

Original Article

The effect of high intensity interval training and caloric restriction on inflammatory factors and periplipin3 visceral adipose tissue in male Wistar rats with type 2 diabetes

Alimoradi A¹, Mateen-Homaie H^{2*}, Rahmati S³

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran.

2- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran.

3- Department of Physical Education, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, I.R. Iran.

Received: 2022/04/26 | Accepted: 2022/08/14

Abstract:

Background: There is ample evidence in the study of the association of inflammatory reactions with the pathogenesis and complications of diabetes, especially hyperlipidemia and atherosclerosis. This study aimed to the effect of high intensity interval training and caloric restriction on inflammatory factors and PLIN3 visceral adipose tissue in male diabetic rats.

Materials and Methods: 32 diabetic male Wistar rats was randomly divided into three subgroups: HIIT, control and caloric restriction. In the caloric restriction group, 40% of the calorie intake was restricted and other groups received the standard food they needed freely. Relative protein expression of PLIN3 was performed using western blot technique and TNF- α and IL-6 by ELISA. Data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

Result: There was a significant difference between the mean of PLIN3, IL-6 and TNF- α in the three groups ($P=0.001$). The results of post hoc test showed a significant increase in PLIN3 and a significant decrease in IL-6 and TNF- α in the caloric restriction group and intense intermittent exercise compared to the diabetic control group ($P=0.001$).

Conclusion: HIIT and caloric restriction may increase lipid oxidation by increasing PLIN3 expression. Considering the role of TNF- α and IL-6 in increasing insulin resistance and type 2 diabetes, reducing these factors during the present study may be helpful in preventing these metabolic diseases.

Keywords: HIIT, Caloric restriction, PLIN3, IL-6

*Corresponding Author

Email: hasanmatinhomaee@gmail.com

Tel: 0098 21 224 81621

Fax: 0098 21 224 81621

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, September, 2022; Vol. 26, No 4, Pages 416-423

Please cite this article as: Alimoradi A, Mateen-Homaie H, Rahmati S. The effect of high intensity interval training and caloric restriction on inflammatory factors and periplipin3 visceral adipose tissue in male Wistar rats with type 2 diabetes. *Feyz* 2022; 26(4): 416-23.

اثر تمرین تناوبی با شدت بالا و محدودیت کالریک بر عوامل التهابی و پریلیپین^۳ بافت چرب احشایی رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲

آرش علی‌مرادی^۱، حسن متین همایی^۲، صالح رحمتی‌احمدآباد^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: شواهد زیادی در مطالعات، درمورد ارتباط واکنش‌های التهابی با پاتوژن‌ز و عوارض ناشی از دیابت، به خصوص اختلال چربی خون و آترواسکلروز موجود است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین تناوبی با شدت بالا و محدودیت کالریک بر عوامل التهابی و پریلیپین^۳ بافت چرب احشایی رت‌های نر دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: سر موش صحرایی نر ویستار دیابتی به صورت تصادفی به سه گروه کترل، تمرین تناوبی شدید و محدودیت کالریک تقسیم شدند. در گروه محدودیت کالریک ۴۰ درصد از کالری دریافتی محدود شد و گروه‌های دیگر غذای استاندارد موردنیاز خود را به صورت آزادانه دریافت کردند. تمرین تناوبی به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته اعمال شد. بیان نسبی پروتئین پریلیپین^۳ (PLIN3) با تکنیک وسترن بلات و TNF-α و IL-6 به روشن‌الایزا مورد سنجش قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعییبی توکی آنالیز شد.

نتایج: تفاوت معنی‌داری بین میانگین PLIN3، TNF-α و IL-6 در سه گروه پژوهش مشاهده شد ($P=0.001$). نتایج آزمون تعییبی بیانگر افزایش معنی‌دار PLIN3 و کاهش معنی‌دار IL-6 و TNF-α در گروه محدودیت کالریک و تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه کترل دیابتی بود ($P=0.001$).

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی شدید و محدودیت کالریک احتمالاً با افزایش بیان PLIN3 می‌تواند اکسیداسیون چربی‌ها را افزایش دهنده. کاهش این عوامل در طی پژوهش حاضر با توجه به نقش TNF-α و IL-6 در افزایش مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو ممکن است در جلوگیری از ابتلا به این بیماری‌های متابولیک سودمند باشد.

واژگان کلیدی: تناوبی شدید، محدودیت کالریک، پریلیپین^۳, IL-6

دومان‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۴، مهر - آبان ۱۴۰۱، صفحات ۴۲۳-۴۱۶

مقدمه

بافت آدیپوز (Adipose tissue) نقش مهمی در کترل هموستاز گلوکز بدن دارد. در بیماری دیابت نوع ۲ مکانیسم‌های طبیعی (Inflammatory factors) بدن مختلط می‌شود و عوامل التهابی (Inflammatory factors) افزایش می‌یابد [۱]. افزایش درازمدت گلوکز، علت اصلی ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و همچنین اختلالات عروقی، متabolیسم و پروفایل لیپیدها می‌باشد [۲].

