

## تأثیر پنج هفته تمرین تناوبی شدید بر سطوح سرمی رزیستین و آدیپونکتین سرمی در رت‌های ویستار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۰۵ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۰/۱۲ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۳/۰۱

**زمینه و هدف:** هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر پنج هفته تمرین تناوبی شدید بر سطوح رزیستین و آدیپونکتین و آنزیم‌های کبدی AST و ALT در رت‌های ویستار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بود.

**روش بررسی:** برای انجام این پژوهش بنیادی، ۲۴ سر رت نر ویستار خریداری و به حیوان خانه دانشگاه بقیه الله منتقل شدند. سپس به سه گروه مساوی کنترل-سالم، کنترل-بیمار و تمرین-بیمار تقسیم شدند. پژوهش حاضر در تیر و مرداد سال ۱۳۹۸ صورت گرفت. داروی تراساپیکلین با دوز ۱۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به مدت هفت روز به رت‌ها با روش گاوآژ خورانده شد. تایید کبد چرب (استئاتوزیس) با اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی صورت گرفت. گروه تمرین، تمرینات تناوبی شدید (HIIT) را به مدت پنج هفته و پنج روز در هفته انجام دادند. ابتدا آزمون حداکثر توان به عمل آمد و بر آن اساس پروتکل HIIT به صورت پنج تناوب دو دقیقه‌ای کار با فواصل استراحت یک دقیقه‌ای شروع شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌برداری انجام گرفت. تحلیل داده‌ها با آزمون ANOVA و تعقیبی توکی انجام گرفت.

**یافته‌ها:** پس از انجام تمرینات HIIT سطوح سرمی آدیپونکتین و رزیستین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کبد چربی به ترتیب افزایش و کاهش معناداری را نشان داد ( $P=0/001$ ). هم‌چنین، گروه تمرین کاهش معناداری در سطوح سرمی آنزیم‌های AST و ALT را تجربه کردند. توان هوازی رت‌ها در گروه HIIT افزایش معناداری نسبت به دو گروه دیگر داشت.

**نتیجه‌گیری:** HIIT از طریق تعدیل سطوح چربی بدن و تعدیل ترشح آدیپوکاین‌هایی هم‌چون آدیپونکتین و رزیستین در بهبود وضعیت رت‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نقش دارد.

**کلمات کلیدی:** آدیپوکاین، بافت چربی، تمرینات ورزشی، توان بیشینه.

فضائل فدایی<sup>۱\*</sup>، زینب آردین<sup>۱</sup>، صادق امانی شلمزاری<sup>۱</sup>، حسین شیروانی<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج)، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه خوارزمی دانشکده تربیت بدنی.

تلفن: ۰۲۱-۲۲۲۲۸۰۰۱

E-mail: f.fadai1981@gmail.com

### مقدمه

جوامع کنونی باشد<sup>۱</sup>. این بیماری نوعی التهاب کبدی است که در اثر تجمع بیش از حد چربی در بافت کبد ایجاد می‌شود و می‌تواند سیر پیش‌رونده پیدا کند و باعث نارسایی کبد، سیروز کبدی و حتی سرطان کبد شود.<sup>۲</sup>

در این بیماری تغییراتی در میزان و فعالیت آنزیم‌های کبد مانند آلانین آمینوترانسفراز (Alanine amino transferase, ALT) و

امروزه یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های جامعه بشری اضافه وزن و بیماری‌های متابولیکی است. چرا که عواملی مثل پیشرفت تکنولوژی، افراد را به سمت زندگی غیر فعال سوق داده و در شکل‌گیری این نشانه خاص و به اصطلاح خاموش بودن می‌تواند عامل خطرآفرین در

آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST Aspartate amino transferase) روی می‌دهد.<sup>۳</sup>

آمینوترانسفرازها در انتقال گروه آمین از یک آمینواسید به ترکیبات هیدروکربنه جدید و تشکیل آمینواسیدهای جدید دخالت دارند و انتقال عامل آمینی اسیدآمینه را به کتواسیدها کاتالیز می‌کنند. این آنزیم‌ها در اثر آسیب کبدی وارد خون می‌شوند. بنابراین، میزان غلظت سرمی این آنزیم بهترین نشانه بروز کبد چرب محسوب می‌شود.<sup>۴</sup>

