

## اثر تعاملی هشت هفته تمرین هوازی و مکمل یاری ویتامین D3 بر سطوح پروتئین آیریزین قلبی، مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو

هادی گلپسندی<sup>۱</sup>، محمد رحمان رحیمی<sup>۱\*</sup>، صلاح الدین احمدی<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی و مکمل یاری ویتامین D3 بر سطح پروتئین آیریزین قلبی، مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو انجام شد.

**روش‌ها:** چهل سر رت نر نژاد ویستار پس از القاء دیابت نوع دو از طریق ترکیب رژیم غذایی پرچرب + استرپتوزوتوسین، به طور تصادفی به پنج گروه: (۱) کنترل سالم (NC)، (۲) کنترل دیابتی (DC)، (۳) دیابت+تمرین هوازی (DAT)، (۴) دیابت+ویتامین D3 (DVD) و (۵) دیابت+تمرین هوازی+ویتامین D3 (DVDAT) تقسیم شدند. برنامه تمرین هوازی (پنج بار در هفته با شدت ۶۰٪ حداکثر سرعت دویدن، به مدت یک ساعت) و مکمل یاری ویتامین D3 (هر هفته ۱۰۰۰۰ IU/کیلوگرم) انجام شد. پس از بیهوش نمودن رت‌ها، نمونه خونی جهت ارزیابی سطوح سرمی گلوکز، انسولین، تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL و HDL گرفته شد. بافت قلب جهت ارزیابی مقدار محتوای پروتئینی آیریزین جداسازی گردید.

**یافته‌ها:** نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که سطح پروتئین آیریزین بافت قلب در گروه‌های DAT، DVD و DVDAT افزایش معنادار ۱۴/۰۴، ۱۲/۲۸ و ۲۴/۵۶ درصدی به ترتیب نسبت به DC داشت ( $P < 0/001$ )، مقاومت به انسولین نیز در تمامی گروه‌های مداخله نسبت به گروه DC کاهش معناداری نشان داد ( $P < 0/001$ )، اما سطوح HDL، تری‌گلیسیرید و کلسترول فقط در گروه‌های DAT و DVDAT نسبت به گروه DC کاهش معناداری داشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد که هشت هفته تمرین هوازی و مکمل ویتامین D3 احتمالاً از طریق افزایش محتوای پروتئین آیریزین قلبی، باعث بهبود شاخص مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** دیابت، تمرین هوازی، ویتامین D3، تمرین استقامتی، آیریزین

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

۲- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

\***نشانی:** کردستان، شهرستان سنندج، بلوار پاسداران، دانشگاه کردستان، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن:

۰۹۱۰۸۱۹۱۰۸۲، پست الکترونیک: r.rahimi@uok.ac.ir

## مقدمه

در سراسر جهان، بروز و شیوع دیابت ملیتوس<sup>۱</sup> (DM) به سرعت در حال افزایش است. تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۳۰، بیش از ۵۷۸ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا خواهند شد [۱]. در این میان، دیابت نوع دو (T2DM) ۹۰ تا ۹۵ درصد از کل موارد دیابت را تشکیل می‌دهد [۲]. بیماران مبتلا به T2DM در معرض خطر بالاتری از عوارض قلبی-عروقی و مرگ‌ومیر هستند [۳]. کاردیومیوپاتی دیابتی<sup>۳</sup> (DCM)، به‌عنوان یکی از عوارض قلبی-عروقی ناشی از دیابت، اولین بار توسط هوین و همکاران (۲۰۱۴) گزارش شد که باعث ناهنجاری‌های پاتولوژیک از جمله آپوتوز قلب، اختلال عملکرد بطن چپ، بازسازی قلب، التهاب، استرس اکسیداتیو و اختلال متابولیک میوکارد گردد [۴]. اگرچه پاتوژنز دقیق DCM هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، ولی محققان نشان داده‌اند که اختلال در سیگنال‌دهی انسولین قلبی در روند بیماری مهم است، به‌طوری‌که مقاومت به انسولین<sup>۴</sup> (IR) در کاردیومیوسیت به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده مهم DCM تصور می‌شود [۵].

آیریزین، یک هورمون تازه شناسایی شده که Boström و همکاران در سال ۲۰۱۲ کشف کردند. یک قطعه ترشح شده از دامنه فیبرونکتین نوع III حاوی پروتئین<sup>۵</sup> (FNDC5) است [۶]. گزارش‌های متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد آیریزین با IR و T2DM مرتبط است، و سطح گردش خون آن در بیماران مبتلا به دیابت T2DM پایین‌تر است [۷]. همچنین، Hu و همکاران (۲۰۱۶) دریافتند که سطح آیریزین با عوارض دیابت مرتبط است [۸] و در یک مطالعه بر روی بزرگسالان چاق نشان داده شد که افزایش سطح آیریزین در گردش با خطر کمتر IR مرتبط است [۹]. از سوی دیگر در مدل‌های حیوانی مشاهده شده که ترشح آیریزین از بافت چربی در موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی پرچرب کاهش داشته که ممکن است سبب ایجاد IR عضله اسکلتی گردد [۱۰]. بنابراین، یافته‌های موجود نشان می‌دهند که آیریزین ممکن است پتانسیل محافظتی در

برابر توسعه IR داشته باشد و همچنین ممکن است یک نشانگر مفید برای IR باشد.

بسیاری از مطالعات کنونی نشان داده‌اند که آیریزین از طریق افزایش حساسیت گیرنده انسولین در عضلات اسکلتی و قلب، متابولیسم گلوکز، چربی کبد، عملکرد سلول‌های  $\beta$  پانکراس و تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای، مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو را بهبود می‌بخشد [۱۱]. از طرفی دیگر، اخیراً نشان داده شده که آیریزین به‌عنوان یک کاندیدای بالقوه مسئول تغییرات وزن و سایر پارامترهای مرتبط در وضعیت کمبود ویتامین D3 در نظر گرفته شده است [۷]. بنابراین، آیریزین به‌عنوان یک مایوکاین و یک نوع پپتید از طریق تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای می‌تواند چربی سوزی را تقویت و در نتیجه از افزایش وزن جلوگیری می‌کند. در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی انجام شده است که نشان می‌دهند ویتامین D3 نقش مهمی در تنظیم سطح انسولین خون و متابولیسم گلوکز دارد [۱۲] و به‌نظر می‌رسد که ویتامین D3 از طریق افزایش SIRT1 و متعاقباً  $\text{PGC-1}\alpha$  و Irisin سبب بهبود مقاومت به انسولین گردد [۱۳].

