



## تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن FGF-21 در عضله تاکننده دراز انگشت پا (FHL) و سطح سرمی TNF- $\alpha$ در موش‌های صحرایی دیابتی

محمدایوب شیرزادی: کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول)  
std\_ayoubshirzadi@khu.ac.ir  
ندا خالدی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

تمرین تناوبی شدید،  
دیابت،  
FGF-21  
بیان ژن،  
مایوکاین،  
TNF- $\alpha$

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۳/۰۲

**زمینه و هدف:** دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیک شایع و گسترده در دنیا است. نامتعادل بودن الگوی متابولیکی، مقاومت به انسولین و افزایش سطح شاخص‌های التهابی در بیماران دیابتی بیان شده است. افزایش مایوکاین‌ها به دلیل تمرینات ورزشی می‌تواند در تنظیم فرآیندهای متابولیکی و التهابی موثر باشند. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن فاکتور رشدی فیبروبلاست ۲۱ (Fibroblast growth factor 21) در عضله تاکننده دراز انگشت پا (Flexor Hallucis Longus- FHL) و مقدار سرمی TNF- $\alpha$  در موش‌های صحرایی دیابتی بود.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۸ موش نر صحرایی نوع ویستار به‌طور تصادفی به ۴ گروه دیابت، تمرین، دیابت+تمرین و کنترل تقسیم شدند. پروتکل، تمرین بر روی نوارگردان با سرعت و شیب پیش رونده در طی ۶ هفته بود. در پایان هفته‌ی ششم پس از استخراج نمونه، بیان ژن FGF-21 با روش Real time PCR اندازه‌گیری شد. تجزیه تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در سطح معناداری ( $p < 0.05$ ) انجام شد.

**یافته‌ها:** نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که ۶ هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن FGF-21 عضله FHL موش‌های دیابتی تأثیر معناداری ندارد ( $p = 0.095$ ). در حالی که کاهش التهاب و عوامل التهابی نظیر TNF- $\alpha$  در اثر تمرین تناوبی شدید را نشان داده شد ( $p = 0.000$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرین تناوبی شدید موجب کاهش التهاب و مانع تحلیل عضله می‌شود. می‌توان از تمرین تناوبی به عنوان یک رویکرد درمانی برای مدیریت دیابت استفاده کرد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** دانشگاه خوارزمی

شیوه استناد به این مقاله:

Shirzadi MA, Khaledi N. The effect high-intensity interval training on FGF-21 expression in flexor hallucis longus muscle and serum TNF- $\alpha$  levels in diabetic rats. Razi J Med Sci. 2021;28(3):9-18.

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

## The effect high-intensity interval training on FGF-21 expression in flexor hallucis longus muscle and serum TNF- $\alpha$ levels in diabetic rats

**Mohammad Ayoub Shirzadi:** MA, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran (\*Corresponding author) [std\\_ayoubshirzadi@khu.ac.ir](mailto:std_ayoubshirzadi@khu.ac.ir)  
**Neda Khaledi:** Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** Type 2 diabetes is one of the metabolic diseases that is associated with partial or absolute insulin deficiency, high blood glucose and disorders of carbohydrate, fat and protein metabolism. This condition is characterized by a persistent rise in blood sugar and can be caused by a disorder in the secretion or action of insulin, or both. Metabolic pattern imbalance, insulin resistance, and increased levels of inflammatory markers have been reported in diabetic patients. The effects of diabetes threaten the lives of millions of people around the world every year. A healthy lifestyle, proper nutrition and regular exercise are the most important factors in preventing or reducing the effects of diabetes. main imperfection in the pathology of type 2 diabetes include insulin resistance in muscle and liver.

Skeletal muscle is considered to be the largest organ in the body in non-obese individuals, and as an active endocrine organ it releases myokines. Myokines have systemic effects on the liver, adipose tissue, brain and immune system. They can be effective in regulating metabolic and inflammatory processes. Fibroblast growth factor-21 is known as a member of the family of fibroblast growth factors and has recently been introduced as a factor in regulating the metabolic process.

Because diabetes medications have many limitations, including high cost, and side effects, many strategies have been proposed to control insulin and reduce insulin resistance in diabetes. Regular exercise and following a healthy diet is a good strategy to treat and reduce costs in many metabolic disorders, including type 2 diabetes and obesity. High-Intensity Interval Training has recently been considered as a suitable training option, not only among athletes but also among those who are limited in time. Exercise reduces inflammation and reduces cell death caused by diabetes in the body's cells by activating intracellular and extracellular pathways. Increased myokines due to exercise can be effective in regulating metabolic and inflammatory processes. The aim of this study was to investigate the effect of 6 weeks of High-Intensity Interval Training on FGF21 Expression in Flexor Hallucis Longus muscle and serum TNF- $\alpha$  Levels of diabetic rats.

