مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۱۲، اسفند ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید و تداومی هوازی بر بیان ژن *IRE1* و همبستگی آن با شاخص مقاومت به انسولین در بافت کبد موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

مهرنوش بهمنی: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد تهران مرکز، تهران، ایران

مقصود پیری: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) m.peeri@iauctb.acir

محمد علی آذربایجانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

مریم دلفان: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: هدف از پژوهش حاضر تعیین تاثیر تمرینات تداومی هوازی و تناوبی شدید بر برخی از عوامل استرس شبکه آندوپلاسمیک (بیان ژن IRE_1) و همبستگی آن با شاخص مقاومت به انسولین در بافت کبد موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

روش کار: ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (وزن ۱۸۰-۱۶۰ گرم) پس از ۷ ماه تغذیه با رژیم غذایی پرچرب حاوی فروکتوز در سه گروه کنترل، تمرین تداومی هوازی و تناوبی شدید قرار گرفتند و پنج روز در هفته به مدت دوماه پروتکل تمرینی را انجام دادند. نمونه خونی۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، جمع‌آوری و بافت کبد بلافاصله استخراج شد. تحلیل داده‌ها با آزمون ANOVA، آزمون تعقیبی توکی و همبستگی پیرسون انجام گرفت.

یافته‌ها: هر دو مدل تمرینی، کاهش بیان ژن IRE_1 را در کبد موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به گروه کنترل به دنبال داشت (P=۰/۰۰۵)، امّا اختلاف معناداری در دو گروه تمرینی مشاهده نشد (P=۰/۸۷۷). بین بیان ژن IRE_1 و شاخص مقاومت به انسولین همبستگی مشاهده شد به طوری که کاهش بیان ژن IRE_1، کاهش شاخص مقاومت به انسولین را به دنبال داشت (p=۰/۰۰۳ ، r=-۰/۶۶۷).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که از هر دو روش تمرین تداومی هوازی و تناوبی شدید برای بهبود شاخص‌های مورد مطالعه آزمودنی‌های دیابتی نوع ۲ می‌توان استفاده کرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

تمرین تداومی هوازی،
تمرین تناوبی شدید،
دیابت نوع ۲،
ژن IRE1، موش صحرایی،
مقاومت به انسولین

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۰۹
تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۲

شیوه استناد به این مقاله:

Bahmani M, Piri M, Azarbayjani M, Delfan M. The effect of the aerobic continues versus high-intensity interval training on IRE1 expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus. Razi J Med Sci. 2020;26(12):67-77.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

Razi Journal of Medical Sciences.2020;26(12):67-77. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The effect of the aerobic continues versus high-intensity interval training on IRE1 expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus

Mehrnoush Bahmani, PhD Student of Exercise Physiology, Islamic Azad University Central Tehran Branch, Tehran, Iran
Maghsoud Peeri, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding author) m.peeri@iauctb.acir
Mohammadali Azarbayjani, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Maryam Delfan, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physiology Education and Sport Sciences, Al-Zahra University, Tehran, Iran

Abstract

Background: The purpose of this study was to determine effect of the aerobic continuous versus high-intensity, interval training on IRE1 expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus.
Methods: Twenty-four heads of male Wistar rats (weight 160-180 g) after 7 months of high-fructose-containing diet were divided into three groups of control, aerobic continuous and intermittent exercise. They practiced the protocol in five days a week for two months. Blood samples were collected 24 h after the last training session, and liver tissue was immediately extracted. Pearson correlation, one-way ANOVA and Tukey post hoc test were used to analyze the data.
Results: Both exercise models reduced IRE1 gene expression in the liver of type 2 diabetic rats compared to the control group (P=0.005), but no significant differences were observed between the two exercise groups (P=0.877). There was a correlation between the expression of IRE1 gene and insulin resistance index such that decrease of IRE1 gene expression resulted in decrease of insulin resistance index (r=-0.667, p=0.003).
Conclusion: The results of this research show that both HIIT and continuous aerobic training can be used to improve the studied parameters in type 2 diabetic subjects.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Aerobic Continuous Exercise,
High-intensity interval training,
Type 2 Diabetes,
IRE1 Gene,
Rat,
Insulin resistance

Received: 31/08/2019
Accepted: 01/02/2020

Cite this article as:
Bahmani M, Piri M, Azarbayjani M, Delfan M. The effect of the aerobic continues versus high-intensity interval training on IRE1 expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus. Razi J Med Sci. 2020;26(12):67-77.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

مقدمه

مقاومت به انسولین درکبد نقش مهمی در توسعه دیابت نوع ۲ دارد (۱، ۲). کاهش حساسیت به انسولین کبدی، هیپرگلیسمی و تولید گلوکز کبدی را افزایش می دهد و هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی مزمن در بیماران دیابتی را تشدید می‌کند (۳). چاقی با فعال شدن سیگنالینگ استرس سلولی و مسیرهای التهابی همراه است (۴، ۵). با این حال، منشاء این استرس شناخته شده نیست. یک بازیکن کلیدی در پاسخ استرس سلولی، شبکه آندوپلاسمی است که در سنتز و پردازش پروتئین های ترشحی و غشایی نقش دارد. محققین ارتباط نزدیکی بین دو فرایند مولکولی التهاب و عملکرد نامناسب شبکه آندوپلاسمیک که در بیماری های متابولیک دخیل هستند، یافته اند و پیشنهاد می کنند که تمرکز بر روی یافتن این ارتباط می‌تواند منجر به کشف روش‌های درمانی جدید شود. بسیاری از بیماری های مزمن مانند چاقی و دیابت نوع ۲ و یا بیماری های نورولوژیک مانند بیماری آلزایمر با استرس شبکه آندوپلاسمی ارتباط دارند (۶).

