مجله دیابت و متابولیسم ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۷؛ دوره ۱۷ (شماره ۶) ۲۹۲-۲۸۵

مقاله پژوهشی

اثر هشت هفته تمرین پر شدت تناوبی (HIIT) بر میزان پروتئین روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین (ZAG) پلاسما و بافت چربی رت‌های نر دیابتی نوع دو

رحمان سوری*[۱]، مهدی انگوتی[۲]، محمدرضا اسد[۳]، صادق ستاری فرد[۴]، اعظم رمضان خانی[۴]

چکیده

مقدمه: روی آلفا-۲- گلیکوپروتئین (ZAG)، اخیراً در تنظیم متابولیسم بافت چربی به‌علت ارتباط منفی آن با چاقی و مقاومت به انسولین مورد توجه قرار گرفته است. هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین پر شدت تناوبی (HIIT) بر میزان ZAG پلاسما و بافت چربی رت‌های نر مبتلا به دیابت نوع دو می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۲۱ سر رت نر در سه گروه شاهد (سالم)، کنترل (دیابتی) و تمرین تناوبی (دیابتی با تمرین) مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه تمرین، به‌مدت ۸ هفته به فعالیت تناوبی با تناوب‌های کوتاه ۱۵ تا ۳۰ ثانیه و تعداد ۵ تا ۱۲ تکرار (۱ دقیقه ا ستراحت فعال بین هر تناوب) و سرعت ۲۷ تا ۳۴ متر بر دقیقه بر روی تردمیل پرداختند. ۲۴ ساعت پس از پایان جل سه‌ی تمرینی، نمونه‌ی خونی و بافت چربی به‌منظور اندازه‌گیری سطوح ZAG از رت‌ها گرفته شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه و تعقیبی توکی در سطح معناداری (P<۰/۰۵) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: یافته‌ها ن شان دادند که تفاوت معناداری در میزان ZAG بافت چربی بین گروه‌های شاهد و کنترل وجود دا شت که در گروه کنترل دیابتی پایین‌تر بود (P<۰/۰۰۱). همچنین بین دو گروه شاهد و تمرین تناوبی نیز تفاوت معناداری در میزان ZAG بافت چربی دیده شد که در گروه شاهد بالاتر بود (P=۰/۰۰۵). هشت هفته تمرین HIIT باعث افزایش معنادار میزان تر شح پروتئین ZAG بافت چربی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی گردید (P=۰/۰۰۳). تفاوت معناداری در میزان سطوح پلاسمایی ZAG بین هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق پیش‌رو نشان داد که تمرین پرشدت تناوبی باعث افزایش میزان ZAG در بافت چربی رت‌های نر دیابتی می‌شود که این امر می‌تواند باعث کاهش مقاومت انسولین در دیابت نوع دو گردد.

واژگان کلیدی: روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین، تمرین تناوبی پرشدت، دیابت نوع دو، مقاومت به انسولین

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲- دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۳- گروه تربیت بدنی، دانشگاه پیام نور، البرز، ایران
۴- دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

***نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بالاتر از تقاطع جلال آل احمد، بین خیابان پانزدهم و شانزدهم، روبروی کوی دانشگاه تهران، کدپستی: ۱۴۳۹۸-۱۳۱۱۷، تلفن: ۰۲۱۶۱۱۱۸۸۵۹، پست الکترونیک: soori@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۱۶ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۷/۰۶/۰۶** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۲۰**