**Methods:** In this experimental study, 48 Wistar male rats weighing 150 $\pm$ 10g were randomly divided into 4 groups of Diabetes (n = 10), Control (n = 10), Diabetes +Training (n = 12) and Training (n = 12). All animals were kept in separate cages under the similar conditions. In this study, For induction of experimental diabetes Wistar rats received streptozotocin as a single dose of 50 mg / kg body weight by intraperitoneal injection. The training program consisted of 10 sets of 1 minute running (2 minutes rest between each set) on a treadmill with gradually increasing speed and incline, for 6 weeks and 3 training sessions per week. Running speed

### Keywords

High Intensity Interval Training,  
diabetes,  
FGF-21,  
expression gene,  
myokines, TNF- $\alpha$

Received: 01/03/2021

Published: 23/05/2021

gradually increased from 18 to 31 m / min over 6 weeks and the treadmill slope increased from 2 to 10 ° (50 to 110% VO<sub>2</sub>max). At the end of the sixth week, after FHL muscle tissue sampling, FGF-21 gene expression was measured by Real time PCR and serum TNF- $\alpha$  level was measured by ELISA using Diaclone kits from France. In the inferential statistics section, Shapiro-Wilk test was used to the normality of data. equality of variances with Levene test was also measured. Findings were evaluated at a significance level of 95% (p <0.05). SPSS software version 22 was used for statistical analysis of data.

**Results:** The results showed that 6 weeks of High-Intensity Interval Training did not have a significant effect on FGF-21 gene expression of FHL muscle in diabetic rats (p = 0.095). However, the reduction of inflammation and inflammatory factors such as TNF- $\alpha$  was shown due to High-Intensity Interval Training (p = 0.000).

**Conclusion:** Considering all the above and also the results of statistical analysis, it was found that High-Intensity Interval Training has no significant effect on the expression of FGF-21 gene in FHL muscle tissue of diabetic rats. But regular exercise, in addition to weight control, has anti-inflammatory effects and suppresses systemic inflammation and muscle atrophy. Tnf- $\alpha$  is one of the major pro-inflammatory cytokines that causes inflammation. The results of the present study showed that High-Intensity Interval Training reduces the negative effects of diabetes on the cardiovascular system and health by activating various cellular and molecular pathways and mechanisms. Serum Tnf- $\alpha$  levels, which are a factor in pro-inflammation and apoptosis, are reduced by High-Intensity Interval Training. However, much research is needed to substantiate the above results. In addition, High-Intensity Interval Training can be used as a therapeutic approach to diabetes management for patients who are unable to perform continuous exercise for a variety of reasons.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** Kharazmi University

#### Cite this article as:

Shirzadi MA, Khaledi N. The effect high-intensity interval training on FGF-21 expression in flexor hallucis longus muscle and serum TNF- $\alpha$  levels in diabetic rats. Razi J Med Sci. 2021;28(3):9-18.

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

## مقدمه

فاکتور رشدی فیبروبلاست ۲۱ (FGF-21) به عنوان یک عضو از خانواده فاکتورهای رشدی فیبروبلاست شناخته شده و اخیراً به عنوان عاملی در تنظیم فرآیند متابولیسم معرفی شده است (۱). فاکتورهای رشدی فیبروبلاست در بافت‌های مختلف بدن مانند عضلات اسکلتی، کبد و پانکراس بیان می‌شود و برای هموستاز طبیعی بدن لازم است و اختلال در تنظیم مسیر این فاکتورها باعث بیماری‌های متابولیسمی مانند چاقی، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد (۲). از بین خانواده FGF، FGF-21 پروتئینی است که در مصرف گلوکز، متابولیسم چربی و تعادل انرژی نقش دارد (۳). القاء سیستمی FGF از چاقی جلوگیری می‌کند، هایپرگلیسمی و مقاومت انسولینی را کاهش می‌دهد و پروفایل لیپیدی را در چوندگان و مدل‌های حیوانی بهبود می‌بخشد (۴). نقش FGF-21 در تنظیمات متابولیسمی ابتدا در ارتباط با توانایی اختصاصی آدیپوتایسین برای جذب گلوکز به وسیله GLUT1 کشف شد. این عمل مستقل از اعمال انسولین است. همچنین مشخص شده که بیان FGF-21 در عضله اسکلتی با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ PI3 Kinase/Akt همراه است (۱) و در عضلات اسکلتی FGF-21 تأثیر مستقیم بر مصرف گلوکز پایه و جذب گلوکز تحریک شده با انسولین دارد (۵). به علاوه فرض شده است عضله تا کننده دراز انگشت پا (FHL) که یک عضله تند انقباض است با ترشح FGF-21 به عنوان مایوکاین، باعث حفظ هموستاز متابولیک شود و این افزایش بیان FGF-21 در عضله جبران‌کننده اختلالات متابولیسمی و میتوکندری عضله می‌باشد، و انجام تمرین باعث فعال شدن عضله، افزایش توده عضلانی و در نتیجه منجر به القای FGF-21 در بافت عضلانی می‌شود (۶).