تنش پاتولوژیک کبد باعث اختلال همئوستازیس و منجر به انباشت پروتئین های باز UPR (Unfolded Protein Response) در لومن شبکه آندوپلاسمی می شود (۷،۸). به تازگی، روشن شده است بین UPR و توسعه سرطان ارتباط نزدیکی وجود دارد. به عنوان مثال، بیان بیش از حد XBP1 (X-box binding protein 1) با میلوماهای چندگانه و گسترش سرطان ارتباط دارد (۹). در سلول‌های یوکاریوتی، سیگنالینگ پاسخ پروتئین باز (UPR) توسط سه پروتئین میانجیگری می‌شوند: ۱- PKR فاکتور آغازکننده شبه یوکاریوتی 2α کیناز یا PERK (Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase)، ۲- آنزیم مورد نیاز اینوزیتول ۱یا IRE1 (Insoitol- requiring enzyme 1) و ۳- عامل رونویسی فعال ۶ یا ATF6 (Activating transcription factor 6) که سه سنسور اصلی تنش شبکه آندوپلاسمیک هستند (۱۰). پروتئین تنظیم شده با گلوکز ۷۸ یا GRP78 (Glucose regulated protein 78)، سنسور اولیه تنش شبکه آندوپلاسمیک ER (endoplasmic reticulum) به سه پروتئین بین غشایی شبکه آندوپلاسمیک یعنی PERK، IRE1 و ATF6 متصل می‌شود و از فعال شدن آنها جلوگیری می‌کند (۱۱،۱۲). IRE1 ، جانکیناز JNK (C- JUN N-terminal kinase)، را فسفریله می کند، فسفریله کردن جانکیناز به وسیله مهار IRS1 (Insulin- receptor substrate) توسط فسفوریلاسیون در Ser 307، و مهار IB کیناز IKK (IKB kinase) انجام می شود که به فعال شدن NFB (NFKB) و در نهایت به پاسخ التهابی و اختلال سیگنالینگ انسولین منجر می‌شود (۱۳). خانواده فاکتور رونویسی NF-kB ژن‌هایی که در یک مجموعه گسترده ای از فرآیندها شامل التهاب، واکنش‌های ایمنی، آپوپتوز و تورمورژنز دخیل هستند را تنظیم می‌کند (۱۴). اگرچه فعال‌سازی UPR منجر به فعال‌شدن IRE1 kinase می شود ولی سهم عملکردی IRE1 کیناز در پاسخ پروتئین باز (UPR) به خوبی مشخص نشده است، همچنین IRE1 کیناز با TRAF2 (TNF receptor-associated factor a) به عنوان یک پروتئین آداپتوری که IRE1 را به JNK متصل می‌کند و موجب فعال‌شدن JNK می‌شود در تعامل است (۱۵). بنابراین فعال‌شدن NF-kB در طول استرس شبکه آندوپلاسمی به وسیله IRE1-TRAF2 انجام می‌گیرد، و از طریق JNK صورت نمی‌گیرد (۱۶). غیر فعال کردن IRE1 یک فرایند فعال است و صرفا به دنبال کاهش مداوم در پروتئینهای بد تا خورده شبکه آندوپلاسمی است. همچنین تضعیف IRE1 جزء جدایی ناپذیر برنامه های آنابولیک است با این حال، اطلاعات راجع به غیر فعال کردن IRE1 برای رهایی از استرس شبکه آندوپلاسمی محدود است (۱۷). در بسیاری از مطالعات، ورزش منظم و فعالیت‌بدنی به عنوان یک استراتژی موثر برای پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ شناخته شده است (۱۸). فعالیت‌بدنی با کاهش سیتوکین‌های (IFN-γ) (IL-1β) (Interleukin 1 β) از طریق فعال سازی عامل رونویسی STAT3 ، منجر به کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز می‌شود و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

