

Comparison effects of intense interval and continuous aerobic trainings on serum glucagon like peptide-1 receptor and fetuin a and insulin sensitivity in male rats with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver

Hamide Nakhayi¹, Mehdi Mogharnasi², Mohammad Esmaeil Afzalpour², Mohammad Ali Sardar³

1-PhD Student in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.

2-Professor at Department Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.

3-Associate Professor at Department of General Courses, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Background and Aim: Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with insulin resistance in the liver and surrounding tissues, such as skeletal muscles and fat tissue, and regular physical exercise can be effective on human health and disease prevention and even treatment. The aim of the present study was to compare the effect of intense intermittent exercise and continuous aerobic exercise on the serum levels of glucagon-like peptide-1 receptor and fetuin A and insulin sensitivity in male rats with non-alcoholic fatty liver caused by a high-fat diet. **Materials and Methods:** The research method was experimental. 35 male desert rats aged six to eight weeks with a weight between 150 and 180 grams were prepared and randomly divided into four groups (rats seven in each group) including intense intermittent exercise (80-95% of consumption). Moderate endurance exercise (50-60% of dietary intake), control (fatty liver disease) and healthy control (standard diet). were divided Sports training for 8 weeks and 5 sessions a week, for any income. For the results, statistical tests of one-way analysis of variance and Tukey were used at the significance level of $p < 0.05$. **Results:** Intense interval training and aerobic continuous training, decrease the serum level of fetuin A ($p = 0.008$ and $p = 0.03$, respectively); increase the serum glucagon-like peptide-1 receptor ($p = 0.008$ and $p = 0.008$, respectively) $p = 0.003$ and increased insulin sensitivity ($p = 0.007$ and $p = 0.01$ respectively), but there was no significant difference ($p < 0.05$) between the two exercises. **Conclusion:** Intense interval training and continuous aerobic training, regardless of the type and intensity of training, improved inflammation and fatty liver modulating factors and improved insulin sensitivity in fatty liver rats; A model that can be considered for human studies in the future.

Keywords: Glucagon-like peptide-1 receptor, insulin sensitivity, fetuin A, Intense interval training, Continuous Aerobic Trainings.

*Corresponding Author, Address: Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Shokatabad Pardis, Birjand: Email: mogharnasi@birjad.ac.ir



مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و تداومی هوازی بر سطوح سرمی گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ و فتوئین آ و حساسیت به انسولین در موش‌های نر مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ناشی از رژیم پر چرب

حمیده نخعی^۱، مهدی مقرنسی^{۲*}، محمداسماعیل افضل پو^۲، محمدعلی سردار^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه واحدهای عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی به شدت با مقاومت به انسولین در کبد و بافت‌های محیطی، مانند عضلات اسکلتی و بافت چربی همراه است و تمرین بدنی منظم می‌تواند بر تندرستی انسان و پیشگیری و حتی درمان بیماری‌ها موثر باشد. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و تداومی هوازی بر سطوح سرمی گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ و فتوئین آ و حساسیت به انسولین در موش‌های نر مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ناشی از رژیم پر چرب بود. روش تحقیق: روش تحقیق از نوع تجربی بود. تعداد ۳۵ سر رت صحرایی نر با سن شش تا هشت هفته با دامنه وزنی بین ۱۵۰ تا ۱۸۰ گرم تهیه شدند و به روش تصادفی به چهار گروه (هر گروه هفت سر رت) شامل تمرین تناوبی شدید (۸۰-۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی)، تمرین تداومی هوازی (۶۰-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی)، کنترل (بیماری کبد چرب) و کنترل سالم (غذای استاندارد) تقسیم شدند. تمرینات ورزشی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه، به اجرا درآمد. برای استخراج نتایج، از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک راهه و توکی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد. یافته‌ها: تمرین تناوبی شدید و تمرین تداومی هوازی، موجب کاهش میزان سرمی فتوئین آ (به ترتیب با $p = 0.008$ و $p = 0.003$)؛ افزایش سرمی گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (به ترتیب با $p = 0.008$ و $p = 0.003$)؛ و افزایش حساسیت به انسولین (به ترتیب با $p = 0.007$ و $p = 0.01$) شدند؛ اما بین اثر دو تمرین تفاوت معنی‌داری ($p < 0.05$) بر متغیرهای وابسته وجود نداشت. نتیجه‌گیری: تمرینات تناوبی شدید و تداومی هوازی، مستقل از نوع و شدت تمرین، موجب بهبود عوامل تعدیل‌کننده التهاب و کبد چرب و بهبود حساسیت به انسولین در موش‌های کبد چرب شدند؛ مدلی که می‌تواند در آینده، برای مطالعات انسانی مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱، حساسیت به انسولین، فتوئین آ، تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی هوازی.

*نویسنده مسئول، آدرس: بیرجند، پردیس شوکت آباد، دانشگاه بیرجند، دانشکده علوم ورزشی؛ ایمیل: moghamasi@birjad.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۵۳۴۱۲۶۹۶



مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ (NAFLD) اصطلاحی است که برای طیف وسیعی از اختلالات کبدی استفاده می شود و از نظر بافت شناسی NAFLD می توان به کبد چرب غیر الکلی^۲ (NAFL) و استئوهپاتیت غیر الکلی^۳ (NASH) دسته بندی کرد (کالدرون^۴ و دیگران، ۲۰۰۵). NAFL به عنوان وجود بیشتر از ۵٪ استئاتوز کبدی^۵ (HS) بدون شواهدی از آسیب به هپاتوسیت ها تعریف می شود (جانسون و دیگران، ۲۰۱۹). در NAFLD، علاوه بر تجمع چربی، التهاب، تورم و به میزان کمتر، فیبروز کبدی پدید می آید و در موارد پیشرفته، تغییرات به سمت سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار^۶ (نوعی سرطان کبد) پیش می رود (الیویرا^۷ و دیگران، ۲۰۱۶). همچنین گزارش شده است که NAFLD به شدت با مقاومت به انسولین در کبد و در بافت های محیطی مانند عضلات اسکلتی و بافت چربی مرتبط است (کارنبلات^۸ و دیگران، ۲۰۰۸). آزمون های معمول در دسترس برای بررسی عملکرد کبد شامل پایش نشانگران آنزیمی آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالن فسفاتاز (ALP) و غیر آنزیمی (بیلی روبین سرم، آزمون های نرمال شده بین المللی و آلبومین سرم) است (لوموناکو^۹ و دیگران، ۲۰۰۸).

پپتید شبه گلوکاگن-۱ (GLP-1)، یک هورمون اینترکریبی مترشحه از سلول های L روده است که سنتز و رهایی آن در پاسخ به گلوکز و دیگر مواد تغذیه ای افزایش می یابد و به واسطه اتصال به گیرنده خود در سلول های بتا، به افزایش ترشح انسولین منجر می شود. کاهش ترشح GLP-1 و کاهش بیان گیرنده های آن در سلول های پانکراس، به کاهش عملکرد سلول های بتا و کاهش ترشح انسولین منجر می شود (استراس و اسچوبرسبرگر^{۱۰}، ۲۰۱۱). اعتقاد بر آن است که هم سطح سرمی GLP-1 و هم بیان گیرنده های آن در سلول های پانکراس بیماران دیابتی نوع ۲، نسبت به افراد سالم کمتر است. اخیراً با تلاش برای توسعه استراتژی های هدفمند به سمت بهبود چاقی و بیماری های مرتبط با آن، توجه زیادی به سمت GLP-1 مشتق شده از سلول های L موکوسی روده جلب شده است. به علاوه، GLP-1 به دو طریق مستقیم و غیر مستقیم بر افزایش میزان انسولین و کاهش قندخون مؤثر است (هالورث^{۱۱} و دیگران، ۲۰۱۱).