مقدمه

بافت چربی به‌عنوان یک ارگان درون‌ریز فعال شناخته شده است که برخی از مواد تحت عنوان آدیپوکاین‌ها همانند آدیپونکتین[1]، فاکتور نکروزکننده تومور آلفا[2](TNF-α)، اینترلوکین ۶ و... را ترشح می‌کند. آدیپوکاین‌ها در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید، همئوستاز انرژی، حساسیت انسولین، التهاب، سیستم ایمنی، عملکرد عروق و ... ایفای نقش می‌کنند [۱]. روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین (ZAG) یک گلیکوپروتئین محلول با وزن مولکولی ۴۱ دالتون است که در پلاسما، بزاق، ادرار، مایع مغزی نخاعی یافت می‌شود. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که در آدیپوسیت‌های زیرجلدی و احشایی نیز بیان می‌شود، بنابراین به‌عنوان آدیپوکاین نیز در نظر گرفته می‌شوند [۲]. ZAG به‌عنوان فاکتور بسیج کننده‌ی چربی‌ها نیز شناخته شده است. گزارشات بیانگر آن است که ZAG در کنترل وزن بدن و القای لیپولیز در آدیپوسیت‌ها نقش دارد و بیان آن در بافت چربی در چاقی کاهش می‌یابد [۳]. مطالعات در موش‌ها با کمبود ZAG نشان داده‌اند که mRNA و پروتئین ZAG در بافت چربی موش‌های ob/ob کاهش می‌یابد و درمان با ZAG خالص موجب کاهش چربی بدن، تری‌گلیسرید و اجزای کلیدی سندرم متابولیک در موش‌های چاق می‌گردد [۴]. ZAG این فعالیت بیولوژیکی خود را از طریق تحریک آدنیلات سیکلاز در یک فرآیند وابسته به GTP[3] از طریق اتصال به گیرنده‌ی بتا-۳-آدرنرژیک اعمال می‌نماید [۵]. مطالعات انسانی نیز نشان داده است که بیان ZAG mRNA در بافت چربی زیرجلدی و احشایی به‌طور منفی با نمایه‌ی توده‌ی بدن، انسولین پلاسما و mRNA لپتین مرتبط است [۶]. برخی دیگر از تحقیقات نیز نشان داده‌اند که بین ZAG با مقاومت به انسولین رابطه‌ای وجود دارد. در همین زمینه Balaze و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که خاموش کردن ژن ZAG منجر به کاهش آدیپونکتین، سوبسترای ۱ گیرنده انسولین-IRS) (1[4] ، انتقال دهنده‌ی نوع ۴ گلوکز (GLUT4)[5] در آدیپوسیت‌ها می‌گردد که نشان دهنده‌ی نقش مهم ZAG در تنظیم حساسیت انسولینی بافت چربی و کل بدن می‌باشد [۷]. در پژوهش دیگری نیز نشان داده شد که سطوح در گردش خون ZAG در افراد مبتلا به اختلال تحمل گلوکز (IGF) و بیمارانی که به‌تازگی مبتلا به دیابت نوع دو شده‌اند، پایین‌تر از افراد سالم است و سطوح در گردش آن با آدیپونکتین ارتباط مثبتی دارد و با نمایه‌ی توده‌ی بدنی، نسبت دور کمر به دور لگن (WHR)، گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا و ارزیابی مدل همئوستاز مقاومت به انسولین[6](HOMA-IR) رابطه‌ی معکوسی دارد [۸]. اگرچه عملکرد بیولوژیکی ZAG به‌خوبی شناخته نشده است، مهم است که اثر درمان ضددیابت، به‌ویژه عوامل ضد دیابت جدید از جمله ZAG مشخص گردد. بنابراین به‌نظر می‌رسد شناخت سازوکارهای زیربنایی دخالت ZAG در مقاومت به انسولین اهمیت زیادی به جهت کاهش عوامل خطر و همچنین اقدامات درمانی داشته باشد.

با توجه به تحقیقات ذکر شده، بیشتر پژوهش‌های انجام شده بر روی ZAG مرتبط با عمکرد آن در چاقی، دیابت نوع دو و عوارض مرتبط با آن است، اما در رابطه‌ی اثر ورزش بر این آدیپوکاین تحقیقات چندانی صورت نگرفته است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که با رعایت درمان‌های غیردارویی همانند فعالیت فیزیکی منظم می‌توان از بروز بسیاری از عوارض دیابت جلوگیری نمود. یکی از روش‌های تمرینی که توسط عده‌ای از پژوهشگران این عرصه توصیه می‌گردد، تمرین تناوبی پرشدت (HIIT)[7] است. این نوع تمرینات، ترکیبی از دوره‌های پرشدت هوازی به‌همراه دوره‌های بازیافت فعال یا غیرفعال با شدت متوسط است [۹]. تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که تمرینات HIIT نسبت به تمرینات استقامتی تداومی از لحاظ زمانی دارای مزیت است. از سوی دیگر، شناخت روش‌های جدید تمرینی که بتواند در درمان دیابت مؤثر باشد با ارزش است، چرا که با توجه به اثر مثبت فعالیت بدنی به‌نظر می‌آید که پژوهش‌ها بر عملکردهای سلولی و مولکولی ناشی از ورزش بتواند در آینده به استفاده از فعالیت بدنی به‌عنوان یک درمان هدفمند و بدون عوارض منجر شود. بنابراین هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی برنامه‌ی تمرینی متناوب پرشدت بر میزان سطوح پلاسمایی و بافت چربی ZAG در رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو است.