دیابت نوع ۲، اختلال متابولیسمی است که با افزایش سطوح گلوکز خون، مقاومت به انسولین و یا کمبود نسبی انسولین همراه است. با افزایش سطوح گلوکز خون، اکسیداسیون خود به خودی قندها رخ می‌دهد و این امر موجب تولید گوته‌های واکنش‌گر اکسیژن و محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته می‌شود که بدن را در شرایط استرس اکسیداتیو قرار می‌دهند. از

طرفی مقاومت به انسولین و افزایش سطوح شاخص‌های التهابی همچون TNF- $\alpha$  در بیماران دیابتی بیان شده است، سطح بالای TNF- $\alpha$  نقش مهمی را در پاتوژنز عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار در افراد دیابتی ایفا می‌کند (۷، ۸). مقاومت به انسولین با کاهش توانایی انسولین برای عمل روی بافت‌های محیطی مانند عضله اسکلتی و بافت چربی و نارسایی انسولین در بازدارنده خروجی گلوکز کبدی مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین در عضله و کبد از نقص‌های اساسی در آسیب‌شناسی دیابت نوع ۲ است (۹). از آنجائیکه درمان‌های دارویی دیابت با محدودیت‌های متعددی از جمله هزینه بالا، و عوارض جانبی همراه است، راهکارهای زیادی برای کنترل انسولین در شرایط بیماری دیابت و کاهش مقاومت به انسولین پیشنهاد شده است. فعالیت ورزشی منظم و مداخلات غذایی، استراتژی مناسبی برای درمان و کاهش هزینه‌ها در بسیاری از اختلالات متابولیسمی، از جمله دیابت نوع دو و چاقی است. در بیشتر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ هدف از انجام فعالیت بدنی افزایش مصرف انرژی است و این مستقیماً با مقدار توده عضله مورد استفاده در حین ورزشی در ارتباط است. به همین دلیل فعالیتی که توده عضلانی بزرگتری را درگیر می‌کند، بهترین نتایج را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به همراه دارد (۱۰). در همه گروه‌های تمرینی (هوازی، مقاومتی، ترکیبی) قند خون، حساسیت به انسولین و سطح تری‌گلیسرید بهبود معنی‌داری مشاهده شده است (۱۱). در بیماران دیابتی با توجه به تجمع چربی، اضافه وزن، امکان ابتلا به سندرم متابولیک، بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروزیس، تعیین شدت تمرین مهم است. به علاوه در تحقیقات به نتیجه رسیدند که حجم تمرین‌های هوازی و ترکیبی با سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C Glycated-Haemoglobin) در ارتباط است (۱۲). از طرفی کمبود زمان و کاهش قند خون که در تمرین‌های تداومی دیده می‌شود از موانع مهم شرکت افراد دیابتی در فعالیت ورزشی است (۱۳). بنابراین، با توجه به شیوع بالای بیماری دیابت و یافته‌های متناقض مطالعات و اهمیت مدیریت بیماری و توجهات اخیر به نقش مایوکاین‌ها در سلامت انسان، پژوهش حاضر شیوه تمرین تناوبی شدید

شد. قند خون بالای ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۱۵، ۱۶). در ادامه برای اطمینان به صورت هفته‌ای یک بار هم مقدار قند خون کنترل می شد. پروتکل تمرین تناوبی شدید بدین صورت بود (جدول ۱).

به دلیل عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند دستگاه نجزیه و تحلیلگر گازهای تنفسی با توجه به پژوهش انجام شده (هویدال و همکارانش، ۲۰۰۷) پروتکل غیر مستقیم ولی با دقت زیاد مورد استفاده قرار گرفت (۱۷). این روش تمرینی روی نوارگردان مخصوص حیوانات آزمایشگاهی با تحریک الکتریکی و با برنامه ریزی دقیق انجام شد. گروه کنترل در هیچ برنامه‌ی فعالیت ورزشی شرکت نکردند و تنها فعالیت های بدنی عادی خود را انجام دادند.

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها مورد نمونه‌گیری قرار گرفتند. موش‌ها با ترکیبی از داروی کتامین ۱۰ درصد (۱۰ میلی گرم/ کیلوگرم) و زایلوزین ۲ درصد (۱/۵ میلی گرم/ کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی حیوانات، قفسه‌ی سینه حیوان شکافته شده و خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. سپس عضله تاکننده دراز انگشت پا (FHL) آنها تحت شرایط استریل از طریق شکاف بر روی ناحیه پشتی جانبی اندام پشتی تحتانی با دقت برداشته شد و در ترازوی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن کشی شدند و برای سنجش های بعدی در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد دانشکده‌ی تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی نگهداری شدند.

سطح سرمی TNF- $\alpha$  با روش الایزا و با استفاده از

را به عنوان روش مداخله‌ای برای کنترل دیابت انتخاب کرده و میزان اثر آن بر FGF-21 در بافت FHL را مورد بررسی قرار می‌دهد.