¹ Non -alcoholic fatty liver disease

² Non -alcoholic fatty liver

³ Non -alcoholic steatohepatitis

⁴ Calderon

⁵ Steatohepatitis

⁶ Jennison

⁷ Hepatocellular carcinoma

⁸ Oliveira

⁹ Korenblat

¹ Aspartate aminotransferase 0

¹ Alanine aminotransferase 1

¹ Alkaline phosphatase 2

¹ Lomonaco 3

¹ Glucagon-like Peptide 1 4

¹ Strasser & Schobersberger 5

¹ Hallsworth 6



فتوئین^{۱۲} نیز یک سایتوکاین سنتز شده در کبد است که با پیشرفت بیماری های دیابت نوع دو و NAFLD رابطه دارد. به نظر می رسد پایه و اساس این رابطه، افزایش اسیدهای چرب آزاد استریفه نشده می باشد که سایتوکاین های پیش التهابی و ضد التهابی را القاء می کند و به نوبه خود، موجب مقاومت به انسولین و سختی متابولیک می شود (ایکس و شارما^{۱۳}؛ ۲۰۱۰). مطالعات آزمایشگاهی پیشین نشان داده اند که افزایش جذب فتوئین آ، فعالیت پروتئین کیناز B (Akt) را در کبد بازداری می کند و ممکن است از این طریق، بر افزایش قند خون و افزایش مقاومت انسولین، موثر باشد (مالین^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۰). همچنین قابل ذکر است که فتوئین آ به عنوان یک هیپاتوکاین جدید که عمدتاً از کبد تولید می شود، در توسعه و پیشگیری از بیماری های متابولیکی، مانند بیماری کبد چرب، نقش دارد (احسانی فر و دیگران، ۲۰۱۸).

شواهد معتبری از تأثیر فعالیت ورزشی در درمان NAFLD موجود است. افراد مبتلا به NAFLD، آمادگی قلبی تنفسی، قدرت عضله و فعالیت جسمانی کمتر از حد مطلوب دارند و به منظور بهبودی، باید به فعالیت ورزشی تشویق شوند. تمرینات هوازی سبب بهبود مقاومت به انسولین از طریق کاهش چربی داخل سلولی و بهبود عملکرد کبد می گردد؛ ضمن آن که بر ظرفیت قلبی-عروقی و در بهبود میزان گلوکز و کاهش وزن در افراد مبتلا به دیابت و اضافه وزن تأثیر دارد (هاشیدا^{۱۵} و دیگران، ۲۰۱۷). تمرینات ورزشی متنوع و متفاوت هستند و محققین به دنبال مقایسه اثر تمرینات مختلف ورزشی، به منظور بیشترین بهره برداری از آن ها، برای کنترل عوامل بیماری زا و بهبود سندرم متابولیک هستند.

تمرینات ورزشی از طریق افزایش انتقال دهنده های گلوکز به درون سلول های عضلانی و سوبستراهای گیرنده انسولین، موجب افزایش پاسخ دهی بدن به انسولین شده؛ و حساسیت به انسولین را افزایش می دهند (رمضانی راد و دیگران، ۲۰۱۷). در همین راستا، لی^{۱۶} و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کرده اند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی، موجب کاهش سطح فتوئین-آ و بهبود متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به قندخون می شود. این نتایج دال بر آن است که تمرین هوازی احتمالاً موجب بهبود تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین و همچنین کاهش فتوئین-آ می شود؛ اما شدت و مدت تمرین اثرگذار و مفید، نیاز به واکاوی دقیق دارد. در مطالعه کلهر و دیگران (۲۰۱۸)، شاخص GLP-1 بعد از شش هفته در گروه های تمرین نسبت به گروه کنترل، به طور معنی دار افزایش یافت؛ اما تفاوت معنی داری بین دو گروه تمرین که شامل تمرین مقاومتی و تمرین تناوبی شدید بود، دیده نشد. همچنین نجاتی برونلو و دیگران (۲۰۱۹) نشان داده اند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی، موجب افزایش GLP-1 و کاهش معنی دار مقاومت به انسولین در گروه های تمرین نسبت به گروه کنترل در زنان مبتلا به دیابت نوع دو می شود. قربانیان و دیگران (۲۰۲۰)، با اعمال هشت هفته تمرین تناوبی شدید در زنان، افزایش GLP-1 و لیپوپروتئین پرچگال؛ و کاهش لیپوپروتئین با چگالی کم، تری گلیسرید، کلسترول تام، شاخص مقاومت به انسولین و درصد چربی را مشاهده کردند. از مجموع گزارش های موجود چنین استنباط می شود که هر چند تمرینات ورزشی منظم سطوح GLP-1 را افزایش می دهند؛ اما اثر شدت و مدت تمرین بر سطوح GLP-1-R مبهم و ناشناخته است. زندی و عابدی (۲۰۲۲) نشان داده اند که هشت هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی دار فتوئین آ در رت های صحرایی می شود. ترابی و میرزایی (۲۰۲۲) نیز در مطالعه خود نشان داده اند که تمرینات هوازی، سطوح

¹ Fetuin-A 7

¹ NEFA 8

¹ Ix & Sharma 9

² Protein kinase B 0

² Malin 1

² Hashida 2

² Lee 3



پلاسمایی فتوئین آ را در بزرگسالان مرد کاهش می دهد. اخیرا در مطالعه ای، سارجنت^۲ و دیگران (۲۰۱۸) نشان داده اند که ۶۰ دقیقه ورزش هوازی (دوچرخه - نوارگردان)، تأثیر معنی داری بر سطح سیستمیک فتوئین-آ در بزرگسالان چاق و سالم ندارد. طبق گزارش حبیبی ملکی و دیگران (۲۰۲۰)، پس از ۱۲ هفته تمرین تداومی و تمرین تناوبی؛ شاخص فتوئین آ در گروه های تمرین تغییر معنی داری پیدا نکرد؛ اما شاخص مقاومت به انسولین به طور معنی داری در رت های نر کاهش یافت.

پاسخ GLP-1 سرمی و برخی از نشانگرهای ژنتیکی یا هورمونی مؤثر در ترشح انسولین به محرک های بیرونی مثل تمرینات مختلف ورزشی، گزارش شده است (زندى و عابدی، ۲۰۲۲)؛ ولی تغییرات گیرنده های آن در بیماران کبدچرب، خیلی کم مورد بررسی قرار گرفته است. تاکنون تأثیر ورزش بر عملکرد/ یا ترشح GLP-1 در بیماران دیابت نوع دو بررسی شده است؛ ولی عملکرد آن بر بیماری NAFLD و فیبروز کبدی، بسیار محدود است (زلیبرساجی^۵ و دیگران، ۲۰۰۸). به طور کلی، درمان قطعی برای بیماری NAFLD پیشنهاد نشده است و درمان ها به طور عمده بر از بین بردن عوامل خطرزا مانند سندروم متابولیک، مقاومت به انسولین، چاقی و عدم تحرک؛ متمرکز شده اند. نقش کبد به عنوان یک اندام متابولیکی در متابولیسم انرژی در شرایط فیزیولوژیک (ورزش، مصرف غذا، ناشتایی) و پاتولوژیک (سندروم متابولیک، دیابت، چاقی) به چالش کشیده شده است. کبد در زمان ورزش، موجب افزایش تولید گلوکز و جریان آن به گردش خون می شود و از طریق مسیره های شیمیایی متابولیسم اسیدهای آمینه و چربی ها، جریان خون را به سمت عضلات افزایش می دهد (ویجرت^۶ و دیگران، ۲۰۱۹).