بافت چربی به عنوان یک ارگان اندوکرینی، توانایی تولید و رهایش عوامل مختلفی از جمله TNF-α (tumor necrosis factor) و IL-6 (alpha interleukin 6) را دارا است [۳]. بررسی‌ها نشان داده‌اند که هورمون‌های استرس باعث القای سنتز سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در بدن می‌شوند [۴]. در جریان التهاب نیز، TNF-α از ماکروفازها و مونوسیت‌های فعال ترشح می‌گردد و سبب القای مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های هدف می‌شود [۵]. با افزایش عوامل التهابی در بیماران دیابتی، مقادیر لیپولیز بافت چرب احشایی مختلف می‌شود [۶]. شواهد زیادی درمورد ارتباط واکنش‌های التهابی با پاتوژن‌ز و عوارض ناشی از دیابت موجود است [۷]. غلظت‌های خونی مولکول‌های التهابی، مانند TNF-α و IL-6 پیش‌بینی‌کننده پیشرفت بیماری دیابت نوع ۲ هستند [۸]. ارتباط میان التهاب و مرگ و میر ناشی از دیابت از یکسو و ارتباط بین اختلال لیپولیز و دیابت از سوی دیگر گزارش شده است [۹]. یکی از علل عده مرگ و میر در افراد مبتلا به دیابت حتی با وجود کترل خوب قند خون، بیماری قلبی - عروقی است [۱۰]. التهاب سیستمیک نقش مؤثری در مرگ و میر ناشی از دیابت دارد [۹]. در آدیپوسیت‌ها، تری‌گلیسرید، عموماً درون قطرات چربی (Fat droplets) ذخیره

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

*دانشلن دویسلده مسئول:

تهران، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فیزیولوژی ورزشی
دوفونیس؛ ۰۲۱۲۲۴۸۱۶۲۱

پست الکترونیک: hasanmatinhomae@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۵/۲۳ تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۲/۶

متناوب از دیگر روش‌های کاهش وزن است [۲۰]. با این حال، این روش دارای معایبی است [۱۴]. با این وجود مطالعات بسیار اندکی درمورد تأثیر محدودیت غذایی با یا بدون تمرينات ورزشی بر پریلپین‌ها و عوامل التهابی وجود دارد. Liu و همکاران (۲۰۱۷) عنوان داشتند که متعاقب محدودیت کالریک ۲۵۰ درصدی شاهد افزایش بتاکاتین و ترمیم سطوح پیامرسانی wnt در موش‌های پیر بوده‌اند [۲۱]. اما Collins و همکاران (۲۰۱۴) اشاره داشتند که محدودیت غذایی طولانی‌مدت می‌تواند موجب افزایش فعالیت پروتئازی در عضله اسکلتی موش‌ها شود [۲۲]. با توجه به اثر مثبت فعالیت بدنی به نظر می‌آید که درک فرآیندهای سلولی و مولکولی متأثر از ورزش بتواند به استفاده از فعالیت بدنی و محدودیت کالریک به عنوان یک درمان هدفمند و بدون عوارض در آینده منجر شود. بنا بر این هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر ۸ هفته تمرين تناوبی با شدت بالا و محدودیت کالریک بر پریلپین^۳ بافت چرب احشایی و عوامل التهابی رت‌های نر دیابتی بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه آزمایشگاهی انجام و با کد اخلاق I.R.IAU.CTB.REC.1400.017 IR.TAً تأیید شد. در این تحقیق از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۲۰۴ ± ۲ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد. برای سازگاری با محیط جدید موش‌ها در محیطی با دمای ۲۲ ± ۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. پس از ۲ هفته، رت‌ها به مدت ۱۰ هفته رژیم غذایی پرچرب مصرف کردند. پس از اتمام ۱۰ هفته، تزریق تک دوز استرپتوزتوسین حل شده در بافر سدیم‌سیترات با PH ۴/۵ به مقدار ۳۰ mg/kg بدروش درون‌صفاقی (IP) انجام شد [۲۳]. برای تأیید دیابت، ۷۲ ساعت پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک در دم حیوانات یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری با دامنه سنجش، ۵-۵۵۰ mg/dl و حساسیت ۸ mg/dl قرار گرفت و توسط دستگاه گلوکومتر خوانده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ mg/dl به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۲۴]. در ادامه موش‌های صحرایی دیابتی شده به طور تصادفی به ۳ گروه تمرين تناوبی شدید (HIIT)، محدودیت کالریک (Cr) و کنترل دیابتی (DC) تقسیم شدند. گروه محدودیت کالریک روزانه تحت مداخله غذایی قرار گرفت. به ترتیب در گروه تمرين تناوبی ۱۱ رت، گروه محدودیت کالریک ۱۱ رت و در گروه کنترل دیابتی ۱۰ رت قرار گرفت. غذای گروه محدودیت کالری دو هفته تحت نظر قرار گرفت تا میانگین غذای دریافتی هر قفس مشخص شود. سپس این