## روش کار

این تحقیق از نوع تجربی و با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون برای آزمون عملکردی می‌باشد. آزمودنی‌های این مطالعه ۴۸ موش از نژاد ویستار با میانگین وزن  $150 \pm 10$  با سن ۴ هفته تشکیل دادند که از موسسه تحقیقات پاستور ایران تهیه شدند. کلیه حیوانات در شرایط یکسان، در محیطی آرام با دمای  $24 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی  $58 \pm 3$  درصد و تحت چرخه روشنایی/ تاریکی (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. در پژوهش حاضر برای کار با موش‌های صحرایی از ضوابط اخلاقی نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی کشور استرالیا استفاده شد، در ضمن این مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهش‌کنده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی به شماره IR.SSRI.REC.1397,255 تصویب شد. موش‌ها به چهار گروه دیابت ( $n=12$ )، گروه تمرین ( $n=12$ )، دیابت+تمرین ( $n=12$ ) و گروه کنترل ( $n=12$ ) تقسیم شدند. غذای مصرفی موش‌های صحرایی پلت (pellet) بود که از موسسه تحقیقات پاستور ایران تهیه شد. در ادامه پژوهش جهت ایجاد دیابت از استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز و به میزان ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش تزریق داخل صفاقی استفاده شد (۱۴). ۴۸ ساعت بعد از تزریق، جهت اطمینان از ایجاد دیابت در موش‌ها، قطره‌های خون از ورید دمی اخذ و میزان قند خون توسط دستگاه گلوکومتر تعیین

جدول ۱- پروتکل تمرینی

هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶
۵۰-۶۰٪ VO <sub>2</sub> max شیب ۲ درجه	۶۵-۷۵٪ VO <sub>2</sub> max شیب ۴ درجه	۷۵-۸۰٪ VO <sub>2</sub> max شیب ۶ درجه	۸۵-۹۰٪ VO <sub>2</sub> max شیب ۸ درجه	۹۰-۱۰۰٪ VO <sub>2</sub> max شیب ۱۰ درجه	۱۰۰-۱۱۰٪ VO <sub>2</sub> max شیب ۱۰ درجه
آزمایشگاه با فرازگردان	آزمون عملکردی ریسین به واماندگی	آغاز پروتکل			

نسبت استراحت به فعالیت ۱:۲، شامل ۱۰ تکرار و ۵ دقیقه گرم کردن (۴۰-۵۰٪ VO<sub>2</sub>max) در هر جلسه و در مجموع سه جلسه در هفته پروتکل تمرین تناوبی شدید اجرا شد.

جدول ۲- مشخصات پرایمرهای مورد استفاده

نام پرایمر	توالی پرایمر	Product size
FGF21-F	ACAGATGACGACCAGGACACCG	۲۲
FGF21-R	CACTTTCTGGACTGCGGTGTGC	۲۲
GAPDH-F	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC	۱۹
GAPDH-R	GAAGATGGTGATGGGATTTC	۲۰

تعقیبی توکی استفاده گردید. همچنین سطح معناداری در همه موارد  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

تحلیل داده‌ها مربوط به بیان ژن FGF-21 عضله FHL نشان داد که بین گروه‌های تحقیق، تفاوت معناداری وجود ندارد ( $p > 0.05$ ). با توجه به داده‌ها گروه تمرین در مقایسه با کنترل کاهش بیان ژن و گروه دیابت+تمرین نسبت به دیابت کاهش بیان ژن داشته اما این تفاوت معنی‌دار نبود.

با توجه به نمودار ۱ بین دو گروه دیابت و دیابت+تمرین تناوبی شدید تفاوت معناداری در میزان TNF- $\alpha$  سرمی مشاهده می‌شود ( $p = 0.000$ ). این بدان معنی است که میزان پروتئین TNF- $\alpha$  سرمی در گروه‌های دیابتی افزایش چشمگیری داشته در حالی که در گروه تناوبی شدید افزایش کمتری داشته است.

بررسی آزمون و اماندگی نشان می‌دهد که در اثر ۶ هفته تمرین گروه دیابت-تمرین توانسته میانگین زمان رسیدن به و اماندگی خود را حفظ کند و گروه تمرین نیز پیشرفت داشته است. با توجه به نتایج آزمون تی زوجی، بین دو گروه تناوبی شدید و دیابت تناوبی شدید تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ( $p = 0.014$ ).