از سوی دیگر، تمرین‌های ورزشی به‌عنوان یکی از محرک‌های قوی در افزایش بیان آیریزین به شمار می‌آید [۱۴] که از طریق پروتئین سیگنالی  $\text{PGC-1}\alpha$  باعث بیان پیش ساز آن یعنی FNDC5 می‌گردد [۱۵]. یافته‌های پژوهشی حاکی از این است که سطوح افزایش یافته آیریزین ناشی از تمرین‌های ورزشی مزمن بر بهبود متابولیسم چربی و عملکرد قلب تأثیر می‌گذارد و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد [۱۶-۱۸]. علاوه بر این، نقش آیریزین و ویتامین D3 در بهبود هموستاز انرژی و کاهش سطوح گلوکز در رت‌های نر سالم شناسایی شده است [۱۹] که این می‌تواند ناشی از سطوح افزایش یافته آیریزین ناشی از مکمل‌یاری ویتامین D3 باشد [۲۰]. علاوه بر مسیر سیگنالی وابسته به متابولیسم چربی و عملکرد قلبی، احتمالاً یکی از دلایل این امر کاهش سطح چربی احشایی و زیرپوستی ناشی از تمرین‌های ورزشی باشد [۲۱]. اما، هنوز سازکارهای دقیق آیریزین بر عملکرد قلبی-عروقی به‌طور کامل شناخته نشده است و به‌نظر می‌رسد که بررسی بیان سطح پروتئین آیریزین به‌صورت موضعی در خود

<sup>1</sup> Diabetes mellitus

<sup>2</sup> Type 2 diabetes mellitus

<sup>3</sup> Diabetic cardiomyopathy

<sup>4</sup> Insulin resistance

<sup>5</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$

<sup>6</sup> Proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) coactivator-1 $\alpha$

در نظر گرفته شد [۲۴]. لازم به ذکر است که گروه‌های دیابتی تا پایان دوره پژوهش دریافت رژیم HFD را ادامه دادند. سپس رت‌های القا شده به دیابت نوع دو به‌طور تصادفی به ۴ گروه: کنترل دیابت (DC)، دیابت+ تمرین هوازی (DAT)، دیابت+ ویتامین D3 (DVD) و دیابت+ تمرین هوازی+ ویتامین D3 (DVDAT) تقسیم شدند. آزمون عملکرد ورزشی درجه بندی شده جهت محاسبه حداکثر سرعت دویدن رت‌ها با استفاده از تست بدفورد از طریق تردمیل (شرکت Maze Router، ساخت کشور ایران) اندازه‌گیری گردید [۲۵]. از آنجایی که ارتباط قوی بین سرعت نوارگردان و حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2max}$ ) در رت‌ها وجود دارد،  $VO_{2max}$  رت‌ها براساس حداکثر سرعت دویدن آنها محاسبه گردید. نمونه‌های گروه مداخله تمرین هوازی بعد از یک هفته آشناسازی رت‌ها، ۵ روز در هفته، با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در روز شامل راه رفتن و دویدن بر روی تردمیل، پروتکل اصلی تمرین شامل هشت هفته، هر هفته ۵ جلسه، هر جلسه ۶۰ دقیقه و با شدت میانگین ۶۰٪ حداکثر سرعت دویدن را اجرا نمودند. لازم به ذکر است که جهت رعایت اصل اضافه بار تمرین، شدت و مدت به‌صورت تدریجی، به ترتیب از ۳۰ دقیقه تا ۶۰ دقیقه و شدت ۵۵٪ تا ۶۵٪ اعمال گردید [۲۶].

فرایند مکمل یاری ویتامین D3 نیز بدین صورت بود که گروه‌های دریافت کننده ویتامین D3، به مدت هشت هفته، هر هفته یک‌بار دوز ۱۰۰۰۰ IU/kg (ساخت شرکت کاسپین تأمین، رشت) ویتامین D3 را به‌صورت رقیق شده با روغن کنجد از طریق تزریق زیرجلدی دریافت نمودند [۲۷]. بعد از اتمام مداخلات پژوهش، فرایند بیهوش نمودن حیوات جهت بافت‌برداری و نمونه‌گیری از طریق ترکیب کتامین ساخت کشور بلژیک به میزان ۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت تزریق زیر جلدی انجام شد. بعد از تزریق ترکیب بیهوشی، هر کدام از رت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در محیطی آرام و بدور از استرس تنها گذاشته شدند. پس از اطمینان از بیهوشی حیوانات، از قسمت پشت بر روی تخته تشریح خوابانده شدند، سپس دست و پاها به‌صورت کشیده و به حالت صلیبی بسته شدند، در نهایت، قفسه سینه حیوان شکافته شده و خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته

بافت قلب یکی از مسیرهای مهم جهت درک سازکارهای تحت امر آیریزین در بهبود عملکرد قلبی- عروقی باشد، بنابراین در پژوهش حاضر اثر دو مداخله مکمل‌یاری ویتامین D3 و تمرین هوازی به مدت ۸ هفته برسطوح پروتئین آیریزین بافت قلب و ارتباط آن با مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت.

## روش‌ها

۴۰ سر رت نژاد ویستار با میانگین سنی ۶ تا ۸ هفته و وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری شد. پس از تأیید و تصویب کمیته اخلاق پژوهش با کد (IR.UOK.REC.1400.015)، رت‌ها به آزمایشگاه حیوانی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان منتقل شدند. سپس به‌صورت گروه‌های ۴ تایی در یک اتاق تحت کنترل دما ( $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد) و چرخه ۱۲ ساعته روشنایی/ تاریکی با دسترسی آزاد به آب آشامیدنی در قفس‌های پلاستیکی مخصوص نگهداری رت از جنس پلی‌کربنات شفاف نگهداری شدند. لازم به ذکر است که تمام فرایند آزمایشی کار با حیوانات تحت راهنمایی‌های NIH (۲۰۲۰) جهت مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد [۲۲]. پس از یک هفته سازگاری رت‌ها با محل جدید، نمونه‌ها به‌صورت تصادفی، به دو گروه کنترل سالم (۸ سر) و گروه دریافت کننده غذای پرچرب<sup>۱</sup> (HFD) (۳۲ سر) تقسیم‌بندی شدند. گروه کنترل سالم رژیم غذایی استاندارد و گروه HFD، یک رژیم غذایی حاوی چربی (۴۵ درصد)، کربوهیدرات (۳۵ درصد) و پروتئین (۲۰ درصد) را به مدت ۶ هفته مصرف نمودند [۲۳]. به دنبال آن تزریق داخل صفاقی ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم STZ در محلول بافر سیترات ۰/۱ مول/لیتر و pH ۴/۵ انجام شد. یک هفته پس از تزریق STZ، نمونه خونی ناشتا (۸ ساعته) جهت ارزیابی سطح قند خون از ورید دمی به میزان ۰/۲ میلی‌لیتر با استفاده از دستگاه گلوکومتر (مدل Accu Check، ساخت کشور آلمان) انجام شد. رت‌های با سطح گلوکز خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به‌عنوان رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو

<sup>1</sup> High fat diet

ایران) به روش فتومتریک انجام شد. شاخص HOMA-IR نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{HOMA-IR} = \{[\text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{fasting glucose } (\text{mg/dl})]\} / 405$$

تجزیه و تحلیل و ترسیم نمودار یافته‌های پژوهش حاضر با استفاده از نرم‌افزار Graph pad Prisma نسخه ۹ انجام شد. مقادیر به‌عنوان میانگین، خطای استاندارد میانگین، انحراف استاندارد، درصد تغییرات میانگین (فرمول زیر) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ارائه شدند. داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار احتمال  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

درصد تغییرات میانگین = (تفاوت مقدار اولیه - مقدار ثانویه) / مقدار اولیه  $\times 100$

### یافته‌ها

نتایج مربوط به وزن، سطوح گلوکز، انسولین، شاخص HOMA-IR و کلسترول در جدول ۱ به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد ارائه گردید.

شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و پلاسما آن جدا و برای استفاده در ادامه مراحل پژوهش به فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت.

بعد از استخراج بافت قلب و هموژنیزه کردن آن در نیتروژن مایع، پروتئین‌های آن روی ژل‌های SDS-PAGE جدا شدند و سپس روی غشای پلی‌وینیلیدین دی فلوراید (PVDF) منتقل شدند. پس از انکوبه شدن در شیر بدون چربی، به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق، غشاها با آنتی‌بادی آیریزین (شرکت Santa Cruz biotechnology، کالیفرنیا، آمریکا) در طول شب در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد کاوش شدند. سپس ایمونوبلات‌ها با آنتی‌بادی‌های ثانویه مربوطه به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند و با معرف ECL به علاوه (Billerica, Millipore)، مشاهده شدند. ایمونوبلات‌ها متعاقباً با بافر نواری در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه پاک‌سازی شدند و به ترتیب برای کل آیریزین مجدداً لکه‌دار شدند.

مقادیر سرمی گلوکز (با استفاده از دستگاه Mindrey BS200) به روش کالریمتریک، انسولین (با استفاده از کیت حیوانی شرکت آپکو، به شماره E10، E01-INSRTH-80) به روش الایزا، تری‌گلیسیرید، HDL، LDL و کلسترول (شرکت پارس آزمون،

جدول ۱- میانگین انحراف استاندارد شاخص‌های مرتبط با کنترل گلیسمیک و وزن در گروه‌های مختلف

DVDAT	DVD	DAT	DC	NC	گروه و متغیرهای پژوهش
۳۰۵/۸ $\pm$ ۹/۹\$‡	۳۷۳/۵ $\pm$ ۱۵/۱†	۳۴۸/۱ $\pm$ ۱۰/۷\$‡	۳۸۹ $\pm$ ۱۲/۱	۴۰۸/۲ $\pm$ ۱۱/۹	وزن (گرم)
۲۷۷/۲ $\pm$ ۲۶/۵\$‡‡	۳۵۰/۲ $\pm$ ۲۵/۲\$	۳۱۹/۲ $\pm$ ۲۰/۱\$	۴۴۵/۳ $\pm$ ۳۳/۵*	۹۴ $\pm$ ۸/۱	گلوکز (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
۰/۲ $\pm$ ۰/۰۳\$‡	۰/۳ $\pm$ ۰/۰۴\$	۰/۲۸ $\pm$ ۰/۰۳\$	۰/۴۳ $\pm$ ۰/۰۳*	۰/۱۰ $\pm$ ۰/۰۲	انسولین (نانوگرم/میلی‌لیتر)
۳/۰۸ $\pm$ ۰/۳\$‡	۵/۱ $\pm$ ۰/۳\$	۳/۹ $\pm$ ۰/۵\$‡	۸/۴۸ $\pm$ ۰/۱*	۰/۴۰ $\pm$ ۰/۰۸	HOMA-IR
۹۴ $\pm$ ۸/۹\$‡	۱۱۵/۲ $\pm$ ۸/۹	۹۴/۸ $\pm$ ۱۱/۴\$‡	۱۲۲/۷ $\pm$ ۱۷/۹*	۷۱/۵۰ $\pm$ ۹/۹	کلسترول (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)

کنترل سالم، DC: کنترل دیابت، DVD: دیابت+ ویتامین D3، DAT: دیابت+ تمرین هوازی و DVDAT: دیابت+ ویتامین D3+ تمرین هوازی، (\*): معنی‌داری نسبت به گروه

NC، (\$) معنی‌داری نسبت به گروه DC، (†) معنی‌داری نسبت به گروه DAT و (‡) معنی‌داری نسبت به گروه DVDAT.

شد و همچنین در گروه DVDAT کاهش ۱۳/۸۲ درصدی (۲۹۷/۶، ۳۵۷/۱ فاصله اطمینان ۹۵٪) نسبت به گروه DAT مشاهده شد (جدول ۱). در رابطه با سطوح گلوکز نیز تفاوت معنادار بین گروه‌ها وجود داشت (F=۲/۹۷۴، P=۰/۰۳۸،  $\eta^2=0/۹۶$ )، به گونه‌ای که در گروه‌های DVD نسبت به DC کاهش ۲۱/۳۶

نتایج مربوط به وزن نشان دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌های پژوهش بود (F=۱۰۱/۳، P<۰/۰۰۰۱،  $\eta^2=0/۹۲$ ). به طوری که در گروه DAT کاهش ۱۰/۵۱ درصدی نسبت به گروه DC (۳۳۹/۱، ۳۹۹/۲ فاصله اطمینان ۹۵٪) و کاهش ۷/۶۱ درصدی نسبت به DVD (۳۳۹/۱، ۳۸۶/۷ فاصله اطمینان ۹۵٪) مشاهده