در رابطه با سبب‌شناسی این بیماری فرضیه‌های مختلفی مطرح است که جدیدترین آن فرضیه‌ی چند ضربه است. طبق این فرضیه عوامل مختلفی از قبیل عادت‌های تغذیه‌ای، عوامل محیطی و ژنتیکی می‌توانند موجب بروز مقاومت انسولین گردند. همچنین، چاقی از طریق تکثیر آدیپوسیت‌ها باعث اختلال عملکرد بافت چربی می‌گردد. افزایش توده چربی و مقاومت انسولین در سلول‌های چربی باعث عدم تعادل آدیپوکاین‌هایی می‌شود که نه تنها بر بافت چربی بلکه بر سایر بافت‌ها همچون کبد تأثیر می‌گذارند.<sup>۵</sup>

از بین انواع آدیپوکاین‌ها (Adipokines) می‌توان به افزایش بیان آدیپوکاین‌های پیش‌التهابی همچون TNF- $\alpha$  و IL-6 و رزیستین (Resistin) اشاره کرد که با کاهش وزن مقدار بیان و سطح سرمی آن‌ها کاهش می‌یابد.<sup>۶</sup> رزیستین در انسان به‌عنوان یک میانجی مهم مقاومت به انسولین مرتبط با عفونت و یکی از عوامل بروز کبدچرب شناخته شده است.<sup>۷</sup> بنابراین، پیامد متعادل شدن ترشح رزیستین می‌تواند به از بین رفتن ناهنجاری‌های متابولیک ناشی از چاقی از جمله التهاب، اختلالات اندوتلیال، و آتروژنز (Atherogenesis) باشد.<sup>۸</sup>

برخی محققان رزیستین را پیوند میان چاقی، دیابت و مقاومت به انسولین در نظر گرفته‌اند.<sup>۹</sup> آدیپونکتین (Adiponectin) آدیپوکاینی است که نقش محافظتی علیه NAFLD دارد، حساسیت انسولینی را بهبود می‌بخشد، نقش ضدالتهابی دارد و با ممانعت از ورود اسیدهای چرب به داخل سلول‌های کبدی از بالا رفتن چربی در سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند و همچنین با افزایش سوخت‌وساز چربی در سلول‌های کبدی از طریق فرایند اکسیداسیون از افزایش چربی در سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند.<sup>۱۰</sup> بنابراین، کاهش آن افزایش چربی در سلول‌های کبدی را به دنبال دارد.

با توجه به این‌که هیچ درمان دارویی اثبات شده‌ای برای NAFLD وجود ندارد، با استناد به نظر بسیاری از پزشکان، رژیم غذایی و فعالیت بدنی منظم جهت پیشگیری از شروع و پیشرفت NAFLD سودمند است.<sup>۱۱</sup> در این راستا، یافته‌های متناقضی در مورد تأثیرات تمرین هوازی در بیماران مبتلا به کبدچرب بر میزان آمینوترانسفرازها و غلظت آدیپونکتین مشاهده شده است، به طوری‌که کاهش، افزایش و عدم تغییر گزارش شده است.<sup>۱۲،۱۴</sup> از طرف دیگر، تمرینات هوازی نیاز به زمان طولانی دارند که همین عامل باعث شده است که افراد کمتر تمایل به انجام این تمرینات داشته باشند. همچنین، به نظر می‌رسد شدت فعالیت بدنی در بروز نتایج متناقض ذکر شده تأثیر داشته باشد.

تمرین تناوبی شدید (HIIT) شکل پیشرفته‌ای از تمرین و استراحت و یک راهکار ورزشی تناوبی با دوره‌های کوتاه فعالیت بی‌هوازی شدید و دوره‌های ریکاوری کوتاه می‌باشد که در بهبود متابولیسم گلوکز و سوزاندن چربی مؤثر است این نوع تمرین دارای اثرات بهتری روی بهبود حساسیت انسولین، کاهش مقاومت انسولین، افزایش ناقل‌های ثانویه گلوکز مانند GLUT-4 در سلول‌های عضلانی، کاهش تری گلیسرید و لیپوپروتئین‌های کم چگال و نیز افزایش HDL پلاسما می‌باشد که نکته‌ی بسیار مهمی در کمک به درمان بیماری کبد چرب است.<sup>۱۵،۱۶</sup>

از این رو، مطالعات جدید با استفاده از روش‌های تمرینات تناوبی شدید به یک ایده اثرگذار و بهتر نسبت به تمرینات هوازی طولانی مدت و خسته‌کننده دست یافتند و نشان دادند که تمرینات تناوبی شدید علاوه بر صرفه‌جویی در زمان، از لحاظ فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی نیز دارای مزیت هستند. ازجمله اینکه اثر این تمرینات تا ۴۸ ساعت پس از هر جلسه تمرین باقی می‌ماند، ولی اثر تمرینات طولانی مدت هوازی در مدت کوتاهی پس از تمرین از بین خواهد رفت.<sup>۱۷</sup>