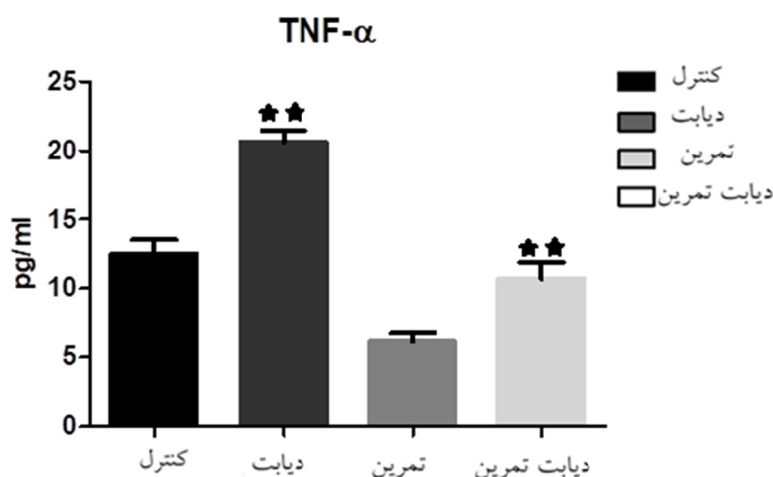
### بحث

پژوهش حاضر نشان داد که یک دوره تمرین تناوبی شدید تأثیر معنی‌داری بر میزان بیان ژن FGF-21 در عضله FHL موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ندارد ( $p = 0.095$ ). با توجه به داده‌های بدست آمده، گروه دیابت نسبت به کنترل افزایش بیان ژن FGF-21 داشته ولی این افزایش معنی‌دار نبوده، این افزایش می‌تواند تأثیر دیابت بر افزایش بیان ژن FGF-21 در عضله فرد دیابتی را نشان دهد. از طرفی در گروه دیابت-تمرین

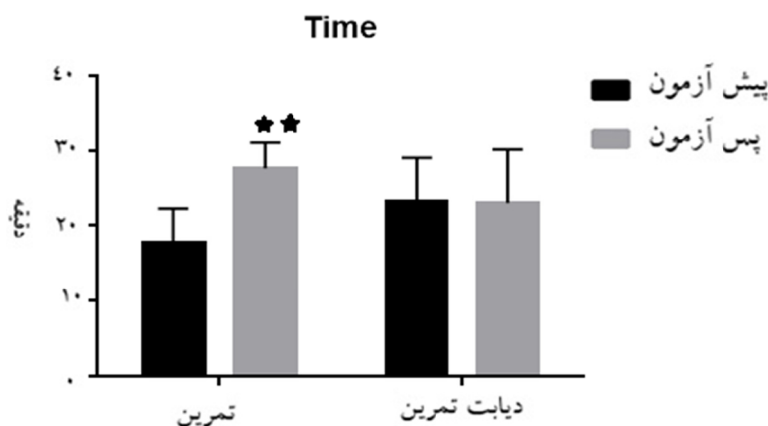
کیت‌های شرکت Diaclone فرانسه اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری بیان ژن FGF-21 در پژوهش حاضر از روش Real time Polymeraz chain (RT-PCR) استفاده شد. RNA تام سلولی از سلول‌های تیمار شده توسط کیت RNX-PLUS ساخت شرکت CinnaGen و طبق پروتکل شرکت سازنده استخراج گردید. برای سنجش کمی RNA از دستگاه نانو دراپ که یک اسپکتروفتومتر با طیف نوری ۲۲۰ تا ۷۵۰ نانومتر است، استفاده شد. سنتز cDNA هم با استفاده از کیت Easy cDNA synthesis شرکت پارس طوس استفاده شد. توالی ژن FGF-21 به عنوان ژن هدف و Glyceraldehyde 3-Phosphate (GAPDH (Dehydrogenase به عنوان ژن رفرنس از سایت <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> اخذ گردید. پس از انتخاب پرایمر توالی آن‌ها توسط نرم‌افزار Genruuner طراحی گردید و توسط شرکت سیناکلون سنتز شد. جهت ارزیابی کمی بیان ژن FGF-21 واکنش Real time PCR بر روی cDNA های سنتز شده با استفاده Master Mix (SYBR Green) انجام گرفته و از دستگاه Bionner استفاده شد. توالی پرایمرها مورد استفاده در جدول ۲ آمده است.

میزان بیان ژن‌های مورد نیاز به صورت کمیت سنجی نسبی با روش  $2^{-\Delta\Delta CT}$  محاسبه شد.

**تجزیه و تحلیل آماری:** کلیه‌ی بررسی و تجزیه تحلیل آماری داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد؛ و برای تنظیم نمودارها از Graph pad prism ۶ استفاده شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، آزمون شاپیرو ویلک (Shapiro-Wilk) استفاده شد. همچنین همسان بودن واریانس‌ها با آزمون Leven سنجیده شد. پس از مشخص شدن طبیعی بودن توزیع داده‌ها، برای مقایسه متغیرهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون



نمودار ۱- تغییرات TNF- $\alpha$  سرمی در گروه دیابت و دیابت-تمرین تناوبی شدید



نمودار ۲- میانگین زمان طی شده اولیه و نهایی (دقیقه) در آزمون واماندگی دو گروه تناوبی شدید و دیابت-تناوبی شدید.