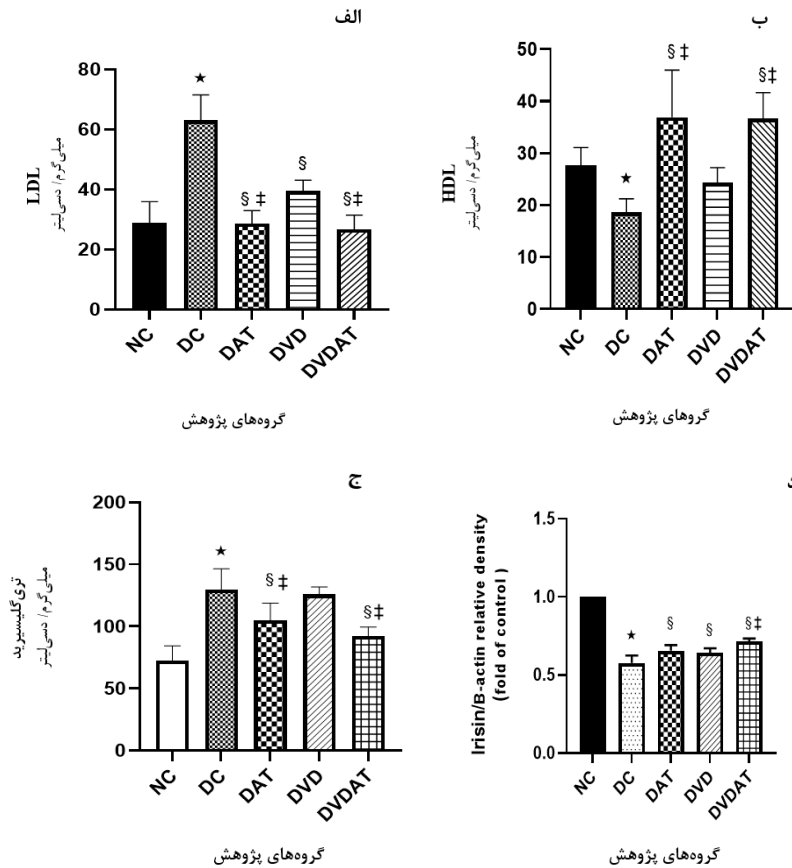
مرتبط با سطوح پلاسمایی تری‌گلیسیرید نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود دارد ( $F=23/68$ ,  $P<0/001$ ,  $\eta^2=0/79$ )، که این تفاوت فقط در گروه‌های DAT (کاهش ۱۹/۰۷ درصدی) و DVDAT (۲۸/۷۶ درصدی) نسبت به DC وجود داشت (نمودار ۱، ج). نتایج مربوط به محتوای پروتئین آیریزین حاکی از وجود تفاوت معنادار بین گروه‌های پژوهش داشت ( $F=121/9$ ,  $P<0/001$ ,  $\eta^2=0/95$ )، به طوری که در گروه DAT نسبت به DC افزایش ۱۴/۰۴ درصدی (۰/۵۲، ۰/۶۹) فاصله اطمینان ۹۵٪، گروه DVD نسبت به DC ۱۲/۲۸ درصدی (۰/۵۲، ۰/۶۷) فاصله اطمینان ۹۵٪ و در گروه DVDAT افزایش ۲۴/۵۶ درصدی (۰/۵۲، ۰/۷۶) فاصله اطمینان ۹۵٪ مشاهده گردید. درحالی که بین گروه‌های DAT و DVD و همچنین گروه‌های DAT و DVDAT تفاوت معناداری وجود نداشت (به ترتیب  $P>0/99$  و  $P>0/07$ ) (نمودار ۱، د).

### بحث

در پژوهش حاضر پاسخ محتوای پروتئین آیریزین قلبی، مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی به تمرین هوازی و مکمل‌یاری ویتامین D3 در رت‌های القا شده به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی به همراه مکمل‌یاری ویتامین D3 باعث افزایش سطوح آیریزین قلبی، کاهش مقاومت به انسولین و بهبود پروفایل لیپیدی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو گردید. نتایج مرتبط با گروه کنترل دیابت نشان داد که دیابت نوع دو باعث کاهش مقدار پروتئین آیریزین قلب، افزایش مقاومت به انسولین و سطوح چربی‌های LDL، کلسترول و تری‌گلیسیرید می‌گردد. نتایج بدست آمده با نتایج مطالعات لین و همکاران [۲۸]، Zhu و همکاران [۲۹] و Baghdadam و همکاران [۳۰] همسو بود.

درصدی، (۳۲۳/۷، ۴۸۰/۶) فاصله اطمینان ۹۵٪، در DAT نسبت به DC کاهش ۲۸/۳۲ درصدی، (۲۹۸، ۴۸۰/۶) فاصله اطمینان ۹۵٪، در DVDAT نسبت به DC کاهش ۳۷/۷۵ درصدی (۲۴۹/۳، ۴۸۰/۶) فاصله اطمینان ۹۵٪ مشاهده گردید (جدول ۱). نتایج مربوط به سطوح انسولین نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود دارد ( $F=70/87$ ,  $P<0/001$ )، این تفاوت به گونه‌ای بود که در گروه‌های DAT نسبت به DC کاهش ۳۴/۸۸ درصدی (۰/۲۴، ۰/۴۶) فاصله اطمینان ۹۵٪، در گروه DVD نسبت به DC کاهش ۲۳/۲۶ درصدی (۰/۲۹، ۰/۴۶) فاصله اطمینان ۹۵٪ و در گروه DVDAT نسبت به DC کاهش ۴۱/۸۶ درصدی (۰/۲۱، ۰/۴۶) فاصله اطمینان ۹۵٪ مشاهده گردید (جدول ۱). سطوح کلسترول نیز در گروه‌های مختلف پژوهش تفاوت معناداری داشت ( $F=17/06$ ,  $P<0/001$ ,  $\eta^2=0/73$ )، سطوح کلسترول در گروه DAT نسبت به DC کاهش ۲۲/۷۱ درصدی (۸۲/۸۶، ۱۴۱/۵) فاصله اطمینان ۹۵٪ و در گروه DVDAT نسبت به DC کاهش ۲۳/۳۹ درصدی (۸۴/۶۴، ۱۴۱/۵) فاصله اطمینان ۹۵٪ داشت (جدول ۱).