[1] Adiponectin
[2] Tumor necrosis factor alpha
[3] Guanosine triphosphate
[4] Insulin receptor substrate 1
[5] Glucose transporter type 4
[6] Homeostatic model assessment
[7] High intensity interval training

روش‌ها

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی با مدل حیوانی بود. جامعه‌ی آماری این تحقیق را رت‌های نر جوان نژاد ویستار با دامنه‌ی سنی ۳۵ تا ۴۵ روز و میانگینی وزنی ۱۰±۱۱۰ گرم تشکیل می‌دادند. رت‌ها از مؤسسه انستیتو پاستور کرج خریداری شدند و در حیوانخانه دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در قفس‌های جداگانه نگه‌داری شدند. جهت جلوگیری از استرس و تغییر شرایط فیزیولوژیکی، رت‌ها به‌مدت دو هفته در حیوانخانه مرکزی آزمایشگاه دانشگاه تهران تحت شرایط جدید شامل دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت محیط ۵±۵۰ درصد و چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته نگه‌داری شدند. در طی این دوره، موش‌ها به صورت آزادانه از غذای استاندارد حیوانی (پلت) و آب استفاده می‌کردند. اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات مصوب دانشگاه تهران مورد توجه قرار گرفت. کد تصویب این پژوهش در دانشگاه پیام نور کرج ۹۱۷۷۳۱۰۴۹ است. در تحقیق حاضر ۲۱ سر رت در سه گروه طبقه‌بندی شدند که عبارت بودند از: گروه اول، شاهد یا کنترل سالم که دیابتی نشدند، گروه دوم کنترل دیابتی و گروه سوم رت‌های دیابتی که فعالیت ورزشی انجام دادند. بعد از سازش حیوانات با محیط جدید، برنامه‌ی رژیم غذایی پرچرب به‌مدت ۸ هفته برای گروه‌های دیابتی شروع شد. رژیم غذایی در دسترس پرچرب (تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو سرم سازی رازی) شامل ۴۵ در صد انرژی دریافتی از چربی (مشتق شده از کره حیوانی)، ۱۵ درصد انرژی دریافتی از پروتئین و ۴۰ درصد انرژی دریافتی از کربوهیدرات بود. به‌علت موجود نبودن غذای پرچرب آماده برای رت‌ها در ایران، غذای مورد استفاده در این پژوهش طبق نظر متخصصین دام و طیور تهیه شد. ترکیبات مورد استفاده در تهیه غذای رت‌ها در جدول ۱ آمده است. برای القای دیابت با استرپتوزوتوسین[1] (STZ) خریداری شده از شرکت سیگمای آمریکا، به‌مدت ۱۲ ساعت آب در اختیار رت‌ها قرار گرفت ولی از غذا محروم بودند. بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات (۵۰ میلی‌گرم به ازای وزن بدن) به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. علایم دیابت شامل؛ کاهش وزن، پرنوشی، پرادراری بعد از ۱۲ ساعت ظاهر شد. قابل ذکر است که برای اطمینان از دیابتی شدن رت‌ها میزان قندخون آنها با خونگیری دمی و با لانست زدن مستقیم از دم حیوان به‌وسیله دستگاه گلوکومتر کنترل شد و رت‌هایی که میزان قندخون آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شد [۱۰].

جدول ۱- عناصر تشکیل دهنده غذای پرچرب

ماده‌ی غذایی	گرم/کیلوگرم
گندم	۲۳۴/۵
جو	۱۴۰/۶۶
ذرت	۴۲
سبوس	۲۰
کنجاله سویا	۱۵۰
پودر یونجه	۲۰/۱
نمک	۸/۳
مولتی ویتامین	۰/۹
مواد معدنی	۰/۹
ویتامین E	۶/۷
ویتامین D3	۱/۶۷
ویتامین C	۱/۶۷
شیر خشک	۲۵/۱
پودر گوشت	۱۶۷/۵
روغن مشتق شده از کره حیوانی	۱۸۰
انرژی متابولیسم (Kcal/g)	۳/۵۸
پروتئین	٪۱۵
کربوهیدرات	٪۴۰
چربی	٪۴۵

پروتکل تمرین

برنامه‌ی مداخله‌ی ورزشی به‌مدت ۸ هفته بر روی رت‌های دیابتی اعمال شد. رت‌های دیابتی در برنامه‌ی تمرینی تناوبی پرشدت، ۵ بار در هفته به‌مدت ۸ هفته شرکت کرند. برنامه‌ی تناوبی با شدت زیاد، با تناوب‌های کوتاه ۱۵ تا ۳۰ ثانیه و تعداد ۵ تا ۱۲ تکرار (۱ دقیقه استراحت فعال بین هر تناوب) با سرعت ۲۷ تا ۳۴ متر بر دقیقه انجام شد. در ابتدا و انتهای هر جلسه‌ی تمرین مدت زمان ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن سرعت ۱۰ متر در دقیقه انجام گردید [۱۱].