را به مدت هشت هفته تمرین استقامتی دادند و با بیوپسی عضله Vastus Lateralis قبل و بعد از تمرین نشان داده شد که تغییرات معنی‌دار در FGF-21 در عضلات دیده نمی‌شود در حالی که سطح سرمی FGF-21 افزایش یافته بود (۲۱). به‌طور کلی می‌توان گفت سهم هر بافت برای افزایش سطح پلازما ناشناخته است. الوشر (Slusher AL) و همکارانش (۲۰۱۵) نیز در تحقیق خود نشان دادند که فعالیت حاد FGF-21 سرمی کمتری را در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی ایجاد می‌کند (۲۲) و همسو با پژوهش حاضر نشان می‌دهد در افرادی که یک بیماری التهابی مانند چاقی یا دیابت دارند افزایش بیان ژن با مداخله تمرین ورزشی کمتر رخ می‌دهد. مقاومت به انسولین و سایر

تناوبی شدید نسبت به گروه دیابت سطح بیان ژن کمتر بوده ولی این کاهش معنی‌دار نبوده، این مقایسه می‌تواند تأثیر تمرین تناوبی شدید را بر کاهش سطح بیان ژن FGF-21 را نشان دهد. FGF-21 یک عامل تنظیم‌کننده متابولیکی مهم با اثرات مفید متعدد بر هموستاز متابولیسم چربی می‌باشد (۱۸، ۱۹). هی جی کیم دانستان (Dunstan DW) و همکاران در پژوهشی غیر همسو نشان دادند که ۸ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش بیان ژن FGF-21 در عضله soleus موش‌های دیابتی چاقی می‌شود (۲۰). احتمالاً تفاوت این نتیجه با پژوهش حاضر به علت تفاوت نوع دیابتی کردن، نوع تمرین و یا عضله مورد بررسی باشد. در پژوهش پاتین (Besse-Patin) و همکاران مردان چاق

پلاسمایی  $Tnf-\alpha$  در انسان‌ها متناقض است، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد فعالیت بدنی سنگین به شکل تمرینات هوازی و مقاومتی با تعدیل شاخص‌های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ همراه است و موجب کاهش مقدار  $Tnf-\alpha$  می‌شود (۲۸). داده‌های پژوهش حاضر نشان داد که مقدار ضریب همبستگی برای سطح بیان ژن  $FGF-21$  با سطح سرمی  $Tnf-\alpha$   $-0.211$  است، ولی این ارتباط معنی‌دار نبود. در برخی مطالعات نشان داده شده است که  $TNF-\alpha$  بیان  $\beta-Klotho$  که کوفاکتور ضروری برای عملکرد  $FGF-21$  است را کم می‌کند و عملکردهای بیولوژیکی  $FGF-21$  را در آدیپوسیت‌ها کاهش می‌دهد. کاهش بیان  $\beta-Klotho$  ناشی از  $TNF-\alpha$  در موش صحرایی با اختلال عملکرد  $FGF-21$  در جذب گلوکز همراه است (۲۹). با توجه به پژوهش حاضر و مطالعات قبلی می‌توان گفت افزایش  $FGF-21$  سرم در افراد چاق و دیابتی ممکن است یک پاسخ جبرانی به مقاومت سلول‌ها به  $FGF21$  باشد (۲۹). و سیستم از طریق افزایش بیان ژن  $FGF-21$  در بافت‌های مختلف، کاهش کوفاکتور  $\beta-Klotho$  ناشی از التهاب را جبران کند.

در بخش دیگری از پژوهش حاضر یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین تناوبی شدید تأثیر معنی‌داری در زمان رسیدن به درماندگی موش‌های صحرایی گروه تناوبی شدید دارد. ولی تمرین تناوبی شدید تأثیر معنی‌داری در زمان رسیدن به درماندگی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ندارد. بر اساس آزمون عملکردی گرفته شده در ابتدا و انتهای تمرین مشاهده می‌شود که تمرین تناوبی شدید منجر به افزایش آمادگی بدنی در موش‌های مبتلا به دیابت نشده است ولی نشان می‌دهد که آمادگی بدنی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت ثابت باقی مانده است. علاوه بر این نتایج تحقیق نشان داد که نسبت وزن عضله  $FHL$  به وزن بدن در گروه دیابت تمرین بیشتر از گروه دیابت است که احتمالاً ناشی از هایپرتروفی عضله و کاهش آپوپتوز سلول‌های عضلانی در این گروه می‌باشد. در بیماران مبتلا به دیابت به علت مشکلات پیرامون قند خون و افزایش تحلیل عضلانی و از بین رفتن سلول‌ها انجام تمرینات ورزشی و نگه داشتن حداکثر توان و عملکرد مشکل است. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد در بیماران