تمرین تناوبی شدید شامل تناوب های فعال ورزشی با شدت بالا (از چند ثانیه تا چهار دقیقه) به همراه وهله های استراحتی فعال با شدت پایین می باشد و یک روش بسیار کارآمد برای تنظیم زمان تمرین ورزشی می باشد که بسیاری از سازگاری های متابولیکی در اثر تمرین استقامتی را تحریک می نماید (قربانیان و دیگران، ۲۰۲۰). از سوی دیگر، تمرین تداومی به عنوان یکی از رایج ترین شیوه های تمرینی در زمان های طولانی است که معمولاً با شدت ۵۰ تا ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب و بدون استراحت انجام می شود (المرو^۷ و دیگران، ۲۰۱۶). این الگوی فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط خود می تواند روند ذخیره انرژی را به شکل لیپوژنز کبدی تغییر دهد (بیدال و لاورین^۸، ۲۰۱۶). در مورد اثربخشی تمرینات ورزشی منظم در کاهش چربی کبد و بهبود بیماری کبد چرب اتفاق نظر لازم وجود دارد؛ اما تحقیقات بالینی در مورد شناسایی شدت، مدت، نوع (هوازی، مقاومتی، ترکیبی و غیره)، و شیوه اجرا (تناوبی یا تداومی) تمرینات ورزشی مناسب برای کمک به افراد با NAFLD؛ ادامه دارد. در مطالعه چو^۹ و دیگران (۲۰۱۵) گزارش شده که در هر دو گروه تمرین (تمرین با شدت متوسط و تمرین با شدت بالا) بیماری کبد چرب بهبود می یابد، ولی تمرین با شدت بالا نسبت به تمرین با شدت متوسط، مؤثرتر است. در مقابل، در آزمودنی های بزرگسال چاق غیرفعال، تمرینات ورزشی مبتنی بر حجم نسبت به شدت (۴۵ تا ۶۰ دقیقه با شدت ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، به مدت چهار روز در هفته) و یا تمرینات مبتنی بر شدت نسبت به حجم (۳۰ تا ۴۵ دقیقه ورزش هوازی، با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، سه روز در هفته)؛ موجب کاهش قابل توجهی در چربی داخل کبدی می شوند.

بر اساس مطالعات صورت گرفته، بعضی مطالعات حجم تمرین را متغیری کلیدی در بهبود چربی کبد و شاخص های خطر زای آن می دانند، در حالی که برخی دیگر شدت تمرین را عاملی مهم تر در کمک به بیماران و افراد با اختلالات کبدی معرفی نموده اند

² .Sargent	4
² Zelber-Sagi	5
² Weigert	6
² Elmer	7
² Baidal & Lavine	8
² . Cho	9



(کيستلر³ و ديگران، ۲۰۱۱). در يافته هاي موجود هم ناهمسويي ها و نظرات متفاوتي ديده مي شود كه در سطرهاي قبلي اشاره شد. از اين رو، مطالعات بيشتري لازم است تا اثر تمرين تناوبي (شدت بالا) و تداومي هوازي (شدت متوسط) مورد مقايسه قرار گرفت و به رفع شبهات كمك شود. لذا هدف از اين پژوهش مقايسه اثر تمرينات تناوبي شديد و تداومي هوازي بر سطوح سرمي گيرنده پپتيد شبه گلوكاگون-۱ و فتوئين آ و حساسيت به انسولين در موش هاي نر مبتلا به NAFLD ناشي از رژيم پر چرب بود.

روش تحقيق

روش تحقيق از نوع تجربی است. جامعه آماری این پژوهش رت‌های نر صحرایی نژاد ویستار با سن شش تا هشت هفته با میانگین وزن ۱۵۰ تا ۱۸۰ گرم بودند که از بین آن‌ها، ۳۵ سر رت خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انتقال داده شدند و با شرایط نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی شش صبح و شروع خاموشی شش عصر)، دما (۲۲±۳ سانتی‌گراد)، و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. سپس به روش تصادفی به چهار گروه (هر گروه هفت سر رت) شامل تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی متوسط، کنترل (بیماری کبد چرب) و کنترل سالم (غذای استاندارد)؛ تقسیم شدند. سه گروه اول (تمرین تناوبی شدید، تمرین هوازی و کنترل) مبتلا به NAFLD بودند. رت‌های دو گروه تمرین (تمرین تناوبی شدید و تمرین هوازی) به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه به تمرینات ورزشی پرداختند و تا انتهای پژوهش با رژیم پرچرب، برای بررسی اثر مستقل تمرین ورزشی، تغذیه شدند. گروه کنترل (رژیم پر چرب) تا انتهای پژوهش با مصرف رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند و در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند. گروه کنترل سالم نیز به مانند گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند، اما غذای استاندارد دریافت نمودند. تمامی رت‌ها دسترسی آزاد به آب و غذا (غذای استاندارد مخصوص جوندگان تهیه شده از شرکت جوانه خراسان و غذای پر چرب تهیه شده با درصد چربی بالا برای گروه‌های تغذیه شده با غذای پر چرب) داشتند. رت‌ها از ابتدای مداخله در اول هر هفته (شنبه‌ها)، وزن شدند و میزان غذای مصرف شده آن‌ها ثبت گردید.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به همراه ناشتایی شبانه، رت‌ها وزن شدند و با ترکیبی از داروی زایلازین (هشت میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با تزریق درون صفاقی، بیهوش شدند. سپس با شکافتن قفسه سینه حیوان، نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان، جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون پس از لخته شدن از طریق دستگاه سانتریفیوژ، با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه جهت جداسازی نمونه سرمی، قرار گرفتند و به فریزر با دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. پروتکل القای کبدچرب از طریق رژیم پرچرب به مدت ۱۲ هفته برای تمامی رت‌ها، به غیر از گروه غذای استاندارد، بعد از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، شروع شد. بعد از ۱۲ هفته، هفت سر رت به عنوان گروه تأییدیه کبد چرب، بیهوش و نمونه خون از قلب برای انجام آزمایشات مربوطه جمع‌آوری شد و بافت کبد برای بررسی آزمایشات هیستوپاتولوژی تأیید کبدچرب، استخراج گردید.

نحوه اجرای پروتکل های تمرین: پروتکل های تمرین با توجه به پژوهش نوینز و دیگران^۱ (۲۰۱۵) اجرا شدند. برای آشناسازی اجرای تمرین تناوبی و تداومی، گروه‌های تمرینی در هفته اول، به مدت پنج روز ۱۰ تا ۳۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه، تمرین داشتند. پس از یک هفته آشناسازی رت‌ها با تمرین، حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها (بر اساس سرعت دویدن روی نوارگردان) اندازه‌گیری شد و با توجه به پروتکل ورزشی و درصدی از حداکثر اکسیژن مصرفی، رت‌ها به اجرای تمرین پرداختند. پروتکل تمرین تناوبی شامل هشت دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود که در شیب صفر درجه، با چهار تناوب چهار