رزیستین و آدیپونکتین از عوامل متعددی از جمله فعالیت بدنی تأثیر می‌پذیرند. در همین راستا Sliwicka و همکاران بیان داشتند تمرینات منظم ورزشی بر غلظت آدیپونکتین و رزیستین در حد کمی موثر می‌باشد، درحالی‌که ورزش شدید می‌تواند بر این مولکول‌ها اثر بگذارد.<sup>۱۸</sup> از طرفی مدل تمرین تناوبی شدید عامل کارآمدی در تحریک آدیپوکاین‌هاست. با توجه به موارد ذکر شده و اینکه می‌توان گفت تاکنون هیچ پژوهشی اثر تمرینات HIIT بر سطوح

هفته یک متر بر دقیقه بر سرعت افزوده شد. سرعت گرم کردن و سرد کردن ۸-۴ متر بر دقیقه بود.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، نمونه خونی از رت‌ها گرفته شد و پس از جداسازی سرم، سطوح رزیستین با کیت الایزا با کد شماره ELISA kit E0211Ra (Bioassay Technology Laboratory، چین)، حساسیت ۲/۵۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و  $CV < 10\%$  Intra-assay: سطوح آدیپونکتین با کیت الایزا با کد شماره E0758Ra (Bioassay Technology Laboratory، چین) حساسیت  $0.16 \text{ mg/l}$  و  $CV < 10\%$  Intra-assay: همچنین، سطوح آنزیم AST با کیت الایزا با کد شماره MBS264975 (mybiosource، آمریکا) حساسیت  $0.06 \text{ U/L}$  و  $CV \leq 8\%$  Intra-assay: سطوح آنزیم ALT با کیت الایزا با کد شماره MBS269614 (mybiosource، آمریکا) حساسیت  $0.06 \text{ ng/ml}$  و  $CV \leq 8\%$  Intra-assay: اندازه‌گیری شد.

از آزمون شاپیروویلیک (Shapiro-Wilk test) جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. برای توصیف داده و رسم نمودارها از آمار توصیفی و برای مقایسه بین گروه‌ها در متغیرهای مورد مطالعه از آزمون‌های One-way analysis of variance ANOVA و تعقیبی توکی (Tukey post hoc test) و همچنین جهت بررسی ارتباط آدیپوکاین‌ها و آنزیم‌ها از (Pearson correlation coefficient) استفاده شد.

سطح معنادار نیز  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. برای تعیین میزان تأثیر مداخله بر سطوح متغیرها اندازه اثر محاسبه گردید. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS software, version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام گرفت.

## یافته‌ها

نتایج آزمون آماری ANOVA نشان داد سطوح آدیپونکتین در دو گروهی که کبد چرب در آن‌ها القا شد، نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معناداری داشت ( $P = 0.001$  و  $F = 83/4$ )، و همچنین مشخص شده که پنج هفته تمرین منجر به افزایش معنادار سطوح آدیپونکتین با اندازه اثر بزرگ ( $ES = 4/3$ ) نسبت به گروه کنترل مبتلا به کبد چرب گردید.

رزیستین و آدیپونکتین سرمی در بیماری کبدچرب را بررسی نکرده است، هدف اصلی پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر سطوح سرمی آدیپونکتین و رزیستین در رت‌های مبتلا به کبدچرب است.

## روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع بنیادی است که به صورت تجربی پس از آزمون با گروه کنترل انجام گرفت. آزمودنی‌ها شامل ۲۴ سر رت نر ویستار مبتلا به کبد چرب بودند که به صورت تصادفی به سه گروه هشت‌تایی شامل گروه کنترل سالم، گروه کنترل مبتلا به کبد چرب (کنترل مدل‌شده)، و گروه تمرین مبتلا به کبدچرب (تمرین مدل‌شده) تقسیم شدند.

پژوهش حاضر براساس بیانیه کمیته اخلاق هلسینکی (declaration of Helsinki ethics committee) در مورد کار با حیوانات و تحت نظارت کمیته اخلاق بیمارستان بقیه الله تهران با کد شماره IR.BMSU.REC.1396.632 انجام شد. به منظور ایجاد کبدچرب، داروی تتراسایکلین خوراکی با دوز ۱۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن (به صورت محلول در دو میلی‌لیتر آب) به مدت هفت روز به رت‌ها با روش گاواژ خوراندند، تا بعد کبد چرب (Steatosis) با اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی صورت گرفت.<sup>۱۹</sup>

برای طراحی تمرین، ابتدا آزمون فزاینده حداکثر سرعت تا واماندگی (Incremental test of maximum speed to exhaustion) گرفته شد و این آزمون مجدداً پس از اتمام پروتکل تمرین گرفته شد. آزمون واماندگی‌ساز با پنج دقیقه گرم کردن در سرعت پنج متر بر دقیقه شروع شد و سپس با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه آزمون شروع شد و هر دو دقیقه دو متر بر سرعت اضافه شد. آزمون تا واماندگی اجرا شد و نتایج آزمون برای طراحی تمرین استفاده شد.<sup>۲</sup> تمرینات با ۵۰٪ توان بیشینه رت‌ها، شروع شد (جدول ۱).