عوامل متابولیک مرتبط با دیابت نوع ۲، نقش مهم‌تری در افزایش سطح سرمی  $FGF-21$  ایفا می‌کنند (۲۳). همچنین افزایش سطوح  $FGF-21$  ممکن است یک پاسخ محافظتی برای کاهش متابولیک ناشی از چاقی و دیابت باشد. در مقابل چاقی هم ممکن است مقاومت  $FGF-21$  را ایجاد کند که منجر به تنظیم افزایشی (جبرانی) شود (۲۴). پژوهش حاضر نشان می‌دهد که افزایش سطح سرمی  $FGF-21$  در دیابت به علت افزایش ترشح از عضله اسکلتی بعید است. اما  $FGF-21$  می‌تواند تأثیر مستقیمی بر عضله اسکلتی داشته باشد و اثر خود را بر عضله با افزایش دریافت گلوکز از طریق  $GLUT4$  انجام می‌دهد (۲۵). اخیراً نیز در مطالعاتی اشاره شده است که بیان  $FGF-21$  به صورت روزانه تنظیم می‌شود و دارای یک ریتم شبانه‌روزی است به این صورت که در صبح مقدار آن زیاد و در اوایل ظهر مقدار آن به حالت پایه برمی‌گردد (۲۶). با توجه به وابسته بودن بیان  $mRNA$   $FGF21$  به زمان، اختلافات در مطالعات مورد اشاره می‌تواند مربوط به زمان نمونه‌گیری نیز باشد. با توجه به نتایج بدست آمده در این پژوهش احتمالاً انجام تمرینات تناوبی شدید می‌تواند بر بیان این ژن اثر گذاشت. ولی در بیماران متابولیکی احتمال افزایش بیان ژن توسط مداخله تمرینات ورزشی به علت مقاومت به  $FGF-21$  کمتر است.

بخش دیگری از یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که ۶ هفته تمرین تناوبی شدید تأثیر معناداری در کاهش میزان  $Tnf-\alpha$  سرمی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت دارد. تمرین منظم علاوه بر کنترل وزن می‌تواند موجب کاهش شاخص‌های التهابی شود.  $Tnf-\alpha$  یکی از سایتوکین‌های پیش التهابی اصلی است که موجب التهاب می‌شود. همچنین دارای اعمال اتوکربینی و پاراکربینی متعددی بوده که یکی از این اعمال تنظیم انرژی مصرفی از طریق تنظیم حساسیت به انسولین می‌باشد. در واقع اختلال در مقادیر  $Tnf-\alpha$  ممکن است منجر به ناهنجاری‌های متابولیکی همانند مقاومت به انسولین شود (۲۷). افراد چاق عموماً دارای غلظت‌های پلاسمایی بالاتری از شاخص‌های التهابی در مقایسه با افراد معمولی هستند. ممکن است برخی از این تأثیرات از طریق کاهش  $Tnf-\alpha$  عضلانی یا در بافت چربی انجام شود. با این حال نتایج تأثیر تمرینات ورزشی بر سطح



لازم است تا نتایج فوق را به اثبات برسانند.

### تقدیر و تشکر

از جناب آقای دکتر ح. عسگری و ابراهیم فصیحی به دلیل همکاری و همچنین کسانی که در این پژوهش در تدوین، اجرا و تکمیل ما را یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌شود.

### ملاحظات اخلاقی

در پژوهش حاضر برای کار با موش‌های صحرایی از ضوابط اخلاقی نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی کشور استرالیا استفاده شد. در تمامی مراحل کار، فرد پژوهشگر همواره این موارد را مورد نظر داشت. ضمناً این طرح در کمیته اخلاق پژوهشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی به شماره IR.SSRI.REC.1397,255 ثبت گردیده است.

### References

1. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(3):235-53.
2. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem.* 2012;287(15):11968-80.
3. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett.* 2008;582(27):3805-10.
4. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1627-35.
5. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;33:73-83.
6. Ji K, Zheng J, Lv J, Xu J, Ji X, Luo YB, et al. Skeletal muscle increases FGF21 expression in mitochondrial disorders to compensate for energy metabolic insufficiency by activating the mTOR-YY1-PGC $\alpha$  pathway. *Free Radic Biol Med.* 2015;161:70-84.
7. Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm.* 2010;2010:592760.

مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری عروق کرونر با انجام تمرینات ترکیبی، VT و TTE به میزان قابل توجهی افزایش یافت که نشان دهنده بهبود عملکرد ورزشی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و عروق کرونر می‌باشد (۳۰). در مطالعه‌ی دیگری نیز در اثر انجام تمرینات تناوبی شدید حداکثر اکسیژن مصرفی، حجم ضربه‌ای، آستانه لاکتات به ترتیب ۵/۵، ۱۰ و ۷/۲ درصد افزایش داشتند (۳۱). به نظر می‌رسد بکارگیری مداوم اغلب عضلات بدن برای طی کردن مسافت با شدت بالا در تمرین تناوبی شدید، موجب استفاده غالب از دستگاه تامین انرژی هوازی شده و ممکن است ظرفیت اکسایشی عضلات و دانسیته مویرگی و میتوکندریایی را افزایش دهد. در نهایت تحویل اکسیژن به عضلات فعال افزایش یابد. علاوه بر آن افزایش سریع ظرفیت اکسایشی عضلات، سازگاری‌های عصبی-عضلانی و افزایش  $VO_{2max}$  می‌تواند زمان رسیدن به واماندگی را افزایش دهد. در نهایت با توجه به نتایج بدست آمده از این پژوهش و موارد همسو، پژوهشگر احتمال می‌دهد تمرین تناوبی شدید به عنوان یک محرک فیزیولوژیکی منجر به بهبود عوامل مرتبط با سلامت قلب و عروق، ظرفیت هوازی و بهبود توان و عملکرد عضلانی می‌شود و از کاهش آمادگی جسمانی موش‌های دیابتی هم پیشگیری کرده است و احتمالاً منجر به این می‌شود که افراد توانایی خود را برای انجام کار در شدت‌های مختلف حفظ کنند.