³ Kistler 0

³ Nunes et al 1



دقیقه ای، با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی؛ و چهار تناوب چهار دقیقه ای استراحت با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، به اجرا درآمد (جدول ۱). پروتکل تمرین تداومی به مدت به مدت ۵۰ دقیقه در هر جلسه به صورت دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بر روی دستگاه نوارگردان، با شیب صفر درجه اجرا گردید (جدول ۲). تحقیقات انجام شده نشان داده که بین سرعت دویدن موش‌ها بر روی نوارگردان و حداکثر اکسیژن مصرفی ارتباط مستقیمی وجود دارد (لی و دیگران، ۲۰۱۵). لذا بعد از مرحله گرم کردن، آزمون برآورد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) دویدن موش‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به صورت دویدن بر روی نوارگردان انجام شد، به گونه ای که هر سه دقیقه، سرعت به میزان پنج متر بر دقیقه افزایش داشت؛ و این افزایش سرعت تا زمانی که حیوانات دیگر قادر به دویدن نبودند ادامه یافت (لی و دیگران، ۲۰۱۵). ملاک رسیدن به خستگی، این بود که موش‌ها بر روی شوکر برقی در انتهای نوار گردان، ۱۰ تا ۱۵ ثانیه بدون حرکت باقی بمانند. طبق تحقیقات انجام شده در موش‌هایی که توان هوازی را انجام دادند VO2max قبل ۰/۰۶ تا ۰/۱۵ متر بر ثانیه از سرعت نهایی بدست آمد، در نتیجه از سرعت نهایی دویدن موش‌ها به میزان میانگین این میزان یعنی ۰/۰۷۵ متر بر ثانیه کسر شد و شدت‌ها با توجه به این سرعت محاسبه گردید (لی و دیگران، ۲۰۱۵). تحقیقات انجام شده نشان داده که بین سرعت دویدن موش‌ها بر روی نوارگردان و VO2max ارتباط مستقیمی وجود دارد (لی و دیگران، ۲۰۱۵). در ابتدای هفته‌های اول، پنجم و هشتم آزمون سنجش VO2max انجام گرفت و سرعت تمرینی جدید برای هفته‌های بعدی تغییر کرد.

جدول ۱. برنامه تمرین تناوبی شدید

مرحله تمرین تناوبی شدید	گرم کردن	بدنه تمرین	بدنه تمرین	سرد کردن
مولفه های تمرین	گرم کردن	تناوب پر شدت	تناوب کم شدت	سرد کردن
زمان	۸ دقیقه	۴*۴ دقیقه	۴*۴ دقیقه	۵ دقیقه
شدت	VO2max ۴۰-۵۰٪	VO2max ۸۰-۹۵٪	VO2max ۵۰-۶۰٪	VO2max ۴۰-۵۰٪

جدول ۲. برنامه تمرین تداومی هوازی

مرحله تمرین تداومی هوازی	گرم کردن	بدنه تمرین	سرد کردن
زمان	۸ دقیقه	۵۰ دقیقه	۵ دقیقه
شدت	VO2max ۴۰-۵۰٪	VO2max ۶۵-۶۰٪	VO2max ۵۰-۴۰٪

روش های آزمایشگاهی: ابزارهای اندازه گیری شامل ترازوی دیجیتال آزمایشگاهی جهت وزن نمودن آزمودنی‌ها با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم، نوارگردان مخصوص فعالیت بدنی حیوانات آزمایشگاهی (موش صحرایی) ساخت ایران، وسایل خون گیری و بافت برداری، تایمر (جهت تنظیم تاریکی و روشنایی محیط آزمایشگاه)، دماسنج (جهت تنظیم دمای محیط آزمایشگاه)، لوله آزمایشگاهی، ارلن، استن، الکال، دستکش جراحی (لانتکس)، سرنگ دو و نیم و پنج سی سی، سینی تشریح، پنبه و غیره و غذای استاندارد و پرچرب مخصوص موش‌ها بود. غلظت سرمی GLP-1R با استفاده از کیت شرکت زلبایو کشور آلمان^۳ مخصوص نمونه-استاندارد

³ Lee

2

³ ZellBio Germany

3



های حیوانی (رت) به روش الایزای ساندویچی اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ ۰/۰۲۱ نانو گرم بر میلی لیتر، ضریب تغییرات داخلی آن کمتر از ۱۰ درصد، و ضریب تغییرات خارجی آن، کمتر از ۱۲ درصد بود. حساسیت کیت فتوئین-۱ ۰/۹ نانو گرم بر میلی لیتر، ضریب تغییرات داخلی آن کمتر از ۱۰ درصد، و ضریب تغییرات خارجی آن، کمتر از ۱۲ درصد بود. شاخص حساسیت انسولین با شاخص کوئیکی^۴ و قراردادن غلظت‌های سرمی گلوکز و انسولین ناشتا و فرمول زیر محاسبه شد.

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{fasting insulin, } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{fasting glucose, mg/dl})]$$

پروتکل‌های استاندارد و اصول اخلاق پژوهش در مورد حیوانات اعمال و کنترل شد و در کمیته پژوهشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه بیرجند مورد بررسی و تصویب قرار گرفت.

روش‌های آماری: توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک^۵ و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون^۶ مورد بررسی قرار گرفت و پس از تایید توزیع طبیعی داده‌ها و برقراری فرض همگنی واریانس‌ها؛ برای مقایسه متغیرهای وابسته در چهار گروه پژوهش، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک راهه (آنووا) استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، برای مشخص شدن محل تفاوت‌ها، آزمون تعقیبی توکی^۳ مورد بهره‌برداری قرار گرفت. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ انجام شد و سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ منظور گردید.

یافته‌ها

توصیف آماری شاخص‌های GLP-1R، فتوئین آ و حساسیت به انسولین رت‌ها در جدول ۳ ارائه شده است. طبق آزمون آماری تحلیل واریانس یک راهه (آنووا)، بین GLP-1R، فتوئین آ و حساسیت به انسولین چهار گروه رت‌های مورد مطالعه در پژوهش حاضر، تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. لذا جهت تعیین محل تفاوت‌ها، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در شکل‌های یک تا سه گزارش شده است.

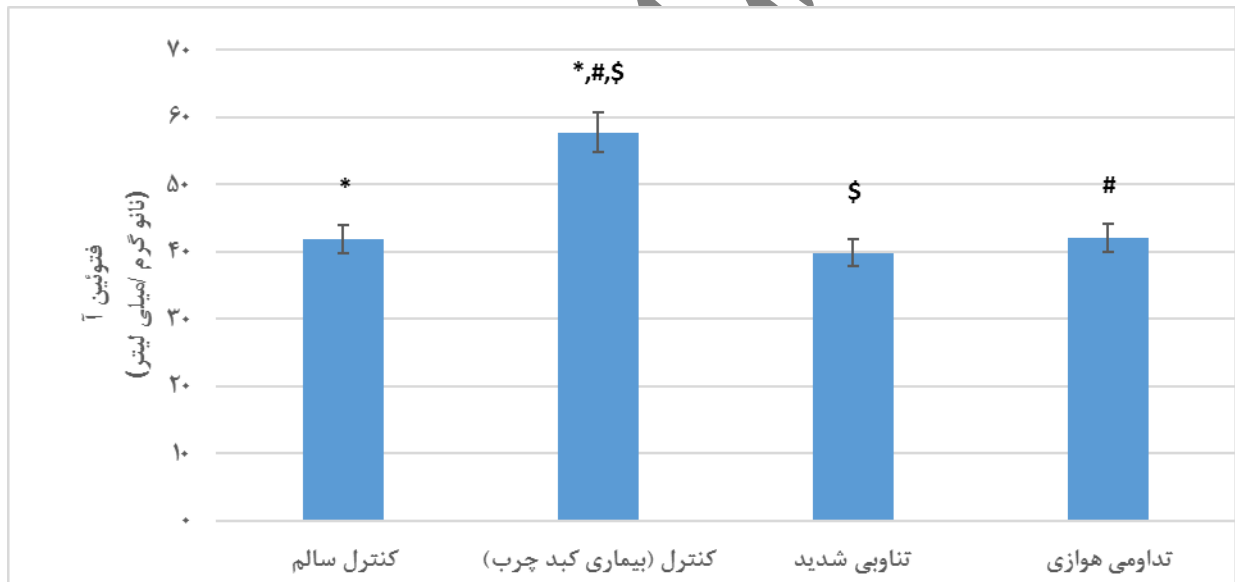
جدول ۳. توصیف (میانگین \pm انحراف استاندارد) متغیرهای وابسته تحقیق در گروه‌های مختلف

گروه	GLP-1R	فتوئین آ	حساسیت به انسولین
کنترل سالم	۱/۳۴ \pm ۰/۳۳	۴۱/۷۸ \pm ۱۲/۸۷	۳/۳۸ \pm ۰/۶۵
کنترل	۰/۸۳ \pm ۰/۱۶	۵۷/۷۶ \pm ۱۴/۴۴	۰/۶۴ \pm ۰/۴۹
تمرین تناوبی شدید	۱/۲۴ \pm ۰/۲۵	۳۹/۸۵ \pm ۱۲/۱۲	۴/۰۳ \pm ۲/۵۹
تمرین هوازی مداوم	۱/۱۸ \pm ۰/۲۸	۴۲/۰۰۲ \pm ۹/۱۰	۳/۸۲ \pm ۲/۳۵

³ quicki 4
³ Shapiro vilk 5
³ Levene Test 6



شکل ۱. مقایسه تغییرات GLP-1R. حروف یکسان نشان دهنده تغییرات معنی دار بین گروه‌ها در سطح $p < 0.05$ می‌باشد.