این پروتکل به مدت پنج هفته و پنج روز در هفته انجام گرفت، جهت حفظ اصل اضافه بار در تناوب‌های سریع هر روز یک متر بر دقیقه بر سرعت افزوده شد. در تناوب‌های آهسته هر

جدول ۱: پروتکل تمرین

| هفته  | تعداد تناوب سریع   | سرعت تناوب سریع    | تعداد تناوب آهسته  | سرعت تناوب آهسته |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| اول   | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۱۶-۲۰ متر بر دقیقه | ۵ تناوب ۱ دقیقه‌ای | ۱۰ متر بر دقیقه  |
| دوم   | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۲۱-۲۵ متر بر دقیقه | ۵ تناوب ۱ دقیقه‌ای | ۱۱ متر بر دقیقه  |
| سوم   | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۲۶-۳۰ متر بر دقیقه | ۵ تناوب ۱ دقیقه‌ای | ۱۲ متر بر دقیقه  |
| چهارم | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۳۱-۳۵ متر بر دقیقه | ۵ تناوب ۱ دقیقه‌ای | ۱۳ متر بر دقیقه  |
| پنجم  | ۵ تناوب ۲ دقیقه‌ای | ۳۶-۴۰ متر بر دقیقه | ۵ تناوب ۱ دقیقه‌ای | ۱۴ متر بر دقیقه  |

از افزایش معنادار توان بیشینه رت‌ها نسبت به گروه کنترل سالم و همین‌طور نسبت به گروه کنترل مبتلا به کبدچرب بود. ( $P=0/001$ ).

وزن رت‌ها طی انجام مداخله تحقیق در جدول ۲ ارائه شده است. همان‌طور که مشخص است القای کبد چرب با افزایش وزن همراه است و تمرین باعث کاهش وزن رت‌های مبتلا به کبد چرب نسبت به گروه بی‌تمرین شد.

## بحث

پژوهش حاضر به منظور بررسی کارایی پنج هفته تمرین تناوبی شدید بر سطوح آدیپوکاین‌های موثر در سبب‌شناسی بیماری کبد چرب غیرالکی انجام شد. نتایج پژوهش نشان داد القای کبد چرب با روش گاواژ کردن داروی تتراسایکلین بسیار موثر است و موجب افزایش سطوح آنزیم‌های ALT و AST و همین‌طور کاهش آدیپونکتین و افزایش رزیستین می‌گردد. همچنین پنج هفته تمرین تناوبی شدید باعث کاهش مقادیر آنزیم‌های ALT و AST و افزایش سطوح آدیپونکتین و کاهش رزیستین شد. به‌علاوه، همبستگی بالا و مثبتی بین رزیستین با آنزیم‌های کبدی و همبستگی قوی و منفی بین آدیپونکتین با آنزیم‌های کبدی مشاهده شد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد HIIT از طریق تعدیل بافت چربی و آدیپوکاین‌ها در بهبود وضعیت بیماری کبد چرب غیرالکی نقش دارد. یافته‌ها همچنین نشان داد که القای کبد چرب در رت‌ها موجب افزایش وزن گردید، به‌طوری‌که وزن رت‌ها در دو گروه القایی کبد چرب بالاتر بود و پنج هفته تمرین HIIT باعث کاهش وزن در گروه تمرین گردید.

القای کبد چرب منجر به افزایش معنادار سطوح سرمی رزیستین نسبت به گروه سالم گردیده است ( $F=49/6$  و  $P=0/001$ )، با این وجود، پنج هفته تمرینات تناوبی شدید منجر به کاهش معنادار سطوح رزیستین با اندازه اثر بزرگ ( $ES=3/5$ ) نسبت به گروه کنترل مدل شده گردیده است.

القای کبد چرب با افزایش معنادار سطوح آنزیم‌های ALT ( $F=25/7$  و  $P=0/001$ ) و AST ( $F=184/9$  و  $P=0/001$ ) نسبت به گروه کنترل همراه بود. با این وجود، تمرینات تناوبی منجر به کاهش معنادار ALT با اندازه اثر بزرگ ( $ES=15/5$ ) و همین‌طور AST ( $ES=15/1$ ) نسبت به گروه کنترل مدل شده گردید، اما به سطوح اولیه و رت‌های سالم نرسید.

نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد ارتباط معناداری بین سطوح آدیپوکاین‌ها و آنزیم‌های آمینوترانسفراز مورد مطالعه وجود دارد، به‌طوری‌که رزیستین با ALT و AST به ترتیب ارتباط مثبت و قوی ( $r=0/81$ ) و ( $r=0/82$ ) داشته، آدیپونکتین نیز با هر دو آنزیم ALT و AST به ترتیب ارتباط منفی و قوی ( $r=-0/70$ ) و ( $r=-0/88$ ) دارد. سطوح سرمی آدیپونکتین با رزیستین نیز ارتباط منفی و قوی ( $r=-0/85$ ) داشت.

در آزمون حداکثر سرعت تا واماندگی، مقادیر حداکثر سرعت در گروه کنترل سالم از  $31/8 \pm 1/7$  متر بر دقیقه به  $30/1 \pm 6/1$  متر بر دقیقه، در گروه کنترل مدل‌شده از  $32/5 \pm 1/4$  متر بر دقیقه به  $27/0 \pm 1/1$  متر بر دقیقه، و در گروه تمرین مدل‌شده از  $32/7 \pm 1/0$  به  $34/1 \pm 0/5$  متر بر دقیقه رسید. آزمون تحلیل کوواریانس اختلاف بین سه گروه را نشان داد ( $F=97/6$  و  $P=0/001$ ).

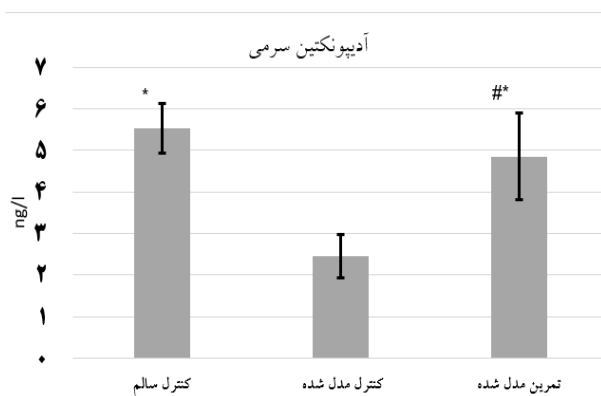
نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی (Bonferroni post hoc test) حاکی

جدول ۲: وزن رت‌ها طی اجرای پروتکل تحقیق

| وزن (gr)      | هفته اول  | هفته دوم   | هفته سوم   | هفته چهارم | هفته پنجم   |
|---------------|-----------|------------|------------|------------|-------------|
| کنترل سالم    | ۱۵۶/۵±۶/۴ | ۲۴۴/۶±۲۱/۹ | ۲۵۸/۵±۱۴/۹ | ۲۷۶/۰±۲۴/۶ | ۲۸۸/۳±۲۵/۹  |
| کنترل مدل شده | ۱۵۹/۸±۷/۵ | ۲۲۵/۳±۲۲/۲ | ۳۰۱/۲±۴۲/۷ | ۳۳۱/۱±۵۵/۷ | ۳۵۸/۱±۶۱۰/۰ |
| تمرین مدل شده | ۱۵۷/۵±۶/۸ | ۲۹۸/۳±۳۰/۰ | ۳۲۲/۷±۴۱/۸ | ۳۴۴/۱±۳۶/۴ | ۳۳۶/۰±۴۸/۵  |

فسفریلاسیون استیل کوآکربوکسیلاز مانع از سنتز اسیدهای چرب می‌شود. از طرفی با کاهش فعالیت فاکتور رونویسی SREBP1-C بیان ژن‌های لیپونیک از قبیل آنزیم سنتز کننده اسید چرب (FAS) و استیل کوآکربوکسیلاز (ACC) را واسطه‌گری می‌کند.

برخی مطالعات نشان دادند که AMPK باعث سرکوب گلوکونئوز می‌شود. با این حال آدیپونکتین به روش مستقل از AMPK نیز می‌تواند گلوکونئوز را سرکوب کند. با توجه به این‌که درمان دارویی قطعی برای این بیماری وجود ندارد، بنابراین محدودیت کالری دریافتی و فعالیت بدنی منظم از رویکردهای درمان کبدچرب غیرالکلی شناخته شده است.<sup>۲۵</sup> پنج هفته تمرین HIIT باعث کاهش معنادار سطوح افزایش یافته رزستین سرمی بر اثر تزریق داروی تتراسایکلین شد.