[1] Streptozotocin

نحوه‌ی سنجش متغیرها

وزن رت‌ها و میزان مصرف رژیم غذایی در پایان هر هفته اندازه‌گیری شد. خونگیری از رت‌ها، در حالت ناشتا (۱۲ ساعت) و ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین به‌وسیله سرنگ ۱۰ سی سی آغشته به هپارین از قلب رت‌ها صورت گرفت. برای این کار ابتدا رت‌ها در دسیکاتور قرار گرفته و با اتر بیهوش شدند و پس از ایجاد برش در ناحیه‌ی سینه و شکم رت، خونگیری مستقیم از قلب به‌عمل آمد. بلافاصله خون به داخل لوله‌های ۴ سی سی آغشته به ماده ضد انعقاد (EDTA, 3mg/ml) منتقل و به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه نگه‌داری و سپس به‌مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۲۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. پلاسما از نمونه استخراج و در ۴ ویال میکروتیوب الیکوت، در دمای ۷۰- درجه نگه‌داری گردید. نمونه‌های بافتی جدا شده برای محاسبه‌ی میزان روی آلفا ۲ گلیکوپروتئین به روش الایزا (EIA- Enzyme-linked immunosorbent assay) با کمک کیت الایزای روی آلفا ۲ گلیکوپروتئین مخصوص رت با حساسیت ۲۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، ساخت شرکت Abnova کشور تایوان مورد بررسی قرار گرفتند.

روش‌های آماری

از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) برای توصیف داده‌ها (تغییرات وزن) استفاده شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنف (K-S)، برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها و از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی با سطح معناداری (P<۰/۰۵) برای بررسی تفاوت تغییرات هر یک از شاخص‌ها در سه گروه استفاده گردید.

یافته‌ها

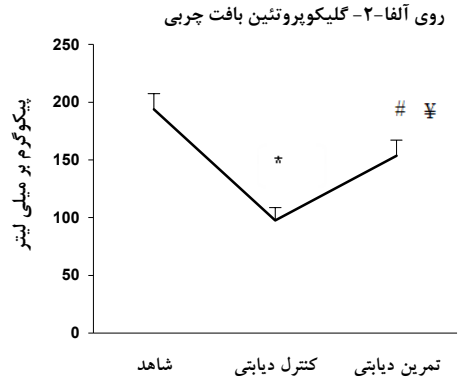
نتایج پژوهش حاضر نشان داده که میانگین وزن بدن گروه‌های شاهد (رژیم غذایی استاندارد)، کنترل (چاق دیابتی) و تمرین دیابتی در طول دوره‌ی ۸ هفته مطابق نتایج جدول ۲ تغییر یافت. تفاوت معناداری بین گروه‌ها، در ابتدای مطالعه مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

جدول۲- میانگین و انحراف وزن گروه‌های تحقیق در طول مطالعه

	اولیه	پس از ۸ هفته و دریافت رژیم غذایی پرچرب در گروه‌های دیابتی
گروه رژیم غذایی استاندارد/ شاهد (گرم)	۱۷۵± ۵/۰۸	۲۸۲/۰۰± ۳/۰۷
گروه رژیم غذایی پرچرب/ کنترل دیابتی (گرم)	۱۷۶/۶۶± ۷/۱۷	۳۴۵/۱۶±۳/۷۱
گروه رژیم غذایی پرچرب/ تمرین دیابتی (گرم)	۱۷۶/۸۳± ۸/۱۳	۳۳۲/۰۰± ۱۱/۳۶

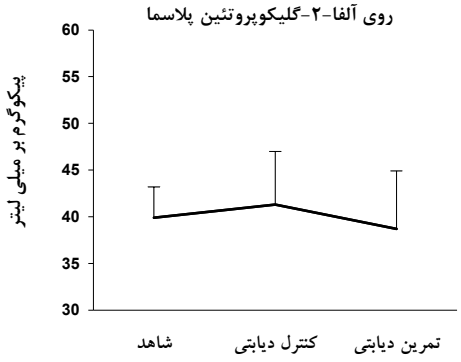
نمودار ۱ میانگین مقادیر روی آلفا-۲- گلیکوپروتئین بافت چربی را در سه گروه شاهد، کنترل دیابتی و دیابتی با تمرین را نشان می‌دهد. تفاوت معناداری بین گروه شاهد با کنترل دیابتی (P<۰/۰۰۱) مشاهده شد که در گروه کنترل سالم بالاتر بود. بین گروه‌های کنترل دیابتی با دیابتی تمرین (P=۰/۰۰۳) تفاوت معناداری دیده شد که در گروه تمرین دیابتی بالاتر بود. همچنین بین دو گروه شاهد با تمرین (P=۰/۰۰۵) تفاوت معناداری دیده شد و در گروه شاهد بالاتر بود.