از سلول های β انسانی و جوندگان در برابر استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز حفاظت می‌کند، امّا هنوز ثابت نشده است که فعالیت بدنی چگونه آپوپتوز سلول های β که در استرس متابولیکی و التهاب نقش دارند را کاهش می‌دهد (۱۸،۱۹). محققان اثرات تمرین مقاومتی روی پاسخ پروتئینی باز (UPR) و عملکرد میتوکندری در سلولهای تک هسته ای خون محیطی (Peripheral blood mononuclear cells) PBMCs افراد مسن را بررسی کردند، نتایج بدست آمده نشان داد که ۸ هفته تمرین مقاومتی، UPR و فعالیت میتوکندری را تحریک می کند، همچنین از فعال سازی میتوفاژی پروتئین های باز در PBMCs افراد مسن جلوگیری می کند (۲۰). در تحقیقی استرس شبکه آندوپلاسمی و شبه پپتید گلوکاگون ۱ یا GLP-1 (Glucagon- like peptide –1) نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۲ در تمرینات کم شدت در مقابل تمرینات پرشدت بررسی و مشخص شد که وضعیت پروتئین تنظیم شده با گلوکز ۷۸ (GRP78) و دی پپتیدیل دیاپپتیداز ۴ بهبود یافت، امّا میزان بهبودی از نظر آماری معنی دار نبود. در نتیجه تمرینات ورزشی با شدت بالا، ممکن است منجر به بهبود ترکیب بدن، کنترل گلیکوزمی، بهبود استرس شبکه آندوپلاسمی و پپتید شبه گلوکاگون ۱ در نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۲ شود (۱۸). از طرفی مقایسه استرس شبکه آندوپلاسمی و پاسخ حیاتی میتوکندری بعد از ۱۲ هفته تمرین در عضله قلب موش صحرایی میانسال نشان داد که پس از تمرین، فسفوریلاسیون شبه کیناز شبکه آندوپلاسمی (PKR) به عنوان نشانگر استرسER به طور معنی-داری کاهش یافت ولی سطوح GRP78 که یکی دیگر از نشانگرهای استرس ER می باشد به طور معنی داری در دو نوع تمرین تفاوت نداشت. بنابراین، هر دو نوع تمرین هوازی (AE) و تمرین مقاومتی (RE) با شدت بالا، از عضله قلب به طور موثر محافظت می‌کنند (۲۱). نتایج مطالعه ای در موش های چاق شده با رژیم غذایی که تمرین استقامتی انجام دادند، افزایش و بهبود پاسخ پروتئین باز را در عضلات نعلی و تیبیال قدامی و همچنین در کبد و پانکراس نشان داد (۲۲). برخی محققان نیز دریافته‌اند که اگرچه استرس متابولیک ناشی از ورزش، می‌تواند UPR را فعال کند، ولی استرس شبکه آندوپلاسمی ناشی از ورزش با شدت متوسط و شدید به عنوان یک مکانیسم محافظتی علیه عوامل استرس زا عمل می‌کند، با این حال،پاسخ‌های بیولوژیکی با توجه به شدت فعالیت متغیر است و باعث ایجاد درجه‌های مختلف فعال شدن ERS و UPR می شود (۲۳). در بررسی اثرات تمرین تداومی و تناوبی بر مکانیسم های کنترل گلیسمی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، بهبود سیگنالینگ انسولین در عضلات اسکلتی و عدم تغییر در ترشح انسولین درتمرینات تداومی مشاهده شده است و این در حالی است که کنترل گلیسیمی در تمرین تناوبی بهبود بیشتری یافته است (۲۴). مطالعه دیگری نشان داد ورزش بر فعالیت UPR درمغز موشهای سوری با رژیم غذایی کم چرب و یا پرچرب تاثیرقابل توجهی داشت و در سطوح بالا آن را تنظیم کرد. چاپرن های ۴-فنیل بوتیریک اسید (PBA) تمایل به کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی در هیپوتالاموس داشتند و در این شرایط، ورزش نقش مهمی برای تنظیم فعالیت UPR به دنبال داشت (۶). تمرین استقامتی، مقاومت به انسولین، التهاب بافت چربی و بیماری کبد چرب غیر الکلی NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Dieses) را کاهش می‌دهد، که اغلب همراه با کاهش وزن است. تمرینات با شدت بالا HIIT (High Intensity Interval Training) به غیر از کاهش وزن، باعث کاهش قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود، با این حال، اندامی که تحت تاثیر قرار می‌گیرند و مکانیسم‌های میانجی‌گری در کاهش اثرات گلوکز هنوز شناخته شده نیست. فعالیت بدنی شدید باعث افزایش فسفریلاسیون و مهار کراتین های استیل کروم ACC (acetyl-CoA carboxylase) توسط (AMP) پروتئین کیناز فعال شده یا AMPK (AMP-activated protein kinase) در بافت عضلانی، بافت چربی و کبد می‌شود. AMPK و ACC آنزیم‌های کلیدی هستند که متابولیسم اسید های چرب، چربی کبد، التهاب بافت چربی و حساسیت انسولین را تنظیم می‌کنند امّا اهمیّت این مسیر در تنظیم حساسیت به انسولین با HIIT ناشناخته است (۲۵). تمرینات تناوبی شدید، گلیسمی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کنترل می‌کند و باعث کاهش هیپرگلیسمی می‌شود (۲۶). همچنین تمرین تناوبی شدید و آموزش تغذیه،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

شاخص‌های قلبی و متابولیک را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود داده است (۲۷). برخی محققان معتقدند روش درمانی با استفاده از تمرینات شدید تناوبی نسبت به روش تداومی متوسط در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ سود بیشتری را در پی دارد. بنابراین روش تمرینی HIIT را برای درمان افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ تجویز می‌کنند (۲۸). تمرینات ورزشی با شدت بالا، که شامل تمرینات انفجاری شدید و تکراری همراه با دوره‌های بازگشت به حالت اولیه و ریکاوری است، ممکن است یک گزینه جذاب در اجرای یک برنامه تمرین ورزشی شدید در افراد دیابتی نوع ۲ باشد با این حال، مزایای بالقوه تمرینات پرشدت در مورد پارامترهای بیماری در دیابت نوع ۲ هنوز به طور کامل شناخته نشده است (۱۸). حال با توجه به نتایج متفاوت تحقیقات، سوال این است آیا تمرین تناوبی در مقایسه با تمرین تداومی بر روی شاخص های التهاب شبکه آندوپلاسمیک در کبد از جمله بیان ژن IRE1 و شاخص مقاومت به انسولین می تواند موثرتر باشد یا خیر؟ لذا این مطالعه با هدف تعیین تاثیر تمرینات تداومی هوازی و تناوبی شدید بر برخی از عوامل استرس شبکه آندوپلاسمیک (بیان ژن IRE1) و همبستگی آن با شاخص مقاومت به انسولین در بافت کبد موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش کار

تحقیق حاضر از نوع تجربی و بنیادی است. دو روش تمرین تناوبی شدید و تداومی به عنوان متغیرهای مستقل اعمال گردید و بیان ژن IRE1 ، گلوکز پلاسما، انسولین ، شاخص مقاومت به انسولین و وزن موش‌ها به عنوان متغیرهای وابسته اندازه گیری شدند. مطالعه بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (سن ۶-۵ هفته، وزن ۱۶۰ تا ۱۸۰ گرم، تهیه شده از موسسه تحقیقات رازی) انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد حیوان‌های آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتیگراد؛ رطوبت ۵۰-۴۰ درصد، سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند و همگی در قفس های مخصوص، آزادانه به غذای استاندارد که به شکل پلت بود و آب، دسترسی داشتند. تمام مراحل با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی (پروتکل هلیسنگی، ۲۰۰۶) با اخذ کد اخلاق (IR.SBMU.RETECH.REC.1395.883) تصویب و انجام شد.