نمودار ۱: سطوح آدیپونکتین سرمی؛ # اختلاف معنادار با گروه کنترل سالم، \* اختلاف معنادار با گروه کنترل مدل شده.

کاهش وزن رت‌ها در تحقیق حاضر، هم‌سو با انواع القای بیماری در تحقیقات حیوانی است که نشان دادند فعالیت منظم ورزشی از طریق کاهش بافت چربی موجب کاهش وزن می‌شود.<sup>۲۱</sup> همچنین، بهبود توان بیشینه رت‌ها در گروه تمرین حاکی از اثربخش بودن تمرین می‌باشد.

تزریق داروی تتراسایکلین موجب کاهش معنادار سطوح آدیپونکتین گردید و پنج هفته تمرین تناوبی شدید باعث افزایش معناداری سطوح سرمی آدیپونکتین در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مبتلا به کبد چرب شد. در تحقیقات هم‌سو با این پژوهش، Garekani و همکاران نشان دادند ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث افزایش معنادار غلظت آدیپونکتین پلاسما در موش‌های صحرایی شده است که علت آن را افزایش بیان ژن mRNA آدیپونکتین بافت چربی بر اثر فعالیت ورزشی دانستند.<sup>۲۲</sup> HIIT از طریق کاهش توده چربی و BMI باعث افزایش آدیپونکتین می‌شود، به طوری که Milan و همکاران نشان دادند کاهش وزن با ایجاد محدودیت کالری منجر به افزایش بیان mRNA آدیپونکتین بافت چربی احشایی گردید.<sup>۲۳</sup> آدیپونکتین نقش‌های گوناگونی در بدن دارد از جمله اینکه یک فاکتور ضد التهابی است که عمل فاکتور TNF- $\alpha$  در بیماری کبد چرب غیرالکلی سرکوب می‌کند و با تأثیر مستقیمی که بر تولید گلوکز کبدی دارد و با افزایش اکسیداسیون چربی کبد و عضله که منجر به کاهش ذخایر چربی می‌شود حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد.<sup>۲۴</sup> همچنین، اثرات مفید آدیپونکتین با فعال‌سازی AMPK که یک تنظیم‌کننده اصلی حالت انرژی سلولی است واسطه می‌شود، AMPK پروتئین‌هایی را که برای متابولیسم چربی و کربوهیدرات‌ها حیاتی هستند هدف قرار داده و با

با توجه به این که رزیستین عامل کلیدی و پیونددهنده‌ی مقاومت انسولینی با چاقی و دیابت قلمداد می‌شود و با ایجاد آبشار سیگنالینگ درون سلولی مسیرهای NF-KB را فعال کرده و باعث تشدید عوامل التهابی و جذب شدن سلول‌های ایمنی می‌شود، بنابراین تمرینات تناوبی شدید احتمالاً از طریق کاهش بافت چربی منجر به کاهش مقادیر سرمی رزیستین می‌گردند.<sup>۲۷</sup>

تمرین از طریق سازوکارهای تنظیم متابولیسم چربی کبد در بیماران مبتلا به NAFLD از طریق فعال‌سازی لیپولیز، بیش تنظیمی پروتئین جفت‌نشده‌ی (UCP-1)، تغییرات در آدیپوسایتوکاین‌ها، افزایش برخی مایوکاین‌ها و کاهش فعالیت Stearoyl-CoA desaturase-1 کبدی (SCD-1) باعث بهبود NAFLD و کاهش عوامل التهابی از جمله رزیستین می‌شود.

یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر سنجش ترکیب بدنی موش‌ها می‌باشد. بنابراین نمی‌توان با قاطعیت اثر تمرین تناوبی شدید بر BMI و از این طریق بر سطوح آدیپوکاین‌ها را در این پژوهش بحث نمود. از این رو پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات آتی این عامل سنجیده شود.

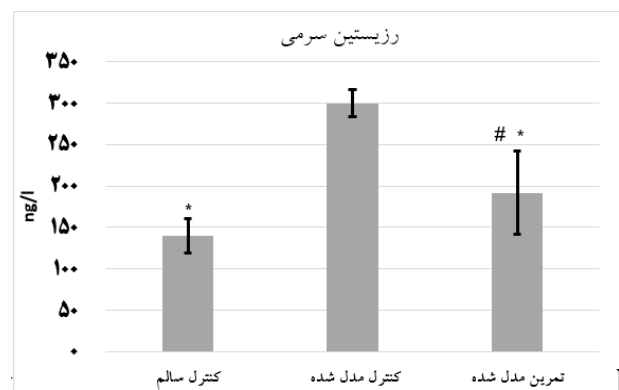
همچنین، با توجه به اثرات مثبت تمرین تناوبی شدید بر سطوح دیگر آدیپوکاین‌ها و مایوکاین‌ها، توصیه می‌شود که در تحقیقات بعدی آنها نیز مورد سنجش قرار بگیرند.