نمودار ۲ میانگین مقادیر روی آلفا-۲- گلیکوپروتئین پلاسما را در سه گروه شاهد، کنترل دیابتی و دیابتی با تمرین را نشان می‌دهد. تفاوت معناداری بین هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد (P>۰/۰۵).



نمودار۱- میانگین مقادیر روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین بافت چربی گروه‌های شاهد، کنترل دیابتی و تمرین دیابتی

* تفاوت معنادار بین گروه شاهد و کنترل دیابتی # تفاوت معنادار بین گروه شاهد و تمرین دیابتی ¥ تفاوت معنادار بین کنترل دیابتی و تمرین دیابتی



نمودار۲- میانگین مقادیر روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین پلاسما گروه‌های شاهد، کنترل دیابتی و تمرین دیابتی

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر تأثیر ۸ هفته تمرین HIIT بر سطوح روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین پلاسما و بافت چربی رت‌های دیابتی مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در رت‌های دیابتی، سطوح روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین بافت چربی در مقایسه با رت‌های سالم گروه شاهد، پایین‌تر است. چاقی با تغییر در لیپولیز پایه، کاهش عملکرد ضدلیپولیزی انسولین و کاهش بیان و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) همراه است که همه این موارد منجر به افزایش مقاومت به انسولین می‌گردد [۱۲]. Mracek و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین به‌عنوان یک آدیپوکاین عمده ممکن است یک نقش حفاظتی در ابتلا به چاقی و مقاومت انسولینی مرتبط با آن داشته باشد [۱۳]. سرکوب ZAG در چاقی می‌تواند با نقش آن در تنظیم متابولیسم چربی در ارتباط باشد، به‌طوری که در مطالعات نشان داده شده است که در موش‌های که با کمبود ZAG مواجه هستند، در معرض افزایش وزن و مقاومت به انسولین قرار دارند و این فنوتیپ با کاهش میزان لیپولیز آدیپوسیت‌ها در ارتباط است [۴]. علاوه بر این، بیان بالای روی آلفا-۲-گلیکوپروتئین در رده‌ی سلول‌های چربی 3T3-L1 باعث افزایش بیان آدیپونکتین می‌شود که از طریق فعال‌سازی AMP کیناز منجر به تحریک مصرف گلوکز، اکسیداسیون چربی و کاهش مقاومت به انسولین می‌گردد [۱۴]. مشارکت احتمالی ZAG در فرآیندهای ضدالتهابی بافت چربی در تحقیقات جدید نیز به اثبات رسیده است. سطوح ZAG mRNA در ذخایر چربی زیرجلدی و احشایی به‌طور منفی با بیان ژن لپتین و نیز TNF-α که در پاسخ‌های التهابی افزایش می‌یابد، در ارتباط است [۱۵]. همچنین، مطالعات دیگر، ارتباط منفی میان بیان ZAG mRNA در بافت چربی و کموکاین التهابی MCP-1 پلاسما را نشان داده‌اند [۱۶]. تمام این نتایج حاکی از آن است که ZAG نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای التهابی و نیز حساسیت به انسولین ایفا می‌کند. بنابراین با توجه به موارد بیان شده، کاهش میزان

پروتئین ZAG بافت چربی رت‌های مبتلا به دیابت در مطالعه حاضر دور از انتظار نیست.

در مطالعه‌ی پیش رو، هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌ها در سطوح پلاسمایی ZAG مشاهده نشد. این نتایج با یافته‌های مطالعات Stejskal و همکاران (۲۰۰۸) و Garrido-Sánchez و همکاران (۲۰۱۲) همسو می‌باشد [۱۸، ۱۷]. این محققان تفاوتی در غلظت سرمی ZAG بین نمونه‌های چاق با سندرم متابولیک و گروه کنترل سالم مشاهده نکردند. در مطالعه دیگری نیز تفاوت معناداری در غلظت سرمی ZAG بین بیماران چاق مبتلا به سندرم متابولیک با گروه فاقد سندرم متابولیک، دیده نشد [۱۹]. با این حال برخی مطالعات کاهش سطوح سرمی ZAG را در نمونه‌های چاق مبتلا به سندرم متابولیک گزارش کردند [۲۰]. به‌نظر می‌رسد با توجه به اینکه ZAG توسط بافت‌های مختلف تولید می‌گردد، سطوح پلاسمایی ممکن است تحت تأثیر ترشح هر بافت خاص قرار بگیرد. علاوه بر این، کلیرانس (پاکسازی) ZAG از گردش خون نیز با چاقی تغییر می‌کند [۱۸].