می‌شوند که توسط یک لایه فسفولیپیدی حاوی پروتئین‌های مختلف احاطه می‌شود. پریلپین‌ها (Prilippines) در سطح قطره چربی مستقر بوده، دسترسی پروتئین‌های دیگر (لیپازها) را به استرهای چربی در درون هسته قطرات مدیریت می‌کنند [۶]. درواقع، پروتئین‌های پوشاننده قطره چربی نقش مهمی در پروسه‌های مهم سلولی، مانند ذخیره‌سازی و هموستاز انرژی سلول دارند [۷]. مهم‌ترین خانواده مشخص شده از پروتئین‌های قطره چربی، پریلپین‌ها و از جمله PLIN5 تا PLIN1 هستند [۸]. ممکن است ارزیابی پروتئین‌های پریلپین در شرایط ورزش در افراد دیابتی، سرنخ‌هایی را درمورد نقش بالقوه پروتئین‌های PLIN در مقاومت به انسولین ارائه دهد [۱۱]. در پژوهش‌های اخیر، PLIN3 در بافت عضله اسکلتی، در کشت‌های اوکیه عضله اسکلتی انسان با افزایش اکسیداسیون چربی به دنبال فعالیت و تحریک لیپولیپیکی، همراه بوده است [۱۰]. با این حال نقش احتمالی PLIN3 و تنظیم لیپولیز بافت چربی در بیشتر قسمت‌ها نادیده گرفته شده است [۱۲]. Covington و همکاران (۲۰۱۵) افزایش بیان PLIN3 را به دنبال یک تمرين حاد و تحریک لیپولیز و ارتباط با اکسیداسیون چربی گزارش نمودند [۱۳]. در عضله اسکلتی موش صحرایی در پاسخ به محرک لیپولیز، افزایش لیپاز حساس به هورمون (HSL) همراه با افزایش PLIN3 و افزایش HSL متصل به قطره چربی مشاهده شده است [۱۴]. در پژوهش‌های مربوط به علوم ورزشی، شدت فعالیت بدنی به عنوان یک فاکتور مهم و اثرگذار بر بیماران دیابتی مورد توجه قرار گرفته [۱۵] و در برخی تحقیقات نشان داده شده که در تمرينات HIIT میزان IMTG بیشتری مصرف می‌گردد و پس از ورزش میزان بیشتری IMTG ذخیره می‌گردد [۱۶]. تمرينات تناوبی با شدت بالا بازسازی فیزیولوژیکی قابل مقایسه با تمرين تداومی با شدت متوسط را در بزرگسالان سالم نشان داده است [۱۷]. اعتقاد بر این است که شدت تمرين استقاماتی تعیین‌کننده میزان مصرف IMTG و ظرفیت اکسیداتیو است. در بیماران دیابتی، تعیین شدت تمرين مهم است. حداقل شدت تمرينى برای تأثیرگذاری مطلوب بر لیپیدها، فعالیت بدنی با شدت ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب است که البته از سوی برخی محققان رد شده است [۱۸]. از آنجایی که از جمله PLIN3 پروتئین‌های مهم در ذخیره‌سازی و مصرف IMTG داده شده عدم گردش و ذخیره‌سازی IMTG با مقاومت به انسولین و توسعه دیابت ارتباط دارد و از طرفی تمرين استقاماتی موجب بهینه‌سازی مصرف و ذخیره‌سازی IMTG می‌شود، شدت تمرين نقش مهمی را در این زمینه ایفا می‌کند [۱۹] و در پژوهش‌های گذشته نیز در این مورد تناقض وجود دارد [۱۹]. همچنین، به کارگیری محدودیت کالریک بیشتر از ۲۵ درصد بهویژه محدودیت کالری

نرم افزار J Image اندازه گیری شد. حساسیت این روش در حد پیکو گرم بر میلی لیتر می باشد.

سطح پلاسمایی TNF- α و IL-6 با کیت الایزا با حساسیت کمتر از ۵ میکرو یونیت بر میلی لیتر و ضریب تغییرات ۰/۳۱ درصد مورد ارزیابی قرار گرفت. برای سنجش IL-6 از کیت Gen-Probe Gen-Probe Inc., San Diego, CA, USA 67001007 Gen-Probe Inc., San Diego, CA, USA 67002015 استفاده شد.

روش آماری

در تحقیق حاضر از آزمون شاپیرو ویلک برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده استفاده شد. همچنین از آزمون تی زوجی برای مقایسه داخل گروهی پیش آزمون و پس وزن بدن و برای بررسی بین گروهی وزن بدن و سایر متغیرها از آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. کلیه عملیات آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ و در سطح معنی داری آزمون ها در سطح $P \leq 0/05$ انجام گرفت.

نتایج

نتایج تحلیل داده ها نشان داد که وزن بدن رت ها به طور پیوسته در همه گروه ها افزایش یافت. در شروع تحقیق یعنی بعد از ۱۰ هفته رژیم غذایی چرب تفاوت معنی داری بین میانگین وزنی گروه های مورد مطالعه وجود نداشت. اما ۸ هفته بعد از تمرین تناوبی و محدودیت کالریک بین سه گروه مطالعه تفاوت معنی داری از نظر میانگین وزن مشاهده شد ($P=0/03$) (جدول شماره ۱). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که در مرحله پس آزمون وزن رت های گروه تمرین تناوبی ($P=0/03$) و گروه محدودیت کالریک ($P=0/02$) کمتر از گروه کنترل دیابتی بود. بین دو گروه تمرین تناوبی و محدودیت کالریک تفاوت معنی داری از نظر وزن وجود نداشت ($P=0/99$).