باتوجه به این که بیماری کبد چرب یکی از مهم‌ترین بیماری‌های سندرم متابولیک است و امروزه به دلیل تغییر سبک زندگی شیوع گسترده‌ای یافته و نیاز به مطالعات بیشتری جهت پیش‌بینی و درمان نیاز است، به دلیل نبود درمان قطعی، انجام فعالیت بدنی و رژیم غذایی در این بیماری توصیه می‌شود.

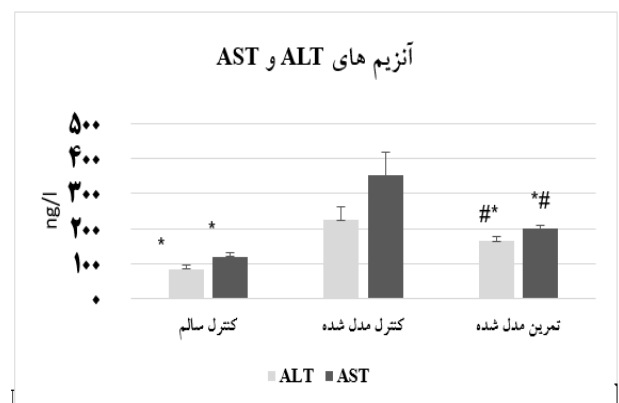
همچنین تمرینات تناوبی شدید به دلیل اختصاص زمان کمتر و کنترل شدت فعالیت با تنظیم مثبتی که بر آدیپوکاین‌های ضد التهابی همچون آدیپونکتین و تنظیم منفی بر آدیپوکاین‌های التهابی همچون رزیستین دارند احتمالاً در بهبود این بیماری موثرتر هستند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل دو پایان نامه کارشناسی ارشد تصویب شده در دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی می‌باشد که با همکاری دانشگاه بقیه الله انجام شد و با حمایت دانشگاه خوارزمی تهران انجام شده است.

رزیستین سرمی بر اثر تزریق داروی تراسایکلین شد که این امر هم‌سو با نتایج پژوهش Esлами و همکاران است که با بررسی تأثیرات تمرینات تناوبی شدید بر سطوح رزیستین بافت چربی موش‌های صحرائی نشان دادند تمرینات HIIT باعث کاهش سطوح رزیستین و نیز انسولین پلاسمایی گردید، ولی گلوکز پلاسمایی تغییر معناداری نکرد.<sup>۲۶</sup> همچنین، تحقیقات نشان دادند کاهش وزن با محدودیت کالری باعث کاهش معنادار بیان رزیستین بافت چربی احشایی گردید.<sup>۲۳</sup>



نمودار ۲: سطوح پلاسمایی رزیستین؛ # اختلاف معنادار با گروه کنترل سالم،\* اختلاف معنادار با گروه کنترل مدل شده.



نمودار ۳: سطوح سرمی ALT و AST، # اختلاف معنادار با گروه کنترل سالم،\* اختلاف معنادار با گروه کنترل مدل شده.