از دیگر نتایج مطالعه حاضر می‌توان به افزایش معنادار پروتئین ZAG بافت چربی در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی پس از ۸ هفته تمرین HIIT اشاره کرد. وجود مطالعات اندک در خصوص پاسخ ZAG به فعالیت ورزشی، تفسیر داده‌های به‌دست آمده در پژوهش حاضر را دشوارتر می‌سازد. تنها در یک مطالعه، در سال ۲۰۱۴ مشاهده شد که کاهش وزن ناشی از ۶ ماه تمرین هوازی در زنان چاق یائسه منجر به افزایش بیان ZAG در بافت چربی گردید [۲۱]. ورزش سبب کاهش وزن و چربی احشایی می‌گردد [۲۲]، همان‌طور که پیشتر نیز بیان گردید، ZAG با وزن بدن رابطه منفی دارد، مطالعات حیوانی نیز اثر مفید تجویز ZAG بر کاهش وزن بدن با کاهش میزان چربی در موش‌ها را نشان داده است [۴].

مقاومت به انسولین به‌عنوان مهم‌ترین عامل پیشرفت دیابت نوع دو شناخته شده است. عوامل متعددی با گسترش مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو همراه هستند. اخیراً این نظر قوت یافته است که درجه‌ی خفیف التهاب نقش کلیدی در بروز اختلال در همئوستاز گلوکز، عملکرد انسولین و پاتوژنز دیابت نوع دو دارد. این نظریه غالباً از مطالعاتی منشأ گرفته است که ارتباط میان سطوح افزایش یافته نشانگرهای التهابی فاز حاد را با شاخص مقاومت به انسولین گزارش کرده‌اند [۲۴، ۲۳]. TNF-α نقش کلیدی در پاتوژنز التهاب مزمن دارد و بر سیگنالینگ انسولین اثر می‌گذارد. نتایج تحقیقات حاکی از تأثیر مخالف ZAG و TNF-α در بافت چربی بر روی یکدیگر است. بدین معنا که با افزایش بیان TNF-α میزان بیان ZAG کاهش می‌یابد و بالعکس [۴، ۱۵]. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی باعث ایجاد یک اثر ضدالتهابی از طریق اثر مهاری آن بر TNF-α می‌گردد [۲۶، ۲۵]. بنابراین، یک عامل افزایش ZAG ممکن است مربوط به اثرات ضدالتهابی ورزش باشد.

همانطور که پیشتر اشاره شد، ارتباط منفی میان ZAG با مقاومت به انسولین، انسولین ناشتا و HOMA-IR وجود دارد [۱۳]. افزایش سطح ZAG بافت چربی پس از فعالیت ورزشی با افزایش حساسیت انسولینی ناشی از آن نیز مرتبط است. فعالیت ورزشی به‌طور مستقیم سبب بهبود حساسیت انسولین گردد. این اثر مربوط به کاهش وزن، افزایش بیان GLUT4 و سوبسترای گیرنده انسولین (IRS)، افزایش جریان خون به‌واسطه NO، کاهش تحریک هورمونی تولید گلوکز کبدی و طبیعی شدن جریان خون است. میزان انسولین با ورزش کاهش اما حساسیت آن تشدید می‌گردد [۲۷].

عامل دیگر افزایش ZAG، افزایش بیان PPARγ پس از فعالیت ورزشی است. ارتباط مثبتی میان ZAG و بیان ژن PPARγ وجود دارد. این گیرنده‌ی هسته‌ای در تنظیم ساخت ZAG نقش دارد [۱۸]. مطالعات نشان داده‌اند که تمرین ورزشی تأثیر معناداری بر کاهش وزن و درصد چربی بدن دارد و به‌طور معناداری بیان PPARγ را در پلاسما و بافت چربی افزایش می‌دهد [۲۸]. افزایش PPARγ ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به افزایش ساخت ZAG گردد.

اکثر مطالعاتی که به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر شاخص‌های دیابت نوع دو پرداخته‌اند، از فعالیت‌های ورزشی هوازی استفاده کرده‌اند. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرینات HIIT می‌تواند به‌عنوان جایگزینی کارآمد از لحاظ زمانی به جای تمرینات استقامتی سنتی با توجه به اثرگذاری بر شاخص‌های دیابت از جمله ZAG مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به بررسی‌های انجام شده احتمالاً مطالعه‌ی حاضر جز اولین تحقیقات در خصوص اثر فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا بر ZAG در بافت چربی و پلاسمای رت‌های دیابتی است. بنابراین، افزایش متغیر تحقیق حاضر در نتیجه این نوع روش تمرینی باید با احتیاط تفسیر گردد و مطالعات بعدی نیز این نتایج را تأیید نمایند. تحقیق حاضر دارای محدودیت‌هایی همانند عدم اندازه‌گیری فاکتورهای مرتبط با ZAG از جمله آدیپونکتین، لپتین، TNF-α و HOMA-IR بود. پیشنهاد می‌گردد مطالعات آینده

به برر سی اثر فعالیت ورز شی تناوبی با شدت بالا بر موارد مذکور انجام شود.

