را نیازمند تحقیقات بیشتر می‌کند. عدم ارزیابی نشانگرهای دیگر اتوفاژی مانند p62/SQSTM1 و فاکتورهای التهابی مانند TNF-α و IL-6، تصویر

جامعی از تعامل اتوفاژی و التهاب ارائه نداد. در نهایت، مکانیسم‌های مولکولی دقیق تفاوت اثربخشی MICT و HIIT بر کاهش پروتئین‌های اتوفاژی نیاز به بررسی‌های عمیق‌تر دارد. این محدودیت‌ها می‌توانند راهنمای مطالعات آینده باشند.

پیشنهاد برای مطالعات آتی

این پژوهش با وجود یافته‌های ارزشمند، دارای محدودیت‌هایی است. مطالعه تنها بر بافت چربی احشایی متمرکز بود و بافت‌های متابولیک کلیدی مانند کبد و عضله اسکلتی بررسی نشدند. مدت زمان ۸ هفته‌ای مداخله ورزشی ممکن است برای مشاهده تغییرات پایدار مولکولی کافی نباشد. همچنین، انجام پژوهش روی مدل حیوانی، تعمیم نتایج به انسان را نیازمند تحقیقات بیشتر می‌کند. عدم ارزیابی نشانگرهای دیگر اتوفاژی مانند p62/SQSTM1 و فاکتورهای التهابی مانند TNF-α و IL-6، تصویر جامعی از تعامل اتوفاژی و التهاب ارائه نداد. در نهایت، مکانیسم‌های مولکولی دقیق تفاوت اثربخشی MICT و HIIT بر کاهش پروتئین‌های اتوفاژی نیاز به بررسی‌های عمیق‌تر دارد. این محدودیت‌ها می‌توانند راهنمای مطالعات آینده باشند.

ملاحظات اخلاقی

رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی

با رعایت اصول اخلاق حرفه‌ای، کلیهٔ دستورالعمل‌های پژوهش‌های مبتنی بر انسان در این مطالعه مطابق با استانداردهای اخلاقی مصوب اجرا شد. تأییدیه اخلاقی این پژوهش تحت کد (IR.UOK.REC.1400.015) از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه کردستان اخذ گردید. رضایت آگاهانه از کلیهٔ مشارکت‌کنندگان دریافت و محرمانه بودن اطلاعات آنان تضمین شد.

منابع مالی

این مطالعه هیچ بودجه‌ای از سازمان‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش تمام بخش‌های مطالعه حاضر مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تضاد منافعی ندارند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه کردستان جهت تایید پژوهش حاضر و تمامی افرادی که در پایان رساندن این مقاله به ما کمک کردند، تشکر و قدردانی می‌نماید.

References

1. Sbraccia P, D'Adamo M, Guglielmi V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2021 Dec;26(8):2429-41. [Link]
2. Al-Kuraishy HM, Jabir MS, Al-Gareeb AI, Klionsky DJ, Albuhadily AK. Dysregulation of pancreatic β-cell autophagy and the risk of type 2 diabetes. Autophagy. 2024;20(11):2361-72. [Link]
3. Perez L. Autophagy regulation in skeletal muscle after moderate intensity continuous training and high intensity interval training. 2020. [Link]
4. Antunes, L. C., Elkfury, J. L., Jornada, M. N., Foletto, K. C., & Bertoluci, M. C. (2016). Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Archives of endocrinology and metabolism*, *60*, 138-142 . [Link]
5. Bedford, T .G., Tipton, C. M., Wilson, N. C., Oppliger, R. A., & Gisolfi, C. V. (1979). Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*, *47*(6), 1278-1283 . [Link]
6. Ferraro, E., Giammarioli, A. M., Chiandotto, S., Spoletini, I., & Rosano, G. (2014). Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy. *Antioxidants & redox signaling*, *21*(1), 154-176 . [Link]
7. Festing, M. F. (2014). Randomized block experimental designs can increase the power and reproducibility of laboratory animal experiments. *ILAR journal*, *55*(3), 472-476 . [Link]