گروه به مدت ۸ هفته در معرض محدودیت کالری قرار گرفت. در گروه محدودیت کالری به میزان ۴۰ درصد از کالری دریافتی محدود شد [۲۱] و گروه های دیگر ۱۰۰ درصد غذای مورد نیاز خود را به صورت آزادانه دریافت کردند.

تمرین تناوبی با شدت بالا

در این تحقیق موش های صحرایی برای ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته بر روی نوار گردان الکترونیکی هوشمند حیوانی شرکت کردند. پروتکل تناوبی (High Intensity Interval Training: HIIT) مورد استفاده، برنامه تمرینی تعديل شده توسط Sangstad و همکاران (۲۰۱۵) بود که شامل اجرای ۱۰ وله فعالیت ۴ دقیقه ای با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO_{2max} و با دوره های استراحتی فعال ۲ دقیقه ای بود که به صورت پیش رو نهاده تا هفته ششم، سرعت نوار گردان افزایش یافت و دو هفته پایانی سرعت نوار گردان حفظ شد. بر این اساس، سرعت نوار گردان از ۲۵ متر بر دقیقه در هفته اوّل به ۳۱ متر بر دقیقه در هفته ششم رسید و دو هفته پایانی

این سرعت حفظ شد. همچنین، دوره های استراحت فعال از سرعت

۱۱ متر بر دقیقه در هفته اوّل به سرعت ۱۶ متر بر دقیقه در هفته ششم

رسید و دو هفته پایانی این سرعت حفظ شد [۱۲].

روش آزمایشگاهی و بررسی بافت ها

در انتهای تحقیق، موش ها با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلazin (۵-۳ mg/kg) بی هوش شدند و بافت چرب دور روده برداشته شد. با ایجاد برش در ناحیه جانبی شکم، بافت چربی از نواحی احتشایی بدن استخراج و پس از پاکسازی از خون، به فالکون استریل شده حاوی سرم منتقل و تا زمان اندازه گیری در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد. در این روش ابتدا پروتئین ها با الکتروفورز در ژل آکریلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS) تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی بر روی غشا ترانسفر شده، سپس با روش کمی لو مینسانس و استفاده از فیلم رادیو گرافی به ظهور رسیدند. دانسیته باندها توسط

جدول شماره ۱- داده های مربوط به وزن بدن

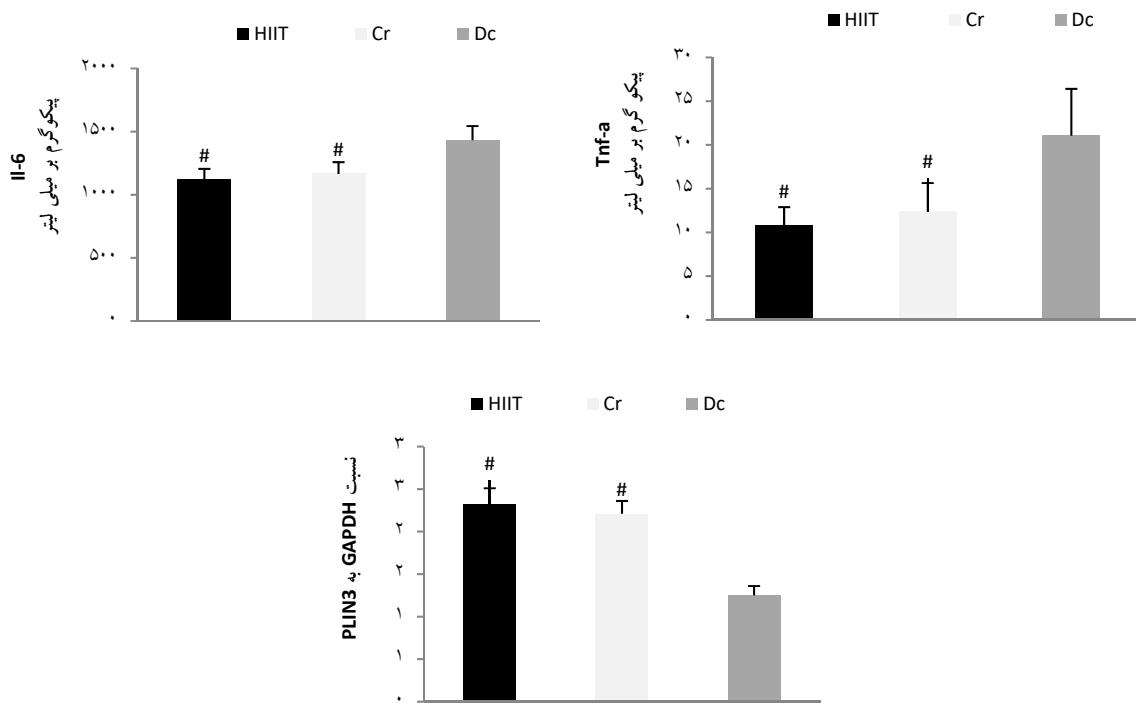
آزمون تعقیبی در پس آزمون		مقدار P بین گروهی		وزن بدن		گروه ها	
مقدار P	انحراف استاندارد	تفاوت میانگین	مقایسه گروه ها	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
۰/۰۳	۰/۲	۵۲/۲	کنترل دیابتی تمرین تناوبی	۰/۰۳	۳۰۲/۲۱±۵/۰۵	۲۰۳/۲۳±۶/۱۵	تمرین تناوبی
۰/۰۲	۱/۲	۶۳/۱	کنترل دیابتی محدودیت کالریک	۰/۹۹	۲۹۳/۲۸±۶/۴۴	۱۹۹/۹۵±۴/۳۹	محدودیت کالریک
۰/۹۹	۱/۱	۹/۲	محدودیت کالریک تمرین تناوبی		۳۵۴/۷۶±۵/۲۱	۲۰۶/۲۷±۵/۷۸	کنترل دیابتی