نتایج سطوح پلاسمایی LDL نشان دهنده وجود تفاوت معنادار بین گروه‌های پژوهش بود ( $F=38/88$ ,  $P<0/001$ ,  $\eta^2=0/86$ ). سطوح LDL در تمامی گروه‌های DAT، DVD و DVDAT نسبت به DC کاهش (به ترتیب) ۵۵/۵۶ درصدی (۲۴/۱۳، ۷۱/۳۸) فاصله اطمینان ۹۵٪، (۳۵/۷۰، ۳۸/۱۰) درصدی (۲۱/۶۳، ۷۱/۳۸) فاصله اطمینان ۹۵٪ و (۵۷/۶۷) درصدی (۲۱/۶۳، ۷۱/۳۸) فاصله اطمینان ۹۵٪ داشت (نمودار ۱، الف). نتایج سطوح پلاسمایی HDL نیز نشان از وجود تفاوت معنادار در بین گروه‌های پژوهش داشت ( $F=14/12$ ,  $P<0/001$ ,  $\eta^2=69$ )، این تفاوت به گونه‌ای بود که در گروه‌های DAT و DVDAT نسبت به DC افزایش (به ترتیب) ۹۷/۶۴ درصدی (۱۵/۹۶، ۴۶/۴۱) فاصله اطمینان ۹۵٪ و (۹۶/۴۱) درصدی (۱۵/۹۶، ۴۱/۸۹) فاصله اطمینان ۹۵٪، درحالی که در گروه DVD نسبت به DC تفاوت معناداری وجود نداشت ( $P>0/472$ ) (نمودار ۱، ب). نتایج



نمودار ۱- الف) LDL پلاسما، ب) HDL پلاسما، ج) تری گلیسرید پلاسما و د) محتوای پروتئینی آیریزین قلبی

NC: کنترل سالم، DC: کنترل دیابت، DVD: دیابت+ ویتامین D3، DAT: دیابت+ تمرین هوازی و DVDAT: دیابت+ ویتامین D3+ تمرین هوازی. (\*): معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم، (§): معنی داری نسبت به گروه کنترل دیابت، (‡): معنی داری نسبت به گروه ویتامین D3، ( $P < 0.001$ ).

باعث تحریک بیان آیریزین می گردند [۳۲]، به طوری که در یک مطالعه، هشت هفته تمرین روی تردمیل (۷۰٪  $VO_{2max}$ ) به طور قابل توجهی بیان ژن FNDC5 را در قلب موش افزایش داد و یک ارتباط مثبت بین بیان ژن FNDC5 قلبی و غلظت آیریزین در گردش یافت شد [۳۳]. در مطالعه Seo و همکاران (۲۰۲۰) نیز، نشان داده شد که دوازده هفته تمرین هوازی باعث افزایش غلظت آیریزین در گردش خون در موش های صحرایی سالم شد که با کاهش خطر قلبی-عروقی و بهبود عملکرد قلب همراه بود [۲۱]. بنابراین می توان گفت که نتایج پژوهش ما با یافته های پژوهش Seo و همکاران همسو بود، به طوری که در پژوهش حاضر نیز تمرین هوازی باعث افزایش ۱۴/۰۴ درصدی مقدار پروتئین آیریزین در بافت قلب گردید.

قلب نیازهای انرژی فوق العاده ای چه در حالت فیزیولوژیکی و چه در حالت پاتولوژیک دارد، و یکی از ویژگی های بارز بیماری قلبی-عروقی، اختلال در تنظیم متابولیک میوکارد است

ارتباط مستقیم بین آیریزین و دیابت در مطالعات متعدد تأیید شده است، اما ارتباط آن با دیابت کاردیومیوپاتی نامشخص است، چرا که تحقیقات محدودی سطوح آیریزین و عملکرد آن را بر بافت قلب بررسی نموده اند. این درحالی است که آیریزین به عنوان پتانسیل درمانی بالقوه در بهبود عملکرد قلبی-عروقی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو به صورت مستقیم و غیرمستقیم در قلب دیابتی معرفی شده است [۲۹]. استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از شرایط پاتولوژیکی در دیابت در نظر گرفته می شود که به دلیل افزایش زیاد سطوح رادیکال های آزاد باعث پراکسیداسیون لیپیدی و مقاومت به انسولین می گردد و این خود منجر به عوارض عروقی مرتبط با دیابت می شود که آیریزین از طریق تقویت عوامل مرتبط با سیستم آنتی اکسیدانی باعث تضعیف شرایط استرس اکسیداتیو می گردد [۳۱]. همچنین، نشان داده شده است که تمرین های ورزشی، به خصوص تمرین های هوازی از طریق افزایش بیان  $PGC1\alpha$

تری‌گلیسیرید، کلسترول، اسید چرب آزاد و گلوکز در موش‌های چاق شد [۴۵]. همچنین، نشان داده شده است که اختلالات متابولیک گلوکز، لیپید و مقاومت به انسولین از طریق افزایش لیپولیز در موش‌های چاق متعاقب سطوح افزایش یافته آیریزین کاهش داشته است [۴۵]. در رابطه با مکمل‌یاری ویتامین D3 و اثرات آن بر محتوای آیریزین قلبی، یافته‌های پژوهش حاضر افزایش ۱۲/۲۸ درصدی در گروه ویتامین D3 نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد که با نتایج پژوهش Abulmeaty و همکاران (۲۰۲۰) [۴۶]، Zaitoun و همکاران (۲۰۲۱) [۴۷]، Fouda و همکاران (۲۰۲۱) [۴۸]، Yalcin و همکاران (۲۰۲۳) [۴۹] و Ahmad Raafat و همکاران (۲۰۱۷) [۵۰] همسو و با نتایج Nadimi و همکاران (۲۰۱۹) [۵۱] ناهمسو بود. یکی از علل ناهمسوئی احتمالاً مقدار دوز مکمل‌دهی باشد که در پژوهش ندیمی، دوز ۳۰۰ IU/کیلوگرم/ هفته استفاده گردید، در حالی که در پژوهش حاضر دوز ۱۰۰۰۰ IU/کیلوگرم/ هفته استفاده شد و به نظر می‌رسد که مکمل‌دهی ویتامین D3 با دوز بالا در دیابت نوع دو راهبرد بهتری باشد چرا که سطوح ویتامین D3 بدن در دیابت نوع دو افت پیدا می‌کند، بنابراین، ویتامین D3 می‌تواند از طریق افزایش مقدار پروتئین آیریزین در بافت قلب سبب بهبود متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو گردد. با این وجود هنوز به‌طور دقیق سازکار درگیر در افزایش بیان آیریزین ناشی از مکمل‌دهی ویتامین D3 مشخص نشده است؛ اگرچه گزارش شده است که ویتامین D3 از طریق افزایش بیان Sirt1 و متعاقب آن PGC1 $\alpha$  می‌تواند منجر به افزایش بیان و مقدار پروتئین آیریزین گردد [۵۲]. در رابطه با پاسخ پروفایل لیپیدی شامل سطوح سرمی تری‌گلیسیرید، کلسترول و HDL به مکمل‌یاری ویتامین D3 تفاوت معناداری در گروه DVD نسبت به هیچ کدام از گروه‌های پژوهش حاضر مشاهده نشد. با این وجود، سطوح گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین در گروه DVD نسبت به DC، به ترتیب کاهش معنی‌دار ۲۱/۳۶ و ۵۰/۸۰ درصدی داشت. لذا، به نظر می‌رسد که افزایش سطوح پروتئین آیریزین در قلب احتمالاً باعث بهبود متابولیسم گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین شده است، اما اثر چندانی بر پروفایل لیپیدی نداشته است. در رابطه با نتایج مربوط به تعامل ویتامین