شکل ۲. مقایسه تغییرات فتوئین آ، حروف یکسان نشان دهنده تغییرات معنی دار بین گروه‌ها در سطح $p < 0.05$ می‌باشد.

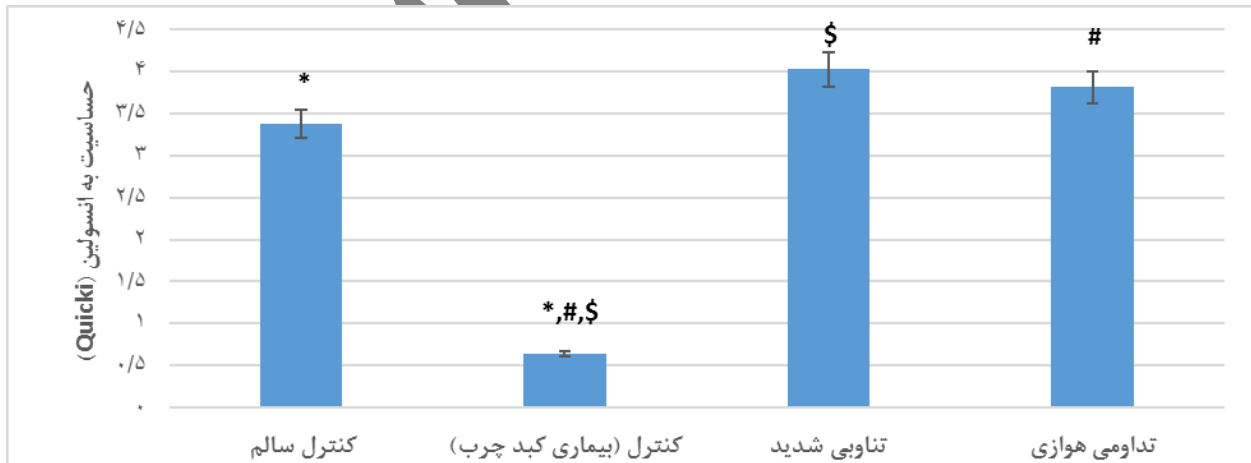


مطالعات کاربردی

علوم زیستی در ورزش



نسخه پیش از انتشار



شکل ۳. مقایسه تغییرات حساسیت به انسولین، حروف یکسان نشان دهنده تغییرات معنی دار بین گروه‌ها در سطح $p < 0.05$ می‌باشد.



بر اساس یافته های پژوهش (شکل یک)، میزان سرمی GLP-1R در گروه تمرین تناوبی شدید و گروه تمرین تناوبی متوسط به طور معنی دار از گروه کنترل کبد چرب ($p=0/008$ و $p=0/03$)، بالاتر بود؛ اما بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و تناوبی متوسط تفاوت معنی داری ($p=0/95$)، مشاهده نشد.

میزان سرمی فتوئین آ در گروه تمرین تناوبی شدید و گروه تمرین تناوبی متوسط به طور معنی دار از گروه کنترل کبد چرب ($p=0/01$ و $p=0/03$) پایین تر بود؛ اما بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و تناوبی متوسط تفاوت معنی داری ($p=0/97$)، مشاهده نشد پژوهش (شکل دو).

میزان سرمی حساسیت به انسولین در گروه تمرین تناوبی شدید و گروه تمرین تناوبی متوسط به طور معنی دار از گروه کنترل کبد چرب ($p=0/007$ و $p=0/01$) بالاتر بود؛ اما بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و تناوبی متوسط تفاوت معنی داری ($p=0/99$)، مشاهده نشد پژوهش (شکل سه).

بحث

طبق یافته های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به افزایش معنی دار سطوح سرمی فتوئین آ در رت ها شد، اما هم تمرین هوازی تناوبی و هم تمرین تناوبی شدید، منجر به کاهش معنی دار سطوح سرمی فتوئین آ تا رسیدن نسبی به میزان این شاخص در یک رت سالم شدند. در این زمینه، تفاوت معنی داری بین اثر دو نوع تمرین هوازی تناوبی و تناوبی شدید مشاهده نگردید. همسو با یافته های مطالعه حاضر گزارش هایی بدست آمد. زندگی و عابدی (۲۰۲۲) در یک مطالعه فرا تحلیل با بررسی نتایج ۳۶ پژوهش بر روی ۱۶۰۲ بیمار کبد چرب (بزرگسالان)، گزارش کرده اند که تمرین هوازی با شدت ۴۰ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره، منجر به کاهش معنی دار فتوئین آ می گردد. ترابی و میرزایی (۲۰۲۲) اذعان نموده اند که تمرینات هوازی با ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره در مردان بزرگسال مبتلا به دیابت، سطوح پلاسمایی فتوئین آ را کاهش می دهد. همچنین لی و دیگران (۲۰۱۷) بیان داشته اند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی در ۲۶ مرد بزرگسال، موجب کاهش سطح فتوئین آ و بهبود متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به قندخون می شود و تغییرات حساسیت به انسولین را به عنوان تابعی از تغییرات در فتوئین پلاسمای، قابل پیش بینی دانسته اند. جانگ و دیگران (۲۰۱۹) نیز نشان داده اند که تمرین هوازی با شدت متوسط، سبب کاهش معنی دار سطوح پلاسمایی فتوئین آ در بیماران دیابتی می شود. از طرف دیگر، حمیدی و دیگران (۲۰۱۹) گزارش کرده اند که ۱۲ هفته تمرین تناوبی (با شدت متوسط و شدید) و تمرین تناوبی شدید، بر شاخص فتوئین آ در یافت چربی احشایی رتهای صحرائی چاق تغییر معنی داری ایجاد نمی کند؛ به نظر میرسد فتوئین آ در بافتهای مختلف و سرم پلاسماهای مختلفی به تمرین ورزشی می دهد. با وجود این، از جمله دلایل متفاوت بودن نتایج پژوهش حاضر را میتوان به تعداد آزمودنی و یا نوع پاتولوژی نسبت داد، اما مقاومت به انسولین را به طور معنی دار کاهش می دهد. سطوح سرمی فتوئین آ در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک افزایش می یابد که علت آن را افزایش ذخایر چربی کبدی در این بیماران دانسته اند.