8. Gao, C., Yue, Y., Wu, D., Zhang, J., & Zhu, S. (2025). Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardiorespiratory and exercise capacity in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *20*(2), e0314134 . [Link]
9. Gao, Q. (2019). Oxidative stress and autophagy. *Autophagy: biology and diseases: basic science* ,179-198 . [Link]
10. Golpasandi, H., & Rahimi, M. R. (2024). The Effect of High Intensity Interval Training along with Vitamin D3 Injection on Inflammation Caused by Excessive Autophagy in Heart Tissue of Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology* . [Link] [In Persian]
11. Golpasandi, H., & Rahimi, M. R. (2025). The Effect of Vitamin D3 Injection Combined With High-Intensity Interval Training on Excessive Autophagy in the Heart Tissue of Type 2 Diabetes–Induced Rats: An Analysis of the mTOR–Beclin-1–Fyco-1–Cathepsin D Pathway. *Cardiovascular Therapeutics*, *2025*(1), 8817195 . [Link]
12. Golpasandi, H., Rahimi, M. R., & Ahmadi, S. (2024). Investigating the mutual effects of autophagy and apoptosis in heart tissue of type 2 diabetic rats in interaction with aerobic exercise training and vitamin D3 injection. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, *17*(2), 34-47 . [Link] [In Persian]
13. Golpasandi, H., Rahimi, M. R., Ahmadi, S., Łubkowska, B., & Cięszczyk, P. (2023). Effects of vitamin D3 supplementation and aerobic training on autophagy signaling proteins in a rat model type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Nutrients*, *15*(18), 4024 . [Link]
14. Golpasasndi, S., Abdollahpour, S., & Golpasandi, H. (2022). High-intensity interval training combined with saffron supplementation modulates stress-inflammatory markers in obese women with type 2 diabetes. *Research in Exercise Nutrition*, *1*(1), 55-61. [https://doi.org/10.34785/j019.2022.002]
15. Hashemi Chashmi, S. Z., Souri, H., & Jalali Dehkordi, K. (2021). Effects of 8 weeks of continuous and intermittent aerobic training with resveratrol supplementation on Beclin-1 and LC3I-II genes expression in heart tissue of diabetic male rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, *8*(2), 61-69 . [Link]
16. Kemi, O. J., & Wisløff, U. (2010). Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. *Acta physiologica*, *199*(4), 425-439 . [Link]
17. Kitada, M., & Koya, D. (2021). Autophagy in metabolic disease and ageing. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(11), 647-661 . [Link]
18. Kosacka, J., Koch, K., Gericke, M., Nowicki, M., Heiker, J. T., Klöting, I., Stumvoll, M., Blüher, M., & Klöting, N. (2013). The polygenetically inherited metabolic syndrome of male WOKW rats is associated with enhanced autophagy in adipose tissue. *Diabetology & metabolic syndrome*, *5*, 1-8 . [Link]
19. Kraljevic, J., Marinovic, J., Pravdic, D., Zubin, P., Dujic, Z., Wisloff, U., & Ljubkovic, M. (2013). Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovascular research*, *99*(1), 55-64 . [Link]
20. Lima, J. E., Moreira, N. C., & Sakamoto-Hojo, E. T. (2022). Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *874*, 503437 . [Link]
21. Maturana, F. M., Martus, P., Zipfel, S., & NIE, A. M. (2021). Effectiveness of HIIE versus MICT in improving cardiometabolic risk factors in health and disease: a meta-analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *53*(3), 559-573 . [Link]
22. Pengam, M., Goanvec, C., Moisan, C., Simon, B., Albacète, G., Féray, A., Guernec, A., & Amérand, A. (2023). Moderate intensity continuous versus high intensity interval training: Metabolic responses of slow and fast skeletal muscles in rat. *PLoS One*, *18*(10), e0292225 . [Link]
23. Sadeghi, A., Niknam, M., Momeni-Moghaddam, M. A., Shabani, M., Aria, H., Bastin, A., Teimouri, M., Meshkani, R., & Akbari, H. (2023). Crosstalk between autophagy and insulin

resistance :Evidence from different tissues. *European Journal of Medical Research*, *28*(1), 456 . [Link]
24. Sadeghi, S., Delphan, M., Shams, M., Esmaeili, F., Shanaki-Bavarsad, M., & Shanaki, M. (2023). The high-intensity interval training (HIIT) and curcumin supplementation can positively regulate the autophagy pathway in myocardial cells of STZ-induced diabetic rats. *BMC Research Notes*, *16*(1), 21 . [Link]
25. Saponaro, C., Sabatini, S., Gaggini, M., Carli, F., Rosso, C., Positano, V., Armandi, A., Caviglia, G. P., Faletti, R., & Bugianesi, E. (2022). Adipose tissue dysfunction and visceral fat are associated with hepatic insulin resistance and severity of NASH even in lean individuals. *Liver International*, *42*(11), 2418-2427 . [Link]
26. Sbraccia, P., D'Adamo, M., & Guglielmi, V. (2021). Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 1-13 . [Link]
27. Shen, J., Wang, X., Wang, M., & Zhang, H. (202 .(4Potential molecular mechanism of exercise reversing insulin resistance and improving neurodegenerative diseases. *Frontiers in Physiology*, *15*, 1337442 . [Link]
28. Weston, M., Taylor, K. L., Batterham, A. M., & Hopkins, W. G. (2014). Effects of low-volume high-intensity interval training (HIT) on fitness in adults: a meta-analysis of controlled and non-controlled trials. *Sports Medicine*, *44*, 1005-1017 . [Link]
29. Yamamoto, H., Zhang, S., & Mizushima, N. (2023). Autophagy genes in biology and disease. *Nature Reviews Genetics*, *24*(6), 382-400 . [Link]
30. Yuan, Z., Xiao-Wei, L., Juan, W., Xiu-Juan, L., Nian-Yun, Z., & Lei, S. (2022). HIIT and MICT attenuate high-fat diet-induced hepatic lipid accumulation and ER stress via the PERK-ATF4-CHOP signaling pathway. *Journal of physiology and biochemistry*, *78*(3), 641-652 . [Link]