[۳۴]. بهبود اختلالات متابولیک بافت قلبی از دیگر موارد بسیار مهم برای کنترل مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو است. در مطالعه‌ای حیوانی نشان داده شد که بیان بیش از حد آیریزین در رت‌هایی که از رژیم غذایی پرچرب تغذیه شده بودند منجر به بهبود هیپرانسولینمی و تحمل گلوکز در آنها شد [۳۵]. فعالیت ورزشی یکی از مداخلات مؤثر برای پیشگیری و درمان عوارض قلبی-عروقی مرتبط با دیابت است [۳۶]. به طوری که گزارش شده است که تمرین هوازی از طریق افزایش سطوح آیریزین می‌تواند سطوح مارکرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین در بافت کلیه رت‌های دارای انفارکتوس میوکارد را کاهش دهد [۳۷]. تمرین‌های ورزشی بهبود کنترل بهینه گلوکز و اسیدهای چرب و همچنین بیوزن میتوکندریایی قلب را از طریق تنظیم مثبت مسیر سیگنالی حسگر گلوکز، کیناز فعال شده توسط AMP<sup>1</sup> (AMPK) و هدف پایین دست آن یعنی PGC-1 $\alpha$  ارتقا می‌دهد [۳۸]. این مسیر می‌تواند یکی از سازکارهای احتمالی درگیر در کاهش سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین و همچنین سطوح سرمی LDL، تری‌گلیسیرید و کلسترول در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو در پژوهش حاضر باشد، هر چند که این عوامل در پژوهش حاضر اندازه‌گیری نگردید و این می‌تواند یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر باشد.

در پژوهش حاضر، هم‌زمان با این افزایش سطوح آیریزین در پاسخ به ۸ هفته تمرین هوازی، سطوح پروفایل لیپیدی سرمی بهبود یافت که با نتایج پژوهش‌های Rajabi و همکاران [۳۹]، Bonfante و همکاران [۴۰]، Aghamohammadi و همکاران [۴۱]، همسو و با نتایج Dianatinasab و همکاران [۴۲] ناهمسو بود. عضله قلب یکی از منابع اصلی بیان آیریزین است. رابطه بین آیریزین و متابولیسم لیپید همواره بحث برانگیز بوده است. شواهدی مبنی بر وجود رابطه منفی بین آیریزین و اختلال در تنظیم چربی وجود دارد به طوری که نشان داده شده است که سطوح گردش آیریزین با کلسترول تام، کلسترول LDL و تری‌گلیسیرید و محتوای تری‌گلیسیرید داخل کبدی در بزرگسالان چاق همبستگی منفی دارد، در حالی که با کلسترول HDL همبستگی مثبت داشت [۴۳، ۴۴]. در مطالعه‌ای دیگر، بیان بیش از حد FNDC5 و آیریزین باعث کاهش

<sup>1</sup> AMP activated kinase

مکمل ویتامین D3 می‌تواند اثر هم‌افزایی داشته باشند و راهکار مؤثرتری جهت افزایش محتوای پروتئین آیریزین بافت قلب باشد و از این طریق سبب بهبود شاخص مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در دیابت نوع دو گردد.

### سیاسگزاری

نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهش، تحقیقات و فناوری دانشگاه کردستان جهت تصویب طرح، جناب آقای دکتر شمس‌الدین احمدی، مسئول آزمایشگاه سلولی مولکولی گروه زیست‌شناسی دانشگاه کردستان اعلام می‌نمایند. لازم به ذکر می‌باشد که پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

D3 و تمرین هوازی (DVDAT) می‌توان گفت که سطوح پروتئین آیریزین و سایر پارامترهای سرمی شامل گلوکز، انسولین، مقاومت به انسولین، تری‌گلیسیرید، کلسترول، HDL و LDL کاهش معناداری نسبت به سایر گروه‌های پژوهش حاضر داشته است. بنابراین، می‌توان گفت که تعامل مکمل‌یاری ویتامین D3 و تمرین هوازی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو از طریق اثر هم‌افزایی در افزایش مقدار پروتئین آیریزین قلبی، باعث بهبود پارامترهای درگیر در اختلال متابولیکی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو می‌گردد، اگرچه سازکارهای درگیر در این فرایند هنوز به‌طور کامل درک نشده است. در مجموع می‌توان گفت که هشت هفته تمرین هوازی و مکمل ویتامین D3 احتمالاً از طریق افزایش محتوای پروتئین آیریزین قلبی، باعث بهبود شاخص مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در رت‌های القاء شده به دیابت نوع دو می‌گردد. همچنین، استفاده هم‌زمان از تمرین‌های هوازی و