جدول شماره ۲- داده‌های مربوط به متغیرهای اصلی تحقیق

گروه‌ها	TNF- α (پیکوگرم بر میلی لتر)			IL-6 (پیکوگرم بر میلی لتر)		
	Plipin3	TNF- α	IL-6	Plipin3 (نسبت به GDPH)	Mقدار P بین گروهی	
تمرین تناوبی	۱۱۲۰/۲±۸۵/۵	۱۰/۷۸±۲/۱۱	۲/۳۲±۰/۱۹	۲/۲۱±۰/۱۵	۰/۰۰۱	Plipin3
محدودیت کالریک	۱۱۶۵/۳±۹۳/۷	۱۲/۳۹±۳/۲۵	۲/۲۱±۰/۱۵	۲/۲۱±۰/۱۵	۰/۰۰۱	TNF- α
کنترل دیابتی	۱۴۳۲/۴±۱۱۲/۵	۲۱/۰۵±۵/۳۵	۱/۲۵±۰/۱۱	۱/۲۵±۰/۱۱	۰/۰۰۱	IL-6

همچنین نتایج آزمون ANOVA در مقایسه بیان پروتئین PLIN3 در سه گروه تمرین تناوبی، محدودیت کالریک و کنترل دیابتی تفاوت معنی دار بین سه میانگین گروه را نشان داد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعییبی بیانگر افزایش معنی دار PLIN3 در دو گروه محدودیت کالریک و تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل دیابتی بود ($P=0/001$). بین دو گروه تمرین تناوبی و محدودیت کالریک تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P=0/99$) (جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱).

نتایج آزمون ANOVA در مقایسه مقادیر عوامل التهابی در سه گروه تمرین تناوبی، محدودیت کالریک و کنترل دیابتی تفاوت معنی دار بین سه میانگین گروه را نشان داد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعییبی بیانگر کاهش معنی دار TNF- α و IL-6 در دو گروه محدودیت کالریک و تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل دیابتی بود ($P=0/001$). بین دو گروه تمرین تناوبی و محدودیت کالریک از ۶ TNF- α و IL-6 ($P=0/43$) تفاوت معنی داری مشاهده نشد (جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱- اثر تمرین تناوبی شدید و محدودیت کالریک بر مقادیر TNF- α ، PLIN3 و IL-6 در گروههای پژوهش HIIT تناوبی شدید، Cr: محدودیت کالریک Dc: کنترل دیابتی. # تفاوت معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت (P=0/001)

مقادیر TNF- α و IL-6 در دو گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و محدودیت کالریک به طور معنی داری کاهش یافته است. این نتیجه با برخی مطالعات همسو است. Dinari Ghohzdi و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که هر دو نوع تمرین هوایی و مقاومتی باعث

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین تناوبی با شدت بالا و محدودیت کالریک بر پریلیپین ۳ بافت چرب احتشایی و عوامل التهابی رت‌های نر دیابتی بود. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که