به منظور القاء دیابت، موش ها به مدت ۷ ماه با غذای پرچرب و حاوی فروکتوز تغذیه شدند، غذا در انستیتو رازی تهیه شد که برای ساخت ۱۰۰ کیلوگرم پلت پرچرب، ۴۵ کیلوگرم پودر پلت استاندارد، ۳۰ کیلوگرم چربی حیوانی حاصل از آب کردن دنبه گاو و ۲۵ کیلوگرم فروکتوز استفاده و به شکل پلت استاندارد قالب زده شد. به منظور تایید القای دیابت نوع ۲، میزان قند خون ناشتا با گلوکومتر ARKRAY 01-mini (ساخت کشور ژاپن) و با نمونه گیری خون از دم موش ها اندازه گیری شد و سطوح گلوکز بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر به عنوان مشخصه القای دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد(۲۹). پس از تایید القای دیابت، موش ها هیچگونه درمان با انسولین را در دوره پژوهش نداشتند و در انتهای پژوهش سه سر از موش های صحرایی به دلیل نرسیدن به معیارهای پژوهش کنار گذاشته شدند. پس از القاء دیابت، پروتکل پژوهشی تمرین آغاز گردید. لازم به ذکر است که در تمامی دوره تمرینی نیز رژیم غذایی پر چرب مورد استفاده قرار گرفت. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به سه گروه ۷ تایی کنترل (C)، تداومی هوازی (CT)، تناوبی شدید (HIIT) تقسیم و به مدت یک هفته به مدت ۳ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۶ تا ۱۰ متر در دقیقه با تردمیل ویژه جوندگان و نحوه دویدن بر روی آن آشنا شدند. سپس با استفاده از آزمون فزاینده لئونارد و همکاران (۲۰۰۷) سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی محاسبه و برای تعیین شدت تمرین استفاده شد، به این صورت که پس از ۳ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه، سرعت نوار گردان هر دو دقیقه یک بار به میزان ۴ متر بر دقیقه افزایش یافت. حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که موش ها حداقل ۱ تا ۳ دقیقه نتوانند با سرعت ثابت بدوند و پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نباشند (۳۰). بعد از یک هفته آشناسازی، هر دو گروه تمرینی ۵ روز در هفته، به مدت هشت هفته به ترتیب تمرینات تداومی هوازی و HIIT را انجام دادند. برنامه تمرین هوازی تداومی عبارت بود از ۵ دقیقه گرم و سرد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

کردن با ۳۰ درصد سرعت بیشینه، ۶ دقیقه دویدن با ۶۰ درصد سرعت بیشینه در هفته اول (۹ متر بر دقیقه) که به ۲۱ دقیقه دویدن با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه (۱۵ متر بر دقیقه) در پایان هفته هشتم رسید. در مجموع زمان کل تمرین هوازی تداومی در دو هفته آخر ۳۰ دقیقه بود (۳۱). درروز ششم هر دو هفته یک بار سرعت بیشینه موش ها اندازه گیری و شدت تمرین بر اساس آن تعیین گردید (۳۰،۳۱). در این مدت جهت ایجاد شرایط کاملا یکسان،گروه کنترل نیز ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه بر روی نوار گردان بی حرکت قرارگرفتند.

پروتکل (HIIT) شامل ۵ دقیقه گرم و سرد کردن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه (۵ متر بر دقیقه) و تناوب تمرین با شدت ۸۰ درصد سرعت بیشینه (۱۲ متر بر دقیقه) در هفته اول، ۹۰ درصد سرعت بیشینه (۱۶ متر بر دقیقه) از هفته دوم تا پایان هفته هشتم اجرا شد. لازم به ذکر است با توجه به سازگاری ایجاد شده حداکثر سرعت بیشینه به ۲۸ متر بر دقیقه رسید. تناوب با شدت پائین۳۰ درصد سرعت بیشینه (۱۰ متر بر دقیقه)، تعداد تناوب با شدت بالا در هفته اول با ۲ تکرار و در هفته های دوم و سوم با ۳ تکرار و از هفته چهارم تا هفته هشتم ۴ تکرار بود. زمان تناوب با هر دو شدت بالا و پائین ۲ دقیقه بود.

سنجش متغیرهای پژوهش: ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرین، موش ها به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی هوش شدند. نمونه خونی به طور مستقیم از قلب موش ها جمع‌آوری و جداسازی پلاسما با سانترفیوژ کردن در دمای ۱۵ درجهٔ سانتیگراد به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه انجام شد. سپس بافت کبد بلافاصله استخراج و در نیتروژن منجمد و برای سنجش بیان ژن در فریزر ۸۰- نگه داری شد. جهت سنجش بیان ژن IRE1 از روش Real time-PCR استفاده شد. بدین منظور ابتدا استخراج RNA تام به وسیله کیت miRNeasyMini Kit (50) (Qiagene ساخت آلمان) و طبق دستور العمل کیت انجام شد. نسبت جذبی ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانومتر برای تمام نمونه های استخراج شده بین ۱/۸ تا ۲ بود. جهت بررسی کیفیتRNA استخراج شده از روش الکتروفروز و ژل آگارز۱ درصد استفاده شد. پیش از سنتز cDNA برای اطمینان از نبود DNA در نمونه استخراج شده treatment DNAs (thermos scientific، ساخت آلمان) انجام گرفت. سنتز cDNA با کیت Transe criptor first strand cDNAsinthesis kit (Roch، ساخت آلمان) طبق دستورالعمل کیت ها انجام شد. برنامه Real time PCR به وسیله دستگاه (Rotrogene 6000, corbet" ساخت آلمان انجام گرفت. این برنامه بر اساس SYBER Green (Ampligon، ساخت دانمارک) با دور ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه و بلافاصله ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۶۰ ثانیه با پرایمر طراحی شده (ساخت نیکا زیست ژن ایران) انجام شد. سنجش گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز (شرکت پارس آزمون) و اندازه گیری مقادیر انسولین از روش الایزا (Crystal chem، ساخت کانادا) با ضریب تغییر ۰/۰۵ و حساسیت ۱ ml/dl بررسی گردید . شاخص مقاومت به انسولین به روش HOMA-IR با فرمول زیر اندازه گیری شد (۳۲):