به‌طور کلی نتایج مطالعه ن شان داد که با توجه به افزایش میزان بیان این آدیپوکاین پس از ۸ هفته تمرین پر شدت تناوبی در رت‌های نر چاق شده دیابتی و با توجه به اثرات مثبت روی آلفا۲ گلیکوپروتئین در کاهش مقاومت انسـولینی در بافت‌های مختلف از جمله چربی می‌توان نتیجه گرفت که با اعمال این نوع تمرینات می‌توان به اثرات سـودمند روی آلفا۲ گلیکوپروتئین در بهبود مقاومت انسـولینی در بیمارن دیابتی دست یافت.

سپاسگزاری

محققین از تمامی افرادی که ما را در اتمام ر ساندن این مطالعه یاری رساندند تشکر می‌نمایند.

مآخذ

1. Fietta P, Delsante G. Focus on adipokines. *Theor Biol Forum* 2013; 106(1-2):103-29.
2. Xiao XH, Qi XY, Wang YD, Ran L, Yang J, Zhang HL, et al. Zinc alpha2 glycoprotein promotes browning in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 496(2):287-93.
3. Fan G, Qiao Y, Gao S, Guo J, Zhao R, Yang X. Effects of Zinc Alpha2 Glycoprotein on Lipid Metabolism of Liver in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Horm Metab Res* 2017; 49(10):793-800.
4. Russell ST, Tisdale MJ. Studies on the anti-obesity activity of zinc-α2-glycoprotein in the rat. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35(5):658-65.
5. Hosseinzadeh-Attar MJ, Mahdavi-Mazdeh M, Yaseri M, Zahed NS, Alipoor E. Comparative assessment of serum adipokines zinc-α2-glycoprotein and adipose triglyceride lipase, and cardiovascular risk factors between normal weight and obese patients with hemodialysis. *Arch Med Res* 2017; 48(5):459-466.
6. Liu M, Zhu H, Dai Y, Pan H, Li N, Wang L,et al. Zinc-α2-Glycoprotein Is Associated with Obesity in Chinese People and HFD-Induced Obese Mice. *Front Physiol* 2018; 7; 9:62.
7. Balaz M, Vician M, Janakova Z, Kurdiova T, Surova M, Imrich R, et al. Subcutaneous adipose tissue zinc-α2-glycoprotein is associated with adipose tissue and whole-body insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(8):1821-9.
8. Lei L, Li K, Li L, Fang X, Zhou T, Zhang C, et al. Circulating zinc-α2-glycoprotein levels are low in newly diagnosed patients with metabolic syndrome and correlate with adiponectin. *Nutr Metab (Lond)* 2017; 14:53.
9. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012; 590(5):1077-84.
10. Navarro-Casado L, Juncos-Tobarra MA, Chafer-Rudilla M, Iniguez De Onzono LI, Blazquez-Cabrera JA, Miralles-Garcia JM. Effect of Experimental Diabetes and STZ on Male Fertility Capacity, Study in Rats. *J Androl* 2010; 31(6): 584-92.
11. Kim K, Kim Y-H, Lee S-H, Jeon M-J, Park S-Y, Doh K-O. Effect of exercise intensity on unfolded protein response in skeletal muscle of rat. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 2014; 18(3):211-6.
12. Picard F, Boivin A, Lalonde J, Deshaies Y. Resistance of adipose tissue lipoprotein lipase to insulin action in rats fed an obesity-promoting diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(2):E412-8.
13. Mracek T, Gao D, Tzanavari T, Bao Y, Xiao X, Stocker C, et al. Downregulation of zinc-{alpha}2-glycoprotein in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice and by tumour necrosis factor-alpha in adipocytes. *The Journal of endocrinology* 2010; 204(2):165-72.
14. Gohda T, Makita Y, Shike T, Tanimoto M, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y. Identification of epistatic interaction involved in obesity using the KK/Ta mouse as a Type 2 diabetes model: is Zn-alpha2 glycoprotein-1 a candidate gene for obesity? *Diabetes* 2003; 52(8):2175-81.
15. Zhu H, Liu M, Zhang N, Pan H, Lin G, Li N, et al. Circulating and Adipose Tissue mRNA Levels of Zinc-α2-Glycoprotein, Leptin, High-Molecular-Weight Adiponectin, and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Colorectal Cancer Patients With or Without Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:190.
16. Kouyama K, Miyake K, Zenibayashi M, Hirota Y, Teranishi T, Tamori Y, et al. Association of serum MCP-1 concentration and MCP-1 polymorphism with insulin resistance in Japanese individuals with obese type 2 diabetes. *Kobe Journal of Medical Sciences* 2008; 53:345–354.
17. Stejskal D, Karpisek M, Reutova H, Stejskal P, Kotolova H, et al. Determination of serum zinc-alpha-2-glycoprotein in patients with metabolic syndrome by a new ELISA. *Clin Biochem* 2008; 41: 313–6.