تناوبی با شدت بالا و محدودیت کالریک اثر تحریکی بر جیران سترز پروتئین PLIN3 عضله دارد. برخی مطالعات نیز نشان دادند که سطوح PLIN3 عضله نعلی موش‌های صحرایی به دنبال فعالیت بدینا با افزایش معنی‌داری همراه بوده‌اند [۲۸]. Peters و همکاران (۲۰۱۲) در عضله اسکلتی انسان افزایش PLIN3 را گزارش کردند. آن‌ها نشان دادند که در طی تمرین تناوبی با شدت بالا منابع مورد استفاده برای اکسیداسیون چربی از سمت اسیدهای چرب پلاسمای پیشتر به سمت IMTG سوق داده می‌شود [۲۹]. تمرینات تناوبی با شدت بالا، با افزایش کاتکولامین‌ها و از طریق تحریک گیرنده‌های بتا آدرنرژیک و متعاقب آن فعالشدن CAMP و فسفریلاسیون ATGL پریلپین‌های سطح قطرات چربی که بهبود خود فعالیت HSL را که یک آنزیم تنظیم‌کننده در لیپولیز TG در سلول‌های بافت چرب می‌شوند و بدلیل پیشتر بودن گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در منطقه بافت چربی احساسی در برابر بافت چرب زیر پوستی، لیپولیز را در بافت چرب احساسی افزایش می‌دهند [۳۰]. شدت تمرین، از اهمیت اولیه برای تنظیم اکسیداسیون چربی در افراد برخوردار است و می‌تواند نقش مؤثری در پاسخ پروتئین‌های پوشاننده قطرات چربی داشته باشد. در مطالعات اخیر گزارش شده است که میزان لیپولیز در طی ورزش با شدت بالا برابر با میزان آن در طی ورزش با شدت متوسط می‌باشد و تفاوتی در فعالیت ATGL در شدت‌های ۳۰ و ۶۰ و ۹۰ درصد VO_{2max} دیده نشده است، بلکه این اختلاف مربوط به کاهش گردش خون در بافت چرب می‌باشد که قسمتی از اسید چرب در درون بافت چرب به دام می‌افتد و کاهش در دسترس بودن اسید چرب، از دلایل پایین‌تر بودن میزان اکسیداسیون چربی در شدت‌های بالا است و در تمرینات تناوبی با شدت بالا افزایش قابل ملاحظه‌ای در محتوای پروتئین HSL نیز دیده نشده است [۱۹]. بر اساس اطلاعات جمع‌آوری شده در آزمایشگاه و دیگر تحقیقات موجود در این زمینه می‌توان مدلی جدید تدوین کرد که چگونه لیپولیز در سلول‌های چربی به‌وسیله پریلپین‌ها در سطوح قطرات چربی در پاسخ به شرایط تغذیه‌ای کنترل می‌شود. این مدل در شرایط محدودیت کالریک بلندمدت، جایگزین کنترل فسفریلاسیون لیپاز حساس به هورمون با واسطه‌گری PKA در لیپولیز بافت چربی به جای فعالسازی فعالیت لیپازها می‌گردد. درواقع زمانی که حیوانات در شرایط سیری قرار دارند، PLIN3 به‌طور حداقل فسفریلله شده وجود دارد و شکل‌گیری حفاظه‌های موجود در سطح قطرات چربی بهصورتی است که باعث ایجاد محدودیت در دسترسی لیپازهای سیتوسولیک به تری‌آسیل گلیسرول‌های ذخیره‌شده می‌گردد. لیپولیز در یک سرعت بسیار پایین اتفاق می‌افتد و احتمالاً از طریق

کاهش TNF-α در موش‌های دیابتی می‌شود [۲۲]. آن‌ها اعلام کردند که TNF-α باعث بازدارندگی لیپوپروتئین لیپاز و تحریک لیپولیز در آدیپوسیت‌ها و نیز افزایش اسیدهای چرب غیراشباع در جریان خون می‌شود [۲۳]. از آنجایی که TNF-α عمل انسولین را در سلول‌های کشت داده شده، بلوکه می‌کند، می‌تواند با آسیب‌زدن به پیامرسانی انسولین در سلول‌های عضلانی انسان، به قند خون بالا و مقاومت به انسولین منجر شود [۲۳]. به نظر می‌رسد که بهبود حساسیت به انسولین ناشی از تمرین و محدودیت کالریک در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ ممکن است با مهار کردن سترز پیش از حد سایتوکین‌های پیش‌التهابی تسهیل شود [۲۴]. از طرفی، بسیاری از پژوهشگران بیان کرده‌اند که بهبود آمادگی جسمانی ناشی از اثرات فیزیولوژیک تمرین عامل اساسی بهبود سطح ادیپوسایتوکین‌هاست. بنابراین، به‌نظر می‌رسد که عوامل دیگری به جز کاهش وزن بدن ناشی از محدودیت کالریک می‌تواند در کاهش عوامل التهابی پس از تمرینات ورزشی مؤثر باشد که پژوهشگران این عوامل را به ویژگی ضدالتهابی فعالیت ورزشی نسبت می‌دهند [۲۴]. ممکن است برخی از ویژگی‌های ضدالتهابی فعالیت ورزشی با تعديل سایتوکین‌های تولید شده از بافت چربی باشد. علاوه‌براین، فعالیت ورزشی طولانی مدت موجب کاهش تولید سایتوکین‌های آتروژنیک می‌شود، در حالی که تولید سایتوکین‌های آنتی‌آتروژنیکی را افزایش می‌دهد [۲۵]. از این‌رو می‌توان گفت که ویژگی‌های برنامه تمرینی از جمله مدت‌زمان فعالیت می‌تواند در تغییرات TNF-α بسیار مؤثر باشد. هنگامی که از تمرینات هوایی استفاده شود، مدت‌زمان دوره تحقیق بایستی بالاتر از هشت هفته باشد و زمانی که فعالیت شدید باشد، یک جلسه فعالیت می‌تواند باعث افزایش معنادار این سایتوکین شود [۲۳]. از طرف دیگر از آنجایی که اطلاعات متفاوتی وجود دارد که چه نوع تاریخ عضلانی، IL-6 را بیان می‌کند، به نظر می‌رسد که در فعالیت به‌وسیله نوعی از تارهای عضلانی بیان می‌شود که در فعالیت موردنظر فعال می‌شوند [۲۶]. بنابراین احتمال دارد فراخوانی این نوع تارهای عضلانی به دنبال برنامه تمرینی این پژوهش، کمتر انجام شده باشد. همچنین نتایج پژوهش نشان داد که سطوح PLIN3 در پاسخ به تمرین تناوبی و محدودیت کالریک به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. Covington و همکاران (۲۰۱۵) افزایش بیان PLIN3 را به دنبال یک تمرین حاد (یک وله تمرین) و تحریک لیپولیز و ارتباط با اکسیداسیون چربی گزارش نمودند و نشان دادند که از کار انداختن PLIN3 در میوتیوب‌های اولیه به‌شدت اکسیداسیون چربی را کاهش می‌دهد و به‌نظر می‌رسد در به حرکت درآوردن چربی برای لیپولیز و متabolیسم درگیر است [۲۷]. همچنین به‌نظر می‌رسد تمرین