HOMA-IR (انسولین ناشتا) =

([µU/mL (گلوکز ناشتا × (mmol/L)] /22.5

داده‌ها در نرم‌افزارspss نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. طبیعی بودن داده‌ها با آزمون نرمالیته کولموگروف- اسمیرنوف (K-S) بررسی گردید، ولی معنادار نبودن این آزمون (p>۰/۰۵) باعث شد از روش‌های دیگری استفاده شود، از جمله: برای بررسی تأثیر معناداری بین دو گروه در متغیرهای پژوهش از آزمون آماری T مستقل و برای تعیین رابطه بین متغیرها از همبستگی پیرسون استفاده شد. همچنین جهت تعیین معنادار بودن اختلاف بین سه گروه پژوهش از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One way Anova) و با توجه به همگن بودن واریانس‌ها از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد.

یافته‌ها

در پژوهش حاضر، ابتدا میانگین وزن موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. میانگین وزن موش‌ها در هفته‌ی اول تمرین در گروه کنترل برابر ۱۲/۳±۳۵۲/۵ گرم و پس از هشت هفته برابر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

جدول ۱- مقادیر بیان ژن IRE1 در گروه های پژوهش

متغیر	C	CET	HIIT
IRE_1	۱±۰۰۰۰۰	۰/۶۱۸۸±۰/۳۲۷۶۷	۰/۱۵۹۴۷±۰/۵۵۹۲

جدول ۲- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای بیان ژن IRE1

متغیر	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	ارزش P
بین گروهی	۰/۶۸۶	۲	۰/۳۴۳	۷/۷۵۴	۰/۰۰۵*
درون گروهی	۰/۶۶۴	۱۵	۰/۰۴۴		
کل	۱/۳۵۰	۱۷			

۳۵۱/۷±۱۵/۵ گرم بود. در گروه تمرین هوازی تداومی در هفته‌ی اول ۳۵۷/۳±۹/۷ گرم و در هفته‌ی هشتم ۳۷۹/۴±۹/۹ گرم مشاهده شد. همچنین در گروه تمرین تناوبی شدید در هفته‌ی اول این میانگین برابر ۳۵۵/۲±۷/۸ گرم و در هفته‌ی هشتم برابر ۳۷۴/۰±۱۱/۴ گرم بود که در این جا تغییرات معنادار از لحاظ آماری در گروه تمرینی استقامتی و تناوبی شدید نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید.

همچنین میانگین گلوکز پلاسما، انسولین پلاسما و شاخص HOMA در هر سه گروه تمرین‌های تناوبی و استقامتی و گروه کنترل مورد بررسی قرارگرفت. میانگین گلوکز در گروه کنترل برابر ۱۰/۳۰ ± ۳۰۵/۵۰ میلی گرم / دسی لیتر و در گروه تمرین هوازی تداومی برابر ۱۸/۰۳ ± ۱۹۷/۸۳ میلی گرم / دسی لیتر بود که تغییر معنادار در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل را نشان داد. همچنین این میانگین درگروه تمرین تناوبی شدید برابر ۱۳/۳۱ ± ۱۳۳/۱۷ میلی گرم / دسی لیتر بود که نسبت به هر دو گروه کنترل و تمرین هوازی تداومی، تغییر معنادار مشاهده شد.

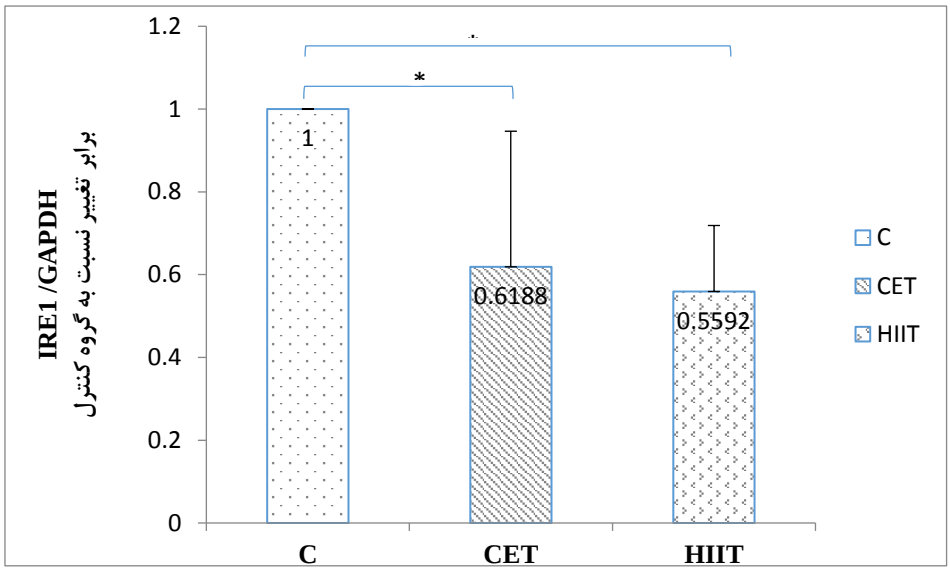
میزان انسولین نیز همانند گلوکز بررسی شد که نتایج مشابهی داشت. در گروه کنترل میزان انسولین برابر ۰/۱۱ ± ۸/۵۶۵ پیکو گرم / دسی لیتر بود و درگروه‌های تمرین استقامتی و تناوبی به ترتیب ۰/۰۸ ± ۵/۶۹۳ و ۰/۱۱ ± ۴/۶۶۸ پیکو گرم / دسی لیتر بود. تغییر معنادار در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل دیده شد. در انتها تغییرات شاخص HOMA-IR که نشان‌دهنده‌ی میزان مقاومت به انسولین است، بررسی گردید و این شاخص در گروه تمرین استقامتی ۰/۲۶ ± ۲/۷۸۲ ، در گروه تمرین تناوبی برابر ۰/۱۵ ± ۱/۵۳۰ و در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل که برابر ۰/۱۹ ± ۶/۴۳۵ بود، تغییر معنادار داشت. علاوه براین طبق یافته‌های پژوهش تغییر معنادار گروه تناوبی نسبت به گروه تمرین استقامتی نیز دیده شد. میانگین مقادیر بیان ژن IRE1 هر سه گروه پژوهش در جدول ۱ ارائه شده است.

نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد اختلاف معنا داری در بیان ژن IRE1 کبد موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲، (F=۷/۷۵۴ و P=۰/۰۰۵)، بین دو گروه تمرین تداومی و تناوبی شدید با گروه کنترل وجود دارد همچنین با توجه به شکل ۱، هر دو مدل تمرین موجب کاهش معنادار بیان ژن IRE1 نسبت به گروه کنترل شده است که این کاهش در تمرینHIIT محسوس‌تر است (p<۰/۰۵).

همچنین با توجه به برابر بودن واریانس نمونه‌ها (p<۰/۰۵)، از آزمون تعقیبی Tukey برای یافتن جایگاه معنی‌داری استفاده شد، در جدول ۳ نتایج بررسی بین گروهی حاصل از آزمون Tukey حاکی از این است که جایگاه معنی‌داری بین گروه تمرین تناوبی شدید و گروه کنترل (p<۰/۰۵) و همچنین بین گروه کنترل و گروه تمرین تداومی هوازی (p<۰/۰۵) وجود دارد امّا بین دو گروه تمرین تداومی و تناوبی شدید (p<۰/۰۵) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است. اگرچه میزان کاهش ژن IRE1 در تمرین تناوبی شدید بیشتر است ولی مقدار این افزایش معنی دار نیست.

در بررسی رابطه بین بیان ژن IRE1 و شاخص مقاومت به انسولین در کبد موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ پس از یک دوره ۸ هفته ای تمرین تناوبی شدید و تداومی ، نتایج آزمون همبستگی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]



* نشانه معناداری نسبت به کنترل

شکل ۱- تغییرات بیان ژن IRE1 در گروه‌های پژوهش (برابر تغییر نسبت به گروه کنترل)

جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبیTukey برای بیان ژن IRE1

گروه	گروه	اختلاف میانگین	خطای استاندارد	ارزش P
کنترل		۰/۳۸۱۲۲*	۰/۱۲۱۴۷	۰/۰۱۸
CET	HITT	۰/۴۴۰۸۴*	۰/۱۲۱۴۷	۰/۰۰۷
CET	کنترل	-۰/۳۸۱۲۲*	۰/۱۲۱۴۷	۰/۰۱۸
HITT		۰/۰۵۹۶۳	۰/۱۲۱۴۷	۰/۸۷۷
HITT	کنترل	-۰/۴۴۰۸۴*	۰/۱۲۱۴۷	۰/۰۰۷
CET		-۰/۰۵۹۶۳	۰/۱۲۱۴۷	۰/۸۷۷

*نشان دهنده معنادار بودن اختلاف میانگین در سطح ۰/۰۵

جدول ٤- نتایج آزمون همبستگی پیرسون بین بیان ژن IRE1 و شاخص مقاومت به انسولین

متغیر	میزان همبستگی با شاخص مقاومت به انسولین	ارزش P
IRE1	۰/۶۶۷**	۰/۰۰۳

**نشان دهنده معنادار بودن اختلاف میانگین در سطح ۰/۰۵

پیرسون در جدول ۴، وجود همبستگی مثبت معنادار بین بیان ژن IRE1 (میزان همبستگی r=۰/۶۶۷) با شاخص مقاومت به انسولین در کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ را نشان داد (P=۰/۰۰۳ < ۰/۰۵)، در نتیجه کاهش ژن IRE1، کاهش مقاومت به انسولین را در کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بعد از یک دوره فعالیت ورزشی یا ۸ هفته تمرین تناوبی شدید و تداومی به دنبال دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، ۲۴ موش صحرایی پس از ۷ ماه تغذیه با رژیم غذایی پرچرب حاوی فروکتوز و القاء دیابت، مدت ۸ هفته ۵ روز در هفته در پروتکل تمرین تداومی هوازی و تناوبی شدید شرکت کردند. در حالی که رژیم غذایی پرچرب را در طول تمرین نیز ادامه دادند. نتایج نشان داد هر دو مدل تمرینی بر بیان ژن IRE1 در کبد موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به گروه بی‌تمرین تاثیر معنی‌داری دارد و منجر به کاهش معنی‌داری در سطوح بیان این ژن شده است. اگرچه از طریق مقادیر وزن آزمودنی ها قبل و بعد از انجام پروتکل تمرینی نیز تا حدودی می توان دریافت که با توجه به تغییرات وزن موش‌ها، میزان بیان ژن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

IRE1 نیز تغییر کرده است و همچنین با مشاهده عدم تفاوت معنی دار در وزن موش های صحرایی دو گروه تمرینی، می توان دریافت که تفاوت بیان ژن IRE1 در دو گروه تمرین تداومی و تناوبی معنی دار نیست. قابل ذکر است بین بیان ژن IRE1 و شاخص مقاومت به انسولین در موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ بعد از یک دوره تمرین ورزشی تناوبی و تداومی، همبستگی معناداری وجود دارد. البته این همبستگی در ژن IRE1 مثبت است به طوری که کاهش ژن IRE1، کاهش شاخص مقاومت به انسولین را در پی دارد.