18. Garrido-Sánchez L, García-Fuentes E, Fernández-García D, Escoté X, Alcaide J, Perez-Martinez P, et al. Zinc-alpha 2-glycoprotein gene expression in adipose tissue is related with insulin resistance and lipolytic genes in morbidly obese patients. *PLoS One* 2012; 7(3):e33264.
19. Ceperuelo-Mallafré V, Naf S, Escoté X, Caubet E, Gomez JM, et al. Circulating and Adipose Tissue Gene Expression of Zinc-α2-Glycoprotein in Obesity: Its Relationship with Adipokine and Lipolytic Gene Markers in Subcutaneous and Visceral Fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5062–9.
20. Selva DM, Lecube A, Hernández C, Baena JA, Fort JM, et al. Lower zinc-alpha2-glycoprotein production by adipose tissue and liver in obese patients unrelated to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4499–507.
21. Ge S, Ryan AS. Zinc-α2-glycoprotein expression in adipose tissue of obese postmenopausal women before and after weight loss and exercise + weight loss. *Metabolism* 2014; 63(8):995-9.
22. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(2):e56415.
23. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017; 13(4):851-863.
24. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:587-91.
25. Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis--a systematic review. *Atherosclerosis* 2014; 235(1):150-61.
26. Moon MK, Cho BJ, Lee YJ, Choi SH, Lim S, Park KS, et al. The effects of chronic exercise on the inflammatory cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor-α are different with age. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37(4):631-6.
27. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J* 2016; 40(4):253-71.
28. Li M, Bai Y, Jianfei C, Xiaodong X, Yuanyuan D, Jing Z. Effects of different exercise intensity on PPARγ and relative index in adolescent obesity rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 2014; 43(5):732-7.

EFFECT OF EIGHT WEEKS HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING (HIIT) ON LEVEL OF PLASMA AND ADIPOSE TISSUE ZINC ALPHA 2 GLYCOPROTEIN (ZAG) IN TYPE 2 DIABETIC MALE RATS

Rahman Soori[1*], Mahdi Angouti[2], Mohammad Reza Asad [3], Sadegh Sattarifard[4], Azam Ramezankhani[4]

1. *Department of exercise physiology, faculty of education and sport sciences, Tehran University, Tehran, Iran*
2. *Faculty of education and sport sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran*
3. *Department of physical education, Payame Noor University, Alborz, Iran*
4. *Faculty of education and sport sciences, Tehran University, Tehran, Iran*

ABSTRACT

Background: Zinc-Alpha 2-Glycoprotein (ZAG) has recently been implicated in the regulation of adipose tissue metabolism due to its negative association with obesity and insulin resistance. The purpose of this study is to investigate the effect of eight weeks HIIT on level of ZAG in plasma and adipose tissue in type 2 diabetic male rats.

Methods: Twenty one male rats were divided into the three groups of sham control (healthy), control (diabetic), and interval training (diabetic with training). The training group received 8 weeks of training sessions each with 5-12 repetitions of high intensity training for 15-30 seconds at the speed of 27-34 meters per second on a treadmill followed by one minute of active rest. Twenty four hours after the training session blood and body fat samples were taken to measure ZAG levels. The data was analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hock test at the significance level of 0.05 ($P<0.05$).

Results: There were significant differences between the sham control and the control with respect to ZAG contents in adipose tissue, which was lower in the diabetic control group ($P<0.001$). Moreover, significant differences in ZAG contents of adipose tissue were also observed between the sham control and the group receiving the training, with the sham control having higher ZAG contents in adipose tissue ($P<0.005$). The eight-week HIIT significantly increased the amount of secreted ZAG in adipose tissue compared to the control diabetic group ($P=0.003$). No significant differences were recorded between the groups in ZAG plasma levels.

Conclusion: The HIIT increased ZAG content in the adipose tissue of the male diabetic rats. This can reduce insulin resistance in type 2 diabetes.

Keywords: High-Intensity Interval Training (HIIT), Zinc Alpha 2 Glycoprotein (ZAG), Type 2 Diabetes, Insulin Resistance

*Faculty of Physical Education and Sport Sciences, between 15th and 16th St., North Kargar st., Tehran, Islamic Republic of Iran, Postal Code: 14398-13117, Phone: +982161118859, Email: soori@ut.ac.ir