به نظر می رسد تمرین منظم ورزشی، از طریق کاهش محتوای چربی کبدی و متعاقب آن، کاهش مسمومیت قندی - چربی در کبد؛ موجب تضعیف محرک فتوئین آ برای افزایش اولیه شده و به این ترتیب، این متغیر کاهش می یابد. همچنین رامیرز و دیگران (۲۰۱۹) طی مطالعه ای مروری و فراتحلیلی، نشان داده اند که به طور کلی، فعالیت ورزشی منظم با کاهش در فتوئین آ در

³ Jung 7

³ Ramirez 8



بیماران مبتلا به دیابت نوع دو همراه است و فعالیت ورزشی هوازی با شدت های متوسط و بالا، صرف نظر از شدت آن، می تواند موجب بهبود این شاخص، در افراد چاق و مبتلا به سندرم متابولیک شود. نشان داده شده است که تمرین ورزشی حتی بدون تغییر در وزن بدن، منجر به کاهش معنی دار فتوئین آ می شود؛ تغییر مهمی که با بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین همراه است (زندى و عابدى، ۲۰۲۲). فتوئین آ همچنین یک لیگاند درون زا برای گیرنده عامل شبه گذرگاهی-۴ (TLR4) بر روی سلول های چربی است که اتصال آن به اسیدهای چرب آزاد، سبب تولید عوامل التهابی توسط بافت چربی شده و از این طریق، مقاومت به انسولین و التهاب را در پی دارد (هنریچ دورف و الفسکی، ۲۰۱۳). به علاوه، اظهار شده که فعالیت ورزشی با کاهش فتوئین آ، می تواند موجب کاهش مسیر TLR4 شود و احتمالاً از این طریق، مقاومت به انسولین را کاهش می دهد (لی و دیگران، ۲۰۱۷). با این حال، در مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری بین اثر دو نوع تمرین تناوبی شدید و هوازی تداومی بر سطوح سرمی فتوئین آ رت های مبتلا به NAFLD مشاهده نشد.

بر اساس یافته های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به کاهش معنی دار حساسیت به انسولین در رت ها شد، اما هم تمرین هوازی تداومی و هم تمرین تناوبی شدید، منجر به افزایش معنی دار حساسیت به انسولین تا تقریباً رسیدن به سطح یک رت سالم شد. در این زمینه، تفاوت معنی داری بین دو نوع تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید مشاهده نگردید. با این حال، نتایج تحقیقاتی نیز همسو با یافته های حاضر، برتری تأثیر تمرین شدید در مقایسه با تمرین با شدت متوسط را در بهبود شاخص های گلیسمیک مشاهده نکرده اند (کاظمی نسب و دیگران، ۲۰۲۲). ناهمسو با یافته های حاضر، ترابی و میرزایی (۲۰۲۲) نشان داده اند که تمرین تناوبی شدید در مقایسه با تمرین تداومی، اثر بیشتری بر بهبود شاخص های انسولین ناشتا دارد که دلیل احتمالی آن را میتواند مداخله بیشتر تمرین به مدت ۱۲ هفته بیان نمود. فعالیت ورزشی شدید نسبت به تمرین با شدت متوسط، با افزایش بیشتر در سرعت سوخت و ساز انرژی همراه است و می تواند مسیرهای پیام رسانی تحریک شده به وسیله فعالیت ورزشی در سلول های فعال را با قدرت بیشتری تحریک کند. شناخته شده ترین مسیر پیام رسانی که در اثر تمرین تناوبی شدید فعال می شود، مسیر AMPK و مسیرهای پایین دست آن است که در تمرین طولانی مدت، با افزایش نسخه برداری و بیان پروتئین های درگیر در مسیرهای سوخت و سازی سلول، به سازگاری منجر می شود (ترابی و میرزایی، ۲۰۲۲). یافته های پیشین حاکی از این هستند که فعالیت شدید ورزشی می تواند فسفوریلاسیون زیرواحد بتا گیرنده انسولین به تیروزین و فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین-۱ به تیروزین تحریک شده توسط انسولین را افزایش دهد (یانگ و دیگران، ۲۰۱۱). به علاوه، فعالیت بدنی شدید باعث افزایش فسفوریلاسیون و مهار استیل کو آ توسط پروتئین کیناز فعال شده با AMP در بافت عضلانی، بافت چربی و کبد می شود (رامیرز و دیگران، ۲۰۱۹). تأثیر مطلوب تمرینات تناوبی شدید حتی در مقایسه با تمرینات تداومی هوازی، پیش از این گزارش شده است، به طوری که نشان داده شده کنترل گلیسمیک در تمرینات تناوبی بهتر صورت می گیرد (کار، ۲۰۱۸). همچنین، تمرینات ورزشی با شدت بالا ممکن است منجر به کنترل گلیکوزمی، بهبود استرس شبکه اندوپلاسمی و GLP-1 در افراد با سندرم متابولیک شود (استفان و هارینگ، ۲۰۱۳). از آنجا که فعالیت های تناوبی شدید تغییرات سریع و ناگهانی در این نسبت ایجاد می کنند، عامل مهمی در فعال سازی پروتئین AMPK بشمار می رود. فعال شدن این پروتئین خود به افزایش انتقال پروتئین های

³ Heinrichsdorff & Olefsky 9

⁴ Yang 0

⁴ Acetyl-CoA 1

⁴ Ramirez 2

⁴ Care 3

⁴ Stefan & Häring 4



GLUT-4 به غشای سلول‌های عضلانی منجر شده و کار انتقال گلوکز به داخل سلول‌های عضلانی را تسهیل می‌کند. تمرینات تناوبی شدید از طریق فعال سازی پروتئین AMPK، احتمالاً پروتئین تنظیم کننده مهم دیگری به نام PGC-1 α را نیز فعال می‌کند که بخش مهمی از سازگاری‌های محیطی ناشی از انجام تمرینات تناوبی شدید را فعال می‌کند (زندى و عابدى، ۲۰۲۲). بنابراین، فعال سازی آنزیم AMPK و سپس فسفوریلاسیون PGC-1 α را می‌توان مکانیسم احتمالی برای بهبود حساسیت بافت‌ها به خصوص بافت عضلانی، به انسولین بدنبال انواع تمرینات ورزشی، از جمله تمرین تناوبی شدید دانست. نشان داده شده است که حساسیت به انسولین بلافاصله پس از فعالیت بدنی افزایش می‌یابد (رودن^۴، ۲۰۰۸). افزایش محتوای این پروتئین در عضلات اسکلتی پس از تمرینات تناوبی شدید حدود ۲ برابر پیش از تمرین گزارش شده است که کاملاً با تمرینات تداومی طولانی مدت قابل مقایسه است (کار، ۲۰۱۸). پژوهشی که در سال‌های اخیر انجام شده است نشان می‌دهد تمرینات تناوبی شدید بهتر از تمرینات تداومی، به افزایش محتوای پروتئین GLUT4 در عضلات افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر می‌شود (استفان و هارینگ، ۲۰۱۳). همچنین نشان داده شده است که تمرینات تناوبی بهتر از تمرینات تداومی، کاهش قند خون پس از مصرف یک وعده غذایی استاندارد را در پی دارد (متیو و دیگران، ۲۰۰۶). این موضوع می‌تواند کاربرد مهمی در افراد با بیماری NAFLD و دیابت داشته باشد. با این حال، در مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری بین اثر دو نوع تمرین تناوبی شدید و هوازی تداومی بر حساسیت به انسولین رت‌های مبتلا به NAFLD مشاهده نشد، اگرچه به میزان جزئی و غیر معنی دار، تمایل به بهبودی بیشتر، پس از تمرین تناوبی شدید مشاهده شد. بر اساس سایر یافته‌های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به کاهش معنی دار سطوح سرمی GLP-1 در رت‌ها شد، اما هم تمرین هوازی تداومی و هم تمرین تناوبی شدید، منجر به افزایش معنی دار این شاخص تا رسیدن به میزان آن در یک رت سالم شد. در این زمینه، تفاوت معنی داری بین دو نوع تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید مشاهده نگردید. از جمله عوامل مهم در بهبود حساسیت به انسولین، GLP-1 و گیرنده آن (GLP-1R) است (استفان و هارینگ، ۲۰۱۳). مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند در حضور افزایش غلظت گلوکز خون، تولید سریع و بالاتر cAMP به واسطه تحریک آدنیل سیکلاز متصل به غشای پلازما وابسته به GLP-1R، میزان ترشح انسولین از سلول‌های بتا افزایش می‌یابد (ایکس و شارما، ۲۰۱۰). عملکرد بهینه GLP-1 بر ترشح انسولین، به هنگام اتصال آن به گیرنده‌های آن و افزایش بیان این گیرنده‌ها در سلول‌های بتای پانکراس، نمایان می‌شود (ایکس و شارما، ۲۰۱۰). از این رو، به نظر می‌رسد ارائه محرک‌های دارویی یا غیر دارویی که با افزایش بیان گیرنده‌های GLP-1 همراه باشد، نتیجه بخش است. در مطالعه رضانی راد و دیگران (۲۰۱۷)، نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات هوازی در رت‌های دیابتی شده به افزایش همزمان بیان گیرنده‌های GLP-1 همراه با افزایش سطوح انسولین منجر شده است. بدون شک این تغییرات در کاهش سطوح گلوکز ناشتا یا بهبود نیمرخ گلیسمیک، نقش دارند. از طرفی، مطالعات کلینیکی به نقش موثر GLP-1 و گیرنده‌های آن در سنتز و ترشح انسولین؛ بارها اشاره کرده‌اند. در یک مطالعه در سال‌های اخیر، ۱۲ هفته تمرین هوازی به افزایش پنج تا هفت برابری سطوح GLP-1 در بیماران دیابتی نوع دو منجر شده است (کاظم زاده و دیگران، ۲۰۱۵). از دیگر مطالعات همسو با افزایش GLP-1 می‌توان به مطالعه لی و دیگران (۲۰۱۵) اشاره کرد که نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت پایین، به کاهش گلوکز و سطوح لپتین سرم، و افزایش معنی دار GLP-1 در پسران نوجوان مبتلا به دیابت نوع دو منجر می‌شود. از طرف دیگر، در پژوهش بهکار و دیگران (۲۰۲۲)، نشان داده شده که شش هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان نسبی شاخص GLP-1R اثر معنی داری ندارد. به نظر می‌رسد که ناهمسوایی در یافته‌ها به دلیل تفاوت در پروتکل‌های تمرینی به کار گرفته شده شامل طول مدت و شدت تمرین و