این نتایج با یافته‌های تحقیقات مارکینکو، پاولا، فلاویا، کیم، کیم یو، استفانی و دلیکو همخوانی داشت که نشان دادند تمرین استقامتی، مقاومت به انسولین، التهاب بافت چربی و بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) را کاهش داده و ورزش شدید باعث افزایش فسفوریلاسیون و مهار کراتین‌های استیل کروم (ACC) توسط (AMP) پروتئین کیناز فعال شده (AMPK) در بافت عضلانی، بافت چربی و کبد شده است (۲۵). فعالیت بدنی با کاهش سیتوکین (IL-1β , IFN-γ) به کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز، از طریق فعال سازی عامل مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی STAT3 منجر می شود (۱۹). همچنین پس از تمرین، فسفوریلاسیون شبه کیناز شبکه آندوپلاسمی (PKR) به عنوان یک نشانگر استرس ER، به طور معنی‌داری کاهش یافت (۲۱). گاهی اوقات استرس شبکه آندوپلاسمی ناشی از ورزش با شدت متوسط و شدید به عنوان یک مکانیسم محافظتی علیه عوامل استرس‌زا عمل می‌کند. با این حال، پاسخ های بیولوژیکی با توجه به شدت فعالیت متغیر است و باعث ایجاد درجه‌های مختلف فعال شدن ERS و UPR می شود (۲۳). تمرین استقامتی در موش‌هایی که به وسیله رژیم غذایی چاق شدند، پاسخ پروتئین باز را افزایش داد و چندین نشانه مستند از بهبود پاسخ پروتئین باز در کبد و پانکراس مشاهده شد (۲۲). همچنین روند کاهشی و بهبود سطوح پلاسمایی گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) طی تمرینات تناوبی در پژوهش حاضر با نتایج تحقیقات کارستافت، گیلن، مانگیاماشی، وارمگو و سونگ سو لی نیز همخوانی دارد زیرا یافته های آنها نشان داد: استفاده از تمرینات شدید تناوبی به عنوان یک روش درمانی نسبت به روش تداومی متوسط در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ سود بیشتری را در پی دارد (۲۸). همچنین کنترل گلیسیمی در تمرین تناوبی بهبود یافت (۲۴). تمرینات تناوبی شدید، گلیسمی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کنترل کرد و باعث کاهش هیپرگلیسمی و بهبود عوامل استرس متابولیک شد (۲۶،۲۷). همچنین تمرینات ورزشی با شدت بالا، ممکن است منجر به کنترل گلیکوزمی، بهبود استرس شبکه اندوپلاسمی و پپتید شبه گلوکاگون ۱ در دیابت نوع ۲ شود (۱۸). در این تحقیق، تمرین تناوبی شدید و تداومی هوازی هر دو کاهش بیان ژن IRE1 را به دنبال داشته ولی تفاوت معنی‌داری در دو مدل تمرین تناوبی و تداومی بر میزان کاهش IRE1 دیده نشده است که از طریق مقادیر وزن آزمودنی ها قبل و بعد از انجام پروتکل تمرینی نیز تا حدودی می توان دریافت که با توجه به تغییرات وزن موش ها و ترکیب بدنی آنها، ممکن است میزان بیان ژن IRE1 نیز تغییر کرده باشد و با مشاهده عدم تفاوت معنی دار در وزن و ترکیب بدنی موش های صحرایی دو گروه تمرینی، ممکن است تفاوت بیان ژن IRE1 در دو گروه تمرین تداومی و تناوبی معنی‌دار نشده باشد. لذا در پژوهش حاضر، با توجه به اینکه تمرینات تناوبی و تداومی، نتایج تقریبا مشابه و یکسانی روی مقادیر بیان ژن IRE1 داشته اند و وجود اختلاف نظر با نتایج تحقیقاتی که بر تمرینات تناوبی و روند بهبود بیشتر در آن تاکید دارند، می‌توان گفت انواع تمرین در تناوب‌ها و حجم‌های متفاوت، روند تغییرات وزن، ترکیب بدن، توده چربی کل بدن و گلوکز خون در طول تمرینات و نیز مدل مورد مطالعه ممکن است علت این اختلاف کوچک باشد. بنابراین مطالعات بیشتری در مورد انواع تمرین در تناوب ها و حجم های مختلف ترجیحا با انسان و یا مدل مورد مطالعه لازم است، همچنین تحقیقاتی که تلفیق برنامه های ورزشی همزمان با رژیم های غذایی پر چرب به منظور ارزیابی نقش فعالیت بدنی در پیشگیری از بیماری‌ها باشد (۳۳). اگر چه روشن شدن مسیرهای دقیق مولکولی نیز که مبتنی بر توسعه و پیشرفت دیابت نوع ۲ هستند، مهم است ولی تعداد محدودی از تحقیقات، روی بیان ژن های مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی از جمله IRE1 که یکی از مکانیزم‌های مولکولی درگیر در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

حساسیت به انسولین نیز می باشد، تمرکز نموده اند، همچنین تحقیقات در مورد تاثیر تمرین بر مسیرهای مولکولی درگیر با التهاب شبکه آندوپلاسمی کبد در بیماران دیابتی نوع ۲ به ندرت انجام شده است و علیرغم مستندات محدود، این پژوهش به بررسی تاثیر تمرینات تناوبی و تداومی روی بیان ژن IRE1 به عنوان یکی از عوامل التهاب در شبکه آندوپلاسمی کبد پرداخته است.