### مآخذ

1. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
2. Kaur, R., Kaur, M., & Singh, J. (2018). Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 1-17.
3. Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A., & del Cañizo-Gómez, F. J. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength?. *World journal of diabetes*, 5(4), 444.
4. Huynh, K., Bernardo, B. C., McMullen, J. R., & Ritchie, R. H. (2014). Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & therapeutics*, 142(3), 375-415.
5. Marfella, R., Amarelli, C., Cacciatore, F., Balestrieri, M. L., Mansueto, G., D'Onofrio, N., ... & Napoli, C. (2020). Lipid accumulation in hearts transplanted from nondiabetic donors to diabetic recipients. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11), 1249-1262.
6. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
7. Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., ... & Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), E769-E778.
8. Hu, W., Wang, R., Li, J., Zhang, J., & Wang, W. (2016). Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy. *Annals of clinical biochemistry*, 53(1), 67-74.
9. Shi, X., Lin, M., Liu, C., Xiao, F., Liu, Y., Huang, P., ... & Li, Z. (2016). Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: association and path analyses of obese Chinese adults. *BMC endocrine disorders*, 16(1), 1-8.
10. Yang, Z., Chen, X., Chen, Y., & Zhao, Q. (2015). Decreased irisin secretion contributes to muscle insulin resistance in high-fat diet mice. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(6), 6490.
11. Liu, J. J., Wong, M. D., Toy, W. C., Tan, C. S., Liu, S., Ng, X. W., ... & Lim, S. C. (2013). Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27(4), 365-369.
12. Krul-Poel, Y. H., Ter Wee, M. M., Lips, P., & Simsek, S. (2017). Management of endocrine



- disease: the effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 176(1), R1-R14.
13. Safarpour, P., Daneshi-Maskooni, M., Vafa, M., Nourbakhsh, M., Janani, L., Maddah, M., ... & Sadeghi, H. (2020). Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC family practice*, 21, 1-10.
  14. Chen, N., Li, Q., Liu, J., & Jia, S. (2016). Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32(1), 51-59.
  15. Zhang, H., Wu, X., Liang, J., Kirberger, M., & Chen, N. (2022). Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Research Reviews*, 101680.
  16. Chen, J. Q., Huang, Y. Y., Gusdon, A. M., & Qu, S. (2015). Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in health and disease*, 14, 1-6.
  17. Wang, H., Zhao, Y. T., Zhang, S., Dubielecka, P. M., Du, J., Yano, N., ... & Zhao, T. C. (2017). Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of cellular physiology*, 232(12), 3775-3785.
  18. Lecker, S. H., Zavin, A., Cao, P., Arena, R., Allsup, K., Daniels, K. M., ... & Forman, D. E. (2012). Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 5(6), 812-818.
  19. Nadimi, H., Djazayeri, A., Javanbakht, M. H., Dehpour, A., Ghaedi, E., Derakhshanian, H., ... & Djalali, M. (2019). The effect of vitamin D supplementation on serum and muscle Irisin levels, and FNDC5 expression in diabetic rats. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 8(3), 236.
  20. Azali Alamdari, K. Impact of Aerobic Training and Vitamin D Supplementation on Hunger Rate and Serum Ghrelin and Insulin in Middle Aged Females with Metabolic Syndrome. *Research in Exercise Nutrition*, 2022; 1(1): 1-13. doi: 10.34785/J019.2022.408.
  21. Permuy, M., López-Pena, M., González-Cantalapiedra, A., & Guzón, F. M. M. (2020). Reliability on animal models. In *Spinal Cord Injury (SCI) Repair Strategies* (pp. 249-277). Woodhead Publishing.
  22. Fu, F., Tian, F., Zhou, H., Lv, W., Tie, R., Ji, L., ... & Zhang, H. (2014). Semen cassiae attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury in high-fat diet streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, 42(01), 95-108.
  23. Kanter, M., Aksu, F., Takir, M., Kostek, O. S. M. A. N., Kanter, B., & Oymagil, A. (2016). Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 125(9), 583-591.
  24. Bedford, T. G., Tipton, C. M., Wilson, N. C., Oppliger, R. A., & Gisolfi, C. V. (1979). Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*, 47(6), 1278-1283.
  25. Machado, M. V., Martins, R. L., Borges, J., Antunes, B. R., Estado, V., Vieira, A. B., & Tibirica, E. (2016). Exercise training reverses structural microvascular rarefaction and improves endothelium-dependent microvascular reactivity in rats with diabetes. *Metabolic syndrome and related disorders*, 14(6), 298-304.
  26. Mehdipoor, M., Damirchi, A., Razavi Tousi, S. M. T., & Babaei, P. (2021). Concurrent vitamin D supplementation and exercise training improve cardiac fibrosis via TGF- $\beta$ /Smad signaling in myocardial infarction model of rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 77, 75-84.
  27. Lin, C., Guo, Y., Xia, Y., Li, C., Xu, X., Qi, T., ... & Tao, L. (2021). FNDC5/Irisin attenuates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes mouse model by activation of integrin  $\alpha$ V/ $\beta$ 5-AKT signaling and reduction of oxidative/nitrosative stress. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 160, 27-41.
  28. Zhu, D., Zhang, X., Wang, F., Ye, Q., Yang, C., & Liu, D. (2022). Irisin rescues diabetic cardiac microvascular injury via ERK1/2/Nrf2/HO-1 mediated inhibition of oxidative stress. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109170.
  29. Baghadam, M., Mohammadzadeh Salamat, K., Azizbeigi, K., & Baesi, K. (2018). The effect of resistance training on IRISIN and gene expression of PGC1 $\alpha$  in the cardiac muscle in STZ-Induced diabetic rats. *Community Health Journal*, 12(3), 58-64.
  30. Zhu, D. I., Wang, H., Zhang, J., Zhang, X., Xin, C., Zhang, F., ... & Tao, L. (2015). Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrosative stresses. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 87, 138-147.
  31. Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., ... & Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell metabolism*, 22(4), 734-740.
  32. Abedpoor, N., Taghian, F., Ghaedi, K., Niktab, I., Safaeinejad, Z., Rabiee, F., ... & Nasr-Esfahani, M. H. (2018). PPAR $\gamma$ /Pgc-1 $\alpha$ -Fndc5 pathway up-regulation in gastrocnemius and heart muscle of