⁴ Roden 5

⁴ Mathews 6



همچنین نوع و تعداد آزمودنی‌ها اشاره کرد. عامل GLP-1 از خانواده اینکرتین‌ها می‌باشد که توسط سلول‌های L در روده کوچک ترشح می‌شود (چاوانل^۷ و دیگران، ۲۰۱۷). مطالعات انجام شده بر روی انسان (کار، ۲۰۱۸) و حیوانات (گار^۸، ۲۰۲۳) نشان از آن دارد که فعالیت ورزشی بر کبد چرب تاثیر می‌گذارد. مکانیسم‌های تاثیر گذار فعالیت ورزشی بر GLP-1 هنوز به طور کامل مشخص نشده است؛ ولی معدود مطالعات صورت گرفته مزایای فعالیت ورزشی را در انتشار GLP-1 گزارش کرده‌اند (ملونی^۹ و دیگران، ۲۰۱۳). بنابراین، تاثیر احتمالی فعالیت ورزشی (اجرا شده در مطالعه حاضر) بر سطوح GLP-1 حائز اهمیت است. با این حال، برای رسیدن به یک نتیجه کلی در این زمینه، تحقیقات بیشتری نیاز است. در مطالعه حاضر، تفاوت معنی داری بین اثر دو نوع تمرین تناوبی شدید و هوازی تداومی بر سطوح سرمی گیرنده GLP-1 رت‌های مبتلا به NAFLD مشاهده نشد.

نتیجه گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به کاهش معنی دار حساسیت به انسولین و سطوح سرمی گیرنده GLP-1 و نیز افزایش معنی دار سطوح سرمی فتوئین آ در رت‌ها می‌شود؛ اما هم تمرین هوازی تداومی و هم تمرین تناوبی شدید، می‌توانند بهبود حساسیت به انسولین، گیرنده GLP-1، و فتوئین آ تا رسیدن نسبی به سطح یک رت سالم را در پی داشته باشند. نکته مهم مطالعه حاضر روشن شدن این نکته بود که تفاوت معنی داری بین اثر دو نوع تمرین تداومی هوازی و تناوبی شدید وجود ندارد. اگرچه نیازمند مطالعات بیشتری در این زمینه هستیم. مطالعه حاضر بر روی رت‌های مبتلا به NAFLD انجام شده است و تعمیم نتایج آن به نمونه‌های انسانی می‌بایست با احتیاط و بعد از انجام مطالعات انسانی، صورت گیرد.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

پژوهش حاضر استخراج شده از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی است. بدین وسیله از کلیه کسانی که در اجرای پژوهش همکاری نمودند؛ تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- Baidal, J.A.W., & Lavine, J.E. (2016). The intersection of nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Science Translational Medicine*, 8 (323), 323-333. doi: 10.1126/scitranslmed.aad8390
- Behkar, M., Eizadi, M., Sedaghaty, S., Kazemzadeh, Y., & Moslehi, M. (1402). Impact of high-intensity interval training on GLP-1R/ PKB α axis in pancreatic tissue of diabetic rats induced by high-fat diet and STZ. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 24(6), 373-383. doi: 10.22049/jahssp.2023.28954.1582. [In Persian]
- Calderon K.S., Yucha C.B., & Schaffer S.D. (2005). Obesity related cardiovascular risk factors: Intervention recommendations to decrease adolescent obesity. *J Pediatr Nurs*, 20(1), 3-14. doi: 10.1016/j.pedn.2004.12.001
- Care, A. (2018). Updates to the standards of medical care in diabetes. *Journal of Human Physiology*, 41(9), 2045-7. doi: 10.2337/dc18-su09