در نهایت محدودیت‌های پژوهش، عدم اندازه‌گیری دیگر ژن‌ها و پروتئین‌های مرتبط با التهاب شبکه آندوپلاسمی کبد و مقاومت به انسولین، همچنین عدم اندازه‌گیری سطوح شاخص‌های خود بافت بود.

به نظر می‌رسد با توجه به نتایج حاصل، هر دو روش تمرین تناوبی شدید و تداومی هوازی می‌تواند برای بهبود شاخص‌های مرتبط با التهاب شبکه آندوپلاسمی کبد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ از جمله کاهش بیان ژن IRS1 و نیز بهبود سطوح پلاسمایی گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین موثر و مفید باشد و چه بسا تمرینات تناوبی با توجه به شدت بالاتر و اختصاص زمان کمتر مقرون به صرفه تر نیز باشد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش حاصل رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز می‌باشد که منابع مالی آن به وسیله پژوهشگر تامین شده است. بدین وسیله از زحمات و راهنمایی‌های ارزنده اساتید محترم و کلیه عوامل آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی ایران که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند تشکر و قدردانی می کنیم.

References

1. Tripathy D, Eriksson KF, Orho-Melander M, Fredriksson J, Ahlqvist G, Groop L. Parallel manifestation of insulin resistance and beta cell decompensation is compatible with a common defect in Type 2 diabetes. Diabetologia. 2004;47(5):782-93.

2. Fisher SJ, Kahn CR. Insulin signaling is required for insulin's direct and indirect action on hepatic glucose production. J Clin Invest. 2003;111(4):463-8.

3. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. Mol Cell . 2000;6(1):77-86.

4. Özcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. Science. 2004;306(5695):457-61.

5. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkβ. Science. 2001;293(5535):1673-7.

6. Kim YH. Effect of Voluntary Exercise and Diet on the Unfolded Protein Response in the Brain of Mice. Utah State University, Master of Science Thesis, 2011.

7. Hampton RY. ER stress response: getting the UPR hand on misfolded proteins. Curr Biol. 2000;10(14):R518-R21.

8. Harding HP, Calfon M, Urano F, Novoa I, et al. Transcriptional and translational control in the mammalian unfolded protein response. Ann Rev Cell Dev Biol. 2002;18(1):575-99.

9. Papandreou I, Denko NC, Olson M, Van Melckebeke H, et al. Identification of an Ire1alpha endonuclease specific inhibitor with cytotoxic activity against human multiple myeloma. Blood. 2011;117(4):1311-4.

10. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell. 2010;140(6):900-17.

11. Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Altenhöfer S, et al. Protective effect of paraoxonase-2 against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis is lost upon disturbance of calcium homoeostasis. Biochem J. 2008;416(3):395-405.

12. Basha B, Samuel SM, Triggle CR, Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? Exp Diabetes Res. 2012;2012.

13. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. Cell Tissue Res. 2009;335(1):165.

14. Hayden M, Ghosh S. Signal NF-kappaB. Genes Dev. 2004.

15. Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. Science. 2000;287(5453):664-6.

16. Tam AB, Mercado EL, Hoffmann A, Niwa M. ER stress activates NF-κB by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK. PloS One. 2012;7(10):e45078.

17. Sanchez-Alvarez M, del Pozo MA, Bakal C. AKT-mTOR signaling modulates the dynamics of IRE1 RNAse activity by regulating ER-mitochondria contacts. Sci Rep. 2017;7(1):16497.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]

18. Lee SS, Yoo JH, So YS. 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. 2015;27(10):3063-8.

19. Paula FM, Leite NC, Borck PC, Freitas-Dias R, et al. Exercise training protects human and rodent β cells against endoplasmic reticulum stress and apoptosis. FASEB J. 2017;32(3):1524-36.

20. Estébanez B, Moreira OC, Almar M, de Paz JA, et al. Effects of a resistance-training programme on endoplasmic reticulum unfolded protein response and mitochondrial functions in PBMCs from elderly subjects. J Exp Orthop. 2019:1-10.

21. Kim K, Ahn N, Jung S. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. Braz J Med Biol Res. 2018;51(10).

22. Deldicque L, Cani PD, Delzenne NM, Baar K, et al. Endurance training in mice increases the unfolded protein response induced by a high-fat diet. J Biochem Physiol. 2013;69(2):215-25.

23. Estébanez B, de Paz JA, Cuevas MJ, González-Gallego J. Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response, Aging and Exercise: An Update. Front Endocrinol . 2018;9:1744.

24. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, James NG, et al. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2014;57(10):2081-93.

25. Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, Kemp BE, et al. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. Mol Metab. 2015;4(12):903-15.

26. Gillen J, Little J, Punthakee Z, Tarnopolsky M, et al. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(6):575-7.

27. Mangiamarchi P, Caniuqueo A, Ramirez-Campillo R, Cardenas P, et al. Effects of high-intensity interval training and nutritional education in patients with type 2 diabetes. Rev Med Chile Supl. 2017;145(7):845-53.

28. Wormgoor SG, Dalleck LC, Zinn C, Harris NK. Effects of high-intensity interval training on people living with type 2 diabetes: a narrative review. Can J Diabetes. 2017;41(5):536-47.

29. Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, Kazerouni F, et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. Arch Physiol Biochem. 2018:1-8.

30. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. J Strength Cond Res. 2007;21(3):751.

31. Kadoglou N, Vrabas I, Sailer N, Kapelouzou A, et al. Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2010;36(2):144-51.

32. Pósa A, Szabó R, Kupai K, Baráth Z, et al. Cardioprotective effects of voluntary exercise in a rat model: role of matrix metalloproteinase-2. Oxid Med Cell Long. 2015;2015.

33. de Farias JM. Effects of physical exercise in molecular parameters of the route of obesity and insulin signaling. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum. 2014;16(5):588-95.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-08-16]