- exercised, branched chain amino acid diet fed mice. *Nutrition & metabolism*, 15(1), 1-15.
33. Seo, D. Y., Bae, J. H., Kim, T. N., Kwak, H. B., Kha, P. T., & Han, J. (2020). Exercise-induced circulating irisin level is correlated with improved cardiac function in rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3863.
  34. Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Yilmaz, M., Sahin, I., Kalayci, M., ... & Aydin, S. (2014). Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*, 55, 85-91.
  35. Gesta, S., Tseng, Y. H., & Kahn, C. R. (2007). Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*, 131(2), 242-256.
  36. Zheng, J., Cheng, J., Zheng, S., Zhang, L., Guo, X., Zhang, J., & Xiao, X. (2018). Physical exercise and its protective effects on diabetic cardiomyopathy: what is the evidence?. *Frontiers in endocrinology*, 9, 729.
  37. Wu, F., Li, Z., Cai, M., Xi, Y., Xu, Z., Zhang, Z., ... & Tian, Z. (2020). Aerobic exercise alleviates oxidative stress-induced apoptosis in kidneys of myocardial infarction mice by inhibiting ALCAT1 and activating FNDC5/Irisin signaling pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, 158, 171-180.
  38. Hood, D. A., Irrcher, I., Ljubicic, V., & Joseph, A. M. (2006). Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *Journal of experimental biology*, 209(12), 2265-2275.
  39. Rajabi, A., Siahkhouhian, M., & Akbarnejad, A. (2018). The adaptability of serum irisin, lipid profile, and insulin resistance to an aerobic exercise and the consumption of saffron and its sustainability in type 2 diabetic women. *Daneshvar Medicine*, 26(1), 9-26.
  40. Bonfante, I. L. P., Chacon-Mikahil, M. P. T., Brunelli, D. T., Gáspari, A. F., Duft, R. G., Oliveira, A. G., ... & Cavaglieri, C. R. (2017). Obese with higher FNDC5/Irisin levels have a better metabolic profile, lower lipopolysaccharide levels and type 2 diabetes risk. *Archives of endocrinology and metabolism*, 61, 524-533.
  41. Aghamohammadi, M., A. Habibi, and R. Ranjbar, The effect of selective aerobic training on serum irisin levels and insulin resistance index in women with type 2 diabetes. *Arak Medical University Journal*, 2016. 18(104): p. 1-9.
  42. Dianatinasab, A., Koroni, R., Bahramian, M., Bagheri-Hosseiniabadi, Z., Vaismoradi, M., Fararouei, M., & Amanat, S. (2020). The effects of aerobic, resistance, and combined exercises on the plasma irisin levels, HOMA-IR, and lipid profiles in women with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 18(3), 168-176.
  43. Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61(12), 1725-1738.
  44. Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., ... & Tang, D. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514-525.
  45. Xiong, X. Q., Chen, D., Sun, H. J., Ding, L., Wang, J. J., Chen, Q., ... & Zhu, G. Q. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of disease*, 1852(9), 1867-1875.
  46. Abulmeaty, M. M. A., Almajwal, A. M., Alam, I., Razak, S., ElSadek, M. F., Aljuraiban, G. S., ... & Malash, A. M. (2020). Relationship of vitamin D-deficient diet and irisin, and their impact on energy homeostasis in rats. *Frontiers in physiology*, 11, 25.
  47. Zaitoun, N. M. A., Bahaa Eldin, A., Diab, A., & Hasan, M. M. (2021). Effect of vitamin D supplementation and muscular exercise on irisin serum level and related metabolic parameters in type II diabetic albino rats. *Zagazig University Medical Journal*, 27(1), 97-103.
  48. Fouda, A. A., & Gabr, N. M. (2021). Effect of moderate swimming exercise with a dietary vitamin d on serum irisin level in diabetic rats. *Al-Azhar International Medical Journal*, 2(5), 54-61.
  49. Yalcin, M. H., Girgin, A., Ugur, K., Karagoz, Z. K., Aydin, S., Karabulut, B., ... & Aydin, S. (2023). Vitamin D supplementation alleviates diabetic complications by increasing the amount of irisin in testicular tissues and blood of rats with experimental diabetes. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(2), 547-559.
  50. Ahmad Raafat, N., & Mustafa Ali Abulmeaty, M. (2017). Effect of Vitamin D3 Administration on Irisin Levels in Vitamin D Deficient Rat Model. *Al-Azhar Medical Journal*, 46(1), 237-250.
  51. Nadimi, H., Djazayery, A., Javanbakht, M. H., Dehpour, A., Ghaedi, E., Derakhshanian, H., ... & Djalali, M. (2019). The effect of vitamin D supplementation on serum and muscle Irisin levels, and FNDC5 expression in diabetic rats. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 8(3), 236.
  52. Sanesi, L., Dicarolo, M., Pignataro, P., Zerlotin, R., Pugliese, F., Columbu, C., ... & Colucci, S. (2023). Vitamin D Increases Irisin Serum Levels and the Expression of Its Precursor in Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 4129.

## The Interactive Effect of Eight Weeks of Aerobic Training and Vitamin D3 Supplementation on Cardiac Irisin Protein Levels, Insulin Resistance and Lipid Profile in Rats Induced with Type 2 Diabetes

Hadi Golpasandi<sup>1</sup>, Mohammad Rahman Rahimi<sup>1\*</sup>, Slahadin Ahmadi<sup>2</sup>

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran
2. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

### ABSTRACT

**Background:** The present study was conducted to investigate the effect of eight weeks of aerobic training and vitamin D3 supplementation on cardiac irisin protein levels, insulin resistance and lipid profile in rats induced with type 2 diabetes.

**Methods:** Forty male Wistar rats after induction of type 2 diabetes through the combination of high-fat diet +streptozotocin were randomly divided into five groups: 1) Normal control (NC) ,2) Diabetic Control (DC), 3) Diabetes+ Aerobic Training (DAT) ,4) Diabetes+ Vitamin D3 (DVD) and 5) Diabetes+ Aerobic Training+ Vitamin D3 (DVDAT). Aerobic training program (five times a week with 60% intensity of maximum running speed for one hour) and vitamin D3 supplementation (10000 IU/kg every week) were performed. After anesthetizing the rats, blood samples were taken to evaluate serum glucose, insulin, triglyceride, cholesterol, LDL and HDL levels. The heart tissue was isolated to evaluate the irisin.protein.

**Results:** The results of the one way analysis of variance showed that the irisin protein level of the heart tissue in DAT, DVD and DVDAT groups had a significant increase of 14.04, 12.28 and 24.56%, respectively compared to DC (P<0.001). Insulin resistance also showed a significant decrease in all intervention groups compared to the DC group (P<0.001); However, HDL, triglyceride and cholesterol levels were significantly decreased in DAT and DVDAT groups compared to DC group (P<0.001).

**Conclusion:** According to the results, it seems that eight weeks of aerobic training and vitamin D3 supplementation probably improves the insulin resistance index and lipid profile in rats induced to type 2 diabetes through increasing the cardiac irisin.

**Keywords:** Diabetes, Aerobic training, Vitamin D3, Endurance training, Irisin

\* Kurdistan, Sanandaj, Pasdaran Blvd., University of Kurdistan, Faculty of Humanities and Social Sciences, Exercise Physiology Department, Tel: +989108191082, Email: r.rahimi@uok.ac.ir