فراخوانی میتوکندری و اتصال آنها به قطرات چربی می‌تواند اکسیداسیون چربی‌ها را افزایش داده، از تجمع پیش از حد چربی جلوگیری نماید. همچنین، کاهش وزن در گروه تمرین تناوبی شدید و محدودیت کالریک می‌تواند نشان‌دهنده این امر باشد که پریلیپین فسفوریله در قطرات چربی افزایش یافته که موجب لیپولیز بیشتر چربی‌ها شده و از تجمع چربی جلوگیری کرده است و در پایان با کاهش مقادیر چربی سازگاری‌های عضله اسکلتی و توسعه در حساسیت به انسولین را ایجاد می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه مقطع دکتری رشته تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی ورزش می‌باشد که در دانشگاه آزاد واحد تهران مرکز به تصویر (کد پایان ۱۰۱۴۸۱۵۸۰۲۲۱۲۷۰۱۴۰۰۱۶۲۲۹۲۱۱) و بدون حمایت مالی به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از خدمات اساتید محترم دانشکده تقدير و تشکر می‌شود.

References:

- [1] Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Brickley G, Watt P. Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (SI2*) in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 94-101.
- [2] Akbar S, Bellary S, Griffiths HR. Dietary antioxidant interventions in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *British J Diab Vas Dise* 2011; 11: 62-8.
- [3] Layne AS, Nasrallah S, South MA, Howell ME, McCurry MP, Ramsey MW, et al. Impaired muscle AMPK activation in the metabolic syndrome may attenuate improved insulin action after exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1815-26.
- [4] Conn VS, Koopman RJ, Ruppar TM, Phillips LJ, Mehr DR, Hafdahl AR. Insulin sensitivity following exercise interventions: systematic review and meta-analysis of outcomes among healthy adults. *J Prim Care Community Health* 2014; 5: 211-22.
- [5] Cartee GD. Roles of TBC1D1 and TBC1D4 in insulin-and exercise-stimulated glucose transport of skeletal muscle. *Diabetologia* 2015; 58: 19-30.
- [6] Shaw CS, Shepherd SO, Wagenmakers AJ, Hansen D, Dendale P, Van Loon LJ. Prolonged exercise training increases intramuscular lipid content and perilipin 2 expression in type I muscle fibers of patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E1158-E65.
- [7] Paul A, Chan L, Bickel PE. The PAT family of lipid droplet proteins in heart and vascular cells. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 461-6.
- [8] Bosma M, Hesselink MK, Sparks LM, Timmers S, Ferraz MJ, Mattijssen F, et al. Perilipin 2 improves ATGL، لیپازی که با بیشترین ظرفیت خود به قطرات چربی متصل است، کاتالیز می‌شود. زمانی که کاتکولامین‌ها واکنش‌های آبشاری سیگنالینگ گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک را فعال می‌کنند، لیپاز حساس به هورمون فسفوریله شده توسط PKA از سیتوپلاسم به سطوح قطرات چربی دسترسی پیدا می‌کنند، جایی که منابع چربی به PLIN3 فسفوریله شده توسط PKA متصل می‌شود. این لیپاز قوی به سوبستراهای تری‌آسیل گلیسرول و دی‌آسیل گلیسرول به منظور سرعت بخشیدن به لیپولیز با همکاری ATGL دسترسی پیدا می‌کند [۳۱]. در تحقیق حاضر مقدار ATGL و PKA بررسی نشده است و از محدودیت‌های تحقیق به شمار می‌رود.
- [9] Shepherd SO, Cocks M, Tipton K, Ranasinghe AM, Barker TA, Burniston JG, et al. Sprint interval and traditional endurance training increase net intramuscular triglyceride breakdown and expression of perilipin 2 and 5. *J Physiol* 2013; 591: 657-75.
- [10] Pourteymour S, Lee S, Langleite TM, Eckardt K, Hjorth M, Bindesbøll C, et al. Perilipin 4 in human skeletal muscle: localization and effect of physical activity. *Physiol Rep* 2015; 3: e12481.
- [11] Shepherd SO, Cocks M, Tipton K, Ranasinghe AM, Barker TA, Burniston JG, et al. Preferential utilization of perilipin 2-associated intramuscular triglycerides during 1 h of moderate-intensity endurance-type exercise. *Exp Physiol* 2012; 97: 970-80.
- [12] Songstad NT, Kaspersen K-HF, Hafstad AD, Basnet P, Ytrehus K, Acharya G. Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. *PloS One* 2015; 10: e0143095.
- [13] Kim DH, Kim SH, Kim WH, Moon CR. The effects of treadmill exercise on expression of UCP-2 of brown adipose tissue and TNF- α of soleus muscle in obese Zucker rats. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 17: 199.
- [14] Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and

نتیجه‌گیری

با توجه به این که TNF- α و IL-6، نقش کمک‌کننده در سندروم‌های متابولیک، مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو دارند، ممکن است این عوامل در جلوگیری از ابتلا به این بیماری‌های متابولیکی سودمند باشند. همچنین تمرین تناوبی شدید و محدودیت کالریک احتمالاً می‌تواند موجب بیان پریلیپین ۳ شده که همسو با

insulin sensitivity in skeletal muscle despite elevated intramuscular lipid levels. *Diabetes* 2012; 61: 2679-90.