## References

- Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)* 2018;18(3):245-50.
- Ghamar-Chehreh ME, Khedmat H, Amini M, Taheri S. Predictive factors for ultrasonographic grading of nonalcoholic Fatty liver disease. *Hepat Mon* 2012;12(11):e6860.
- Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48(6):1791-8.
- Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37(2):343-50.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48(9):1905-14.
- Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1154-9.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006;444(7121):847-53.
- Kim H-S, Sung H-Y, Kim MS, Kim J-L, Kang M-K, Gong J-H, et al. Oleonic acid suppresses resistin induction in adipocytes by modulating Tyk-STAT signaling. *Nutr Res* 2013;33(2):144-53.
- Nazem H, Sharifi F, Kazemi SAN, Mousavinasab SN, Ghorovghi N, Boayni S, et al. Association of Cord Blood Resistin with Leptin, Insulin, Growth Indices and Fat Levels in Neonates of Mousavi Hospital of Zanjan in 2009. *J Adv Med Biomed Res* 2011;19(75):1-10.
- Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci* 2019;20(5).
- Oh S, So R, Takashi S, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, et al. High-Intensity Aerobic Exercise Improves Both Hepatic Fat Content and Stiffness in Sedentary Obese Men with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2017;7:43029.
- Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 6:103-13.
- Civitarese AE, Ukropcova B, Carling S, Hulver M, DeFronzo RA, Mandarino L, et al. Role of adiponectin in human skeletal muscle bioenergetics. *Cell Metab* 2006;4(1):75-87.
- Kinoshita S, Yano H, Tsuji E. An increase in damaged hepatocytes in rats after high intensity exercise. *Acta Physiol Scand* 2003;178(3):225-30.
- Perry CG, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(6):1112-23.
- Sarvas JL, Otis JS, Khaper N, Lees SJ. Voluntary physical activity prevents insulin resistance in a tissue specific manner. *Physiol Rep* 2015;3(2):e12277.
- Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119(6):753-8.
- Sliwicka E, Pilaczyńska-Szcześniak L, Nowak A, Zieliński J. Resistin, visfatin and insulin sensitivity in selected phases of annual training cycle of triathletes. *Acta Physiol Hung* 2012;99(1):51-60.
- Shabana M, Ibrahim HM, Khadre SE, Elemam MG. Influence of rifampicin and tetracycline administration on some biochemical and histological parameters in albino rats. *J Basic Appl Zool* 2012;65(5):299-308.
- Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Sci Rep* 2017;7(1):204.
- Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, Kazemi A, Saei MA, Minayi N. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17(4):231-58.
- Garekani ET, Mohebbi H, Kraemer RR, Fathi R. Exercise training intensity/volume affects plasma and tissue adiponectin concentrations in the male rat. *Peptides* 2011;32(5):1008-12.
- Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002;10(11):1095-103.
- Boutari C, Perakakis N, Mantzoros CS. Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018;33(1):33-43.
- Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, Matsuda T, Ayabe M, Kiyonaga A, et al. Lifestyle intervention involving calorie restriction with or without aerobic exercise training improves liver fat in adults with visceral adiposity. *J Obes* 2014;2014:197216.
- Eslami. R, Kazemi. A, Salajagheh. R. The effect of high intensity training on the resistin levels of subcutaneous and visceral adipose tissue in rats. *JAEP* 2016;12(24):83-94 [Persian].
- Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol* 2014;210(4):733-53.

## The effect of 5 weeks of high-intensity interval training on the serum levels of resistin and adiponectin in Wistar rats with nonalcoholic fatty liver

Fazael Fadaei M.Sc.<sup>1\*</sup>

Zeinab Ardin M.Sc.<sup>1</sup>

Sadegh Amani-Shalamzari Ph.D.<sup>1</sup>

Hossein Shirvani Ph.D.<sup>2</sup>

1- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, Kharazmi University, Tehran, Iran.  
2- Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Sport Science Faculty, Kharazmi University, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-22228001  
E-mail: f.fadai1981@gmail.com

### Abstract

Received: 25 Dec. 2021 Revised: 01 Jan. 2021 Accepted: 15 May. 2021 Available online: 22 May. 2021

**Background:** The goal of the study was to investigate the effect of 5 weeks of high-intensity interval training (HIIT) on the levels of resistin and adiponectin and liver enzymes in Wistar rats with non-alcoholic fatty liver.

**Methods:** To do this basic research, 24 Wistar male rats were purchased and transferred to Baqiyatallah University then, they were allocated randomly into three groups: Control group (CG, n=8), induced fatty liver diseases group (FG, n=8), and induced fatty liver diseases+exercise group (FEG, n=10). The present study was conducted in July and August of 2019. To induce fatty liver disease, 140 mg per kg of bodyweight oral tetracycline drug was administered to rats by gavage for seven days. Fatty liver (steatosis) was confirmed by measuring liver enzymes. The training group performed HIIT for five weeks and five days per week. First, the maximum aerobic test (MAT) was performed, and based on data of this test; the HIIT protocol was conducted as 5×2 min-intervals with (50-120% Mat) and with 1 min recovery (30-50% MAT). Blood and tissue sampling were taken 48 hours after the last training session. Blood samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes, and serum samples were frozen at -20 degrees. One-way ANOVA and Tukey post hoc test were used to analyze data.

**Results:** Following performing HIIT, serum levels of adiponectin and resistin in the FEG compared to FG increased and decreased significantly, respectively (P=0.001). In addition, the FEG experienced a significant decrease in serum levels of AST and ALT enzymes. The aerobic capacity of the rats in the HIIT group increased significantly compared to the other two groups.

**Conclusion:** By modulating body fat levels and the secretion of adipokines such as adiponectin and resistin, HIIT was involved in improving the condition of rats with non-alcoholic fatty liver disease.

**Keywords:** adipokines, adipose tissue, exercise training, maximum power.