⁴ Chavanelle 7
⁴ Gaur 8
⁴ Meloni 9



- Chavanelle, V., Boisseau, N., Otero, Y.F., Combaret, L., Dardevet, D., Montaurier, C., ... & Sirvent, P. (2017). Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Scientific reports*, 7(1), 204. doi.org/10.1038/s41598-017-00276-8
- Cho, J., Kim, S., Lee, S., & Kangk, K. (2015). Effect of training intensity non nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(8), 1624-1634. doi: 10.1249/MSS.0000000000000595
- Ehsanifar, M., Habibi Maleki, A., Tawfighi, A., Khadem, M.H., & Toloui Azar, J. (2018). Investigating the changes of haptokines and liver enzymes of obese rats fed a high-fat diet with different exercise modalities: or an experimental study . *Urmia Medical Journal*, 30(6), 487-501. [In Persian]
- Elmer, D.J, Laird, R.H, Barberio M.D, & Pascoe D.D. (2016). Inflammatory, lipid, and body composition responses to interval training or moderate aerobic training. *European Journal of Applied Physiology*, 116(3), 601-609. doi.org/10.1007/s00421-015-3308-4
- Farah Nia, M., Hossein Abadi, M., Zarei, M., & Soltani, M. (2024). The effect of intense intermittent exercise with purslane supplementation on FXR and SREBP-1c in the liver tissue of rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Applied Health Studies in Exercise Physiology*, 11(1), 124-138. doi: 10.22049/jahssp.2023.28954.1582. [In Persian]
- Gaur, A. (2023). Role of G protein-coupled receptor-associated sorting protein 1 (GASP1) in post-endocytic trafficking of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor and its effect on receptor function (Doctoral dissertation, UC Davis). *PhD diss., UC Davis*, 9 (5), 253-275. doi: 10.1038/ajg.2010.488
- Ghorbanian, B., Saberi, Y., & Babaluyan, S. (2019). The effect of eight weeks of intense interval training on plasma levels of glucagon, glp1 and lipid indices in non-alcoholic fatty liver patients. *Journal of Health Research*, 6(1), 42-54. doi: 10.22034/23.3.23. [In Persian]
- Habibi Maleki, A., Tofighi, A., Ghaderi Pakdel, F., Tolouei Azar, J., Ehsani Far, M. (2020). Effect of three different exercise training modalities on blood lipid profile, Fetuin-A, and fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in visceral adipose tissue of obese rats. *Jundishapur Sci Med*, 19(1), 109-122. [In Persian]
- Hallsworth, K., Fattakhova, G., Hollingsworth, K.G., Thoma, C., Moore, S., Taylor, R., ... & Trenell, M. I. (2011). Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Browse by Journal Specialty*, 60(9), 1278-1283. doi: 10.1136/gut.2011.242073
- Hashida, R., Kawaguchi, T., Bekki, M., Omoto, M., Matsuse, H., & Nago, T. (2017). Aerobic vs. resistance exercise in non - alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 66(1), 142-52. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023
- Heinrichsdorff, J., & Olefsky, J. (2012). Fetuin-A: the missing link in lipid-induced inflammation. *Nat Med*. 18 (8), 1182-3. doi.org/10.1038/nm.2869
- Ix, J., & Sharma, K. (2010). Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin - A, adiponectin, and AMPK. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(3), 406-12. doi.10.1681/ASN.2009080820
- Jennison, E., Patel J., Scorletti E, & Byrne C.D. (2019). Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*, 95(1124), 22-314. doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136316
- Jung, T.W., Ahn, S.H., Shin, J.W., Kim, H.C., Park, E.S., Abd El-Aty, A.M. & Jeong, J.H. (2019). Protectin DX ameliorates palmitate-induced hepatic insulin resistance through AMPK/SIRT1-mediated modulation



- of fetuin-A and SeP expression. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*, 46(10), 898–909. doi.org/10.1111/1440-1681.13131
- Kalhor, H., Peeri, M., Homaei, H.M., & Izadi, M. (2018). The effect of 6 weeks resistance training and HITT on GLP-1 gene expression of diabetic rats. *Iranian Journal Of Diabetes And Obesity*, 10(1), 42-49. [In Persian]
- Kazemi Nasab, F., Shujaei, M., & Khalafi, M. (2022). The effect of exercise training on liver enzymes and liver fat content in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism (Iranian Journal of Diabetes and Lipid)*, 22(6), 342-360. [In Persian]
- Kazemzadeh, Y., Baneifar, A., Shirvani, H., & Qaraat, A. (201۶). The effect of 8 weeks of high-intensity interval training on body composition, fat profile and insulin sensitivity in overweight young men, *Sports Physiology Journal*, 9(2), 1385-1394. [In Persian]
- Kistler, K.D., Brunt, E.M., Clark, J.M., Diehl, A.M., Sallis, J.F., & Schwimmer, J.B. (2011). Physical activity recommendations, exercise intensity and histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(3), 460-468. doi: 10.1038/ajg.2010.488
- Korenblat, K.M., Fabbrini, E., Mohammed, B.S., & Klein, S. (2008). Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*, 134(5), 1369-75. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.075
- Lee, S., Norheim, F., Gulseth, H., Langleite, T., Kolnes, K., & Tangen, D. (2017). Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiol Rep*. 5(5), e13183. doi.org/10.14814/phy2.13183
- Lee, S., Yoo, J., & So, Y.S. (2015). Effect of the low- versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*, 27(10), 3063-68. doi: 10.1589/jpts.27.3063
- Lomonaco, R., Sunny, N., Bril, F., & Cusi, K. (2008). Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs*, 73(1), 1-14. doi: 10.1007/s40265-012-0004-0
- Malin, S., Del Rincon, J., Huang, H., & Kirwan, J. (2014). Exercise - induced lowering of fetuin -A may increase hepatic insulin sensitivity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 46(11), 2085. doi: 10.1249/MSS.0000000000000338
- Mathews, S., Rakhade, S., Zhou, X., Parker, G., Coscina, D., & Grunberger, G. (2006). Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun*. 350(2), 437-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.09.071
- Meloni, A.R., DeYoung, M.B., Lowe, C., & Parkes, D.G. (2013). GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(1), 15-27. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x
- Nejati Baranlu, R., Atarzadeh Hosseini, S.R., Bijeh, N., & Raouf Saeb, A.A. (2017). The effect of combined exercise on glp1 and insulin resistance in type 2 diabetic women. *Scientific Research Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd*, 27(1), 1187-1201. doi: 10.18502/issu.v27i1.877. [In Persian]
- Nunes, R.B., Alves, J. P., Kessler, L. P., Dornelles, A.Z., Stefani, G.P. , & Lago, P.D. (2015). Interval and continuous exercise enhances aerobic capacity and hemodynamic function in CHF rats. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 19(4), 257-263. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0098



- Oliveira, C.P., de Lima Sanches, P., de Abreu-Silva, E., & Marcadenti, A. (2016). Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes Research*, 4597246. doi: 10.1155/2016/4597246
- Ramazani Rad, M., Hajirasouli, M., & Eizadi, M. (2017). The effect of 12 weeks of aerobic training on glp-1 receptor expression in pancreatic tissue and glycemic control in type 2 diabetic rats. *Qom Univ Med Sci J*, 11(6), 36-45. [In Persian]
- Ramírez-Vélez, R., García-Hermoso, A., Hackney, A., & Izquierdo, M. (2019). Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 18(1), 1-11. doi.org/10.1186/s12944-019-0962-2
- Roden, M. (2008). Hepatic glucose production and insulin resistance. *Wien Med Wochenschr.* 158(19), 558-61. doi: 10.1007/s10354-008-0595-y
- Sargeant, J., Aithal, G., Takamura, T.H., Takayama, H., Douglas, J.A., Turner, M., ... & Webb, D. (2018). The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 43(5), 482–490. doi.org/10.1139/apnm-2017-0639
- Stefan, N., & Häring, H. (2013). The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 9(3), 144-52. doi.org/10.1007/s00424-018-2216-y
- Strasser, B., & Schobersberger, W. (2011). Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *Journal of Obesity.* 482564. doi: 10.1155/2011/482564
- Turabi, M., & Mirzaei, B. (2022). The effect of intense intermittent and moderate continuous aerobic training on some variables of glycemic control and fetuin A in patients with type 2 diabetes. *Journal of Physiology of Exercise and Physical Activity*, 15(3), 81-90. doi: 1joeppa10.52547 [In Persian].
- Weigert, C. Hoene, M. Plomgaard, P. (2019). Hepatokines—a novel group of exercise factors. *European Journal of Physiology*, 471(3), 383–396. doi.org/10.1007/s00424-018-2216-y
- Yang, S., Hong, H., Choi, H. Yoo, H., Cho, G., & Hwang, T. (2011). Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(4), 464-9. doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04078.x
- Zandi, B., & Abedi, B. (2022). Effects of aerobic training with Ginger consumption on plasma levels of adipokine Glipican-4 and hepatokine Fetuin- A in rats with non-alcoholic fatty livers. *Iranian J Nutr Sci Food Technol*, 16 (4), 9-18. doi: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.1.0 [In Persian].
- Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Goldsmith, R., Webb, M., Zvibel, I., Goldiner, I., ... & Oren, R. (2008). Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology*, 48(6), 1791-1798. doi: 10.1002/hep.22525