تمرین تناوبی شدید اثر معناداری بر بیان ژن FGF-21 در بافت عضلانی FHL موش‌های دیابتی ندارد و احتمالاً به دلیل مکانیسم جبرانی بدن برای تاثیرگذاری FGF-21 در موش‌های دیابتی است.

### نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد تمرین تناوبی شدید به نوعی از طریق فعال کردن مسیر و سازوکارهای سلولی و مولکولی مختلف مانند کاهش عوامل التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و کاهش آپوپتوز موجب کاهش چشمگیر اثرات منفی بیماری دیابت بر تحلیل عضلات و سلامتی می‌شود. تمرین تناوبی شدید ضمن حفظ میزان آمادگی جسمانی به متابولیسم بهتر گلوکز در بدن فرد دیابتی کمک می‌کند. با این حال پژوهش‌های بسیاری

8. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2016;94(2):146-50.
9. Jensen T, Deckert T. Diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Generalized vascular damage in insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res Suppl.* 1992;26:68-70.
10. Poirier P, Tremblay A, Broderick T, Catellier C, Tancrede G, Nadeau A. Impact of moderate aerobic exercise training on insulin sensitivity in type 2 diabetic men treated with oral hypoglycemic agents: is insulin sensitivity enhanced only in nonobese subjects? *Med Sci Monit.* 2002;8(2):59-65.
11. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis CD, Vrabas IS. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(2):41-50.
12. Larose JS, Khandwala F, Prudhomme D, Boule NG, Kenny GP. Associations between physical fitness and HbA<sub>1c</sub> in type 2 diabetes mellitus. 2011.
13. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med.* 2014;44(2):211-21.
14. Rajasekar R MK, Rajasekaran N, Duraisamy G and Kanakasabapathi D. Effect of *Alpinia calcarata* on glucose uptake in diabetic rats-an in vitro and in vivo model. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;33(13):1-13.
15. Ozkan Y YO, Oztürk AI, Erşan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E, vitamin C and alpha-lipoic acid) with insulin on lipid and cholesterol levels and fatty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and non-diabetic rats. *Cell Biol Int.* 2005;29(754):60.
16. Effect of 4 weeks aerobic workouts on psychological disorders in diabetic wistar rats with streptomycin. *Sport Sci Bio.* 2017;9(2):243-57.
17. Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):753-60.
18. Loyd C, Magrisso IJ, Haas M, Balusu S, Krishna R, Itoh N, et al. Fibroblast growth factor 21 is required for beneficial effects of exercise during chronic high-fat feeding. *J Appl Physiol (1985).* 2016;121(3):687-98.
19. Samms RJ, Murphy M, Fowler MJ, Cooper S, Emmerson P, Coskun T, et al. Dual effects of fibroblast growth factor 21 on hepatic energy metabolism. *J Endocrinol.* 2015;227(1):37-47.
20. Kim HJ, Song W. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2017;21(3):50-54.
21. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(5):707-13.
22. Slusher AL, Whitehurst M, Zoeller RF, Mock JT, Maharaj M, Huang CJ. Attenuated fibroblast growth factor 21 response to acute aerobic exercise in obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(9):839-45.
23. Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Hojlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(10):2042-51.
24. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes.* 2010;59(11):2781-9.
25. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(3):286-97.
26. Yu H, Xia F, Lam KS, Wang Y, Bao Y, Zhang J, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem.* 2011;57(5):691-700.
27. Ferrier KE, Nestel P, Taylor A, Drew BG, Kingwell BA. Diet but not aerobic exercise training reduces skeletal muscle TNF-alpha in overweight humans. *Diabetologia.* 2004;47(4):630-7.
28. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):608-17.
29. Diaz-Delfin J, Hondares E, Iglesias R, Giralt M, Caelles C, Villarroya F. TNF-alpha represses beta-Klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells: involvement of JNK1 in the FGF21 pathway. *Endocrinology.* 2012;153(9):4238-45.
30. Byrkjeland R, Njerve IU, Anderssen S, Arnesen H, Seljeflot I, Solheim S. Effects of exercise training on HbA<sub>1c</sub> and VO<sub>2peak</sub> in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: A randomised clinical trial. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(5):325-33.
31. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2max</sub> more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(4):665-71.