- [9] Shepherd SO, Cocks M, Tipton K, Ranasinghe AM, Barker TA, Burniston JG, et al. Sprint interval and traditional endurance training increase net intramuscular triglyceride breakdown and expression of perilipin 2 and 5. *J Physiol* 2013; 591: 657-75.
- [10] Pourteymour S, Lee S, Langleite TM, Eckardt K, Hjorth M, Bindesbøll C, et al. Perilipin 4 in human skeletal muscle: localization and effect of physical activity. *Physiol Rep* 2015; 3: e12481.
- [11] Shepherd SO, Cocks M, Tipton K, Ranasinghe AM, Barker TA, Burniston JG, et al. Preferential utilization of perilipin 2-associated intramuscular triglycerides during 1 h of moderate-intensity endurance-type exercise. *Exp Physiol* 2012; 97: 970-80.
- [12] Songstad NT, Kaspersen K-HF, Hafstad AD, Basnet P, Ytrehus K, Acharya G. Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. *PloS One* 2015; 10: e0143095.
- [13] Kim DH, Kim SH, Kim WH, Moon CR. The effects of treadmill exercise on expression of UCP-2 of brown adipose tissue and TNF- α of soleus muscle in obese Zucker rats. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 17: 199.
- [14] Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and

- adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity* 2007; 15: 3023-30.
- [15] Sztalryd C, Kimmel AR. Perilipins: lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. *Biochimie* 2014; 96: 96-101.
- [16] Van Aggel-Leijssen DP, Saris WH, Wagenmakers AJ, Senden JM, Van Baak MA. Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men. *J Appl Physiol* 2002; 92(3):1300-9.
- [17] Louche K, Badin P-M, Montastier E, Laurens C, Bourlier V, de Glisezinski I, et al. Endurance exercise training up-regulates lipolytic proteins and reduces triglyceride content in skeletal muscle of obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4863-71.
- [18] MacPherson RE, Herbst EA, Reynolds EJ, Vandenboom R, Roy BD, Peters SJ. Subcellular localization of skeletal muscle lipid droplets and PLIN family proteins OXPAT and ADRP at rest and following contraction in rat soleus muscle. *A Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: R29-R36.
- [19] Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH. Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E857-E62.
- [20] Gallardo-Montejano VI, Saxena G, Kusminski CM, Yang C, McAfee JL, Hahner L, et al. Nuclear Perilipin 5 integrates lipid droplet lipolysis with PGC-1 α /SIRT1-dependent transcriptional regulation of mitochondrial function. *Nat Commun* 2016; 7: 1-14.
- [21] Liu Y, Ni Y, Zhang W, Sun YE, Ma Z, Gu X. Antinociceptive effects of caloric restriction on post-incisional pain in nonobese rats. *Sci Rep* 2017; 7: 1-11.
- [22] Collins-Hooper H, Sartori R, Macharia R, Visanuvimol K, Foster K, Matsakas A, et al. Propeptide-mediated inhibition of myostatin increases muscle mass through inhibiting proteolytic pathways in aged mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 1049-59.
- [23] Pervaiz N, Hoffman-Goetz L. Immune cell inflammatory cytokine responses differ between central and systemic compartments in response to acute exercise in mice. *Exerc Immunol Rev* 2012; 18: 142-57.
- [24] Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiatto F, et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 257-68.
- [25] Kuramoto K, Sakai F, Yoshinori N, Nakamura TY, Wakabayashi S, Kojidani T, et al. Deficiency of a lipid droplet protein, perilipin 5, suppresses myocardial lipid accumulation, thereby preventing type 1 diabetes-induced heart malfunction. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 2721-31.
- [26] Sishi B, Loos B, Ellis B, Smith W, du Toit EF, Engelbrecht AM. Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Exp Physiol* 2011; 96: 179-93.
- [27] Minnaard R, Schrauwen P, Schaart G, Jorgensen JA, Lenaers E, Mensink M, et al. Adipocyte differentiation-related protein and OXPAT in rat and human skeletal muscle: involvement in lipid accumulation and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4077-85.
- [28] Stuart CA, South MA, Lee ML, McCurry MP, Howell ME, Ramsey MW, et al. Insulin responsiveness in metabolic syndrome after eight weeks of cycle training. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 2021.
- [29] Peters SJ, Samjoo IA, Devries MC, Stevic I, Robertshaw HA, Tarnopolsky MA. Perilipin family (PLIN) proteins in human skeletal muscle: the effect of sex, obesity, and endurance training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37: 724-35.
- [30] van Loon LJ, Koopman R, Stegen JH, Wagenmakers AJ, Keizer HA, Saris WH. Intramyocellular lipids form an important substrate source during moderate intensity exercise in endurance-trained males in a fasted state. *J Physiol* 2003; 553: 611-25.
- [31] Dubé JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Sauers SE, Goodpaster BH. Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athlete's paradox revisited. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E882-E8.