

Research Paper

Comparison effects of high-intensity interval and moderate continuous aerobic trainings on serum Glucagon like peptide-1 receptor, Fetuin A and insulin sensitivity in male rats with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver

Hamide Nakhayi¹, Mehdi Mogharnasi^{2*}, Mohammad Esmaeil Afzalpour², Mohammad Ali Sardar³

Received: Feb 08, 2023

Revised: Mar 04, 2023

Accepted: Oct 17, 2023

Article info

1. PhD in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.
2. Professor at Department Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.
3. Associate Professor at Department of General Courses, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

*Corresponding Author Address:

Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Shokatabad Pardis, Birjand, Birjand, Iran;
Email: mogharnasi@birjad.ac.ir

Extended Abstract

Background and Aim: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a spectrum of liver disorders, histologically classified into nonalcoholic fatty liver (NAFL) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Although there is substantial evidence supporting the beneficial effects of aerobic exercise on NAFLD, the relative superiority of high-intensity interval training (HIIT) versus moderate-intensity continuous exercise remains inconclusive. Given the scarcity of comparative studies using animal models of diet-induced NAFLD, investigating the response of relevant markers to distinct training modalities may help elucidate non-pharmacological treatment pathways. The aim of this study was to compare the effects of HIIT and continuous aerobic training on serum levels of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) and Fetuin A and insulin sensitivity in male rats with high-fat diet-induced NAFLD.

Materials and Methods: This study employed an experimental design. The statistical population of this study was male Wistar rats aged six to eight weeks with an average weight of 150 to 180 grams, which were randomly divided into four groups (each group of seven rats) including HIIT, moderate intensity continuous training (MICT), control (fatty liver disease), and healthy control (standard food). Except for the healthy control group, all rats received a high-fat diet for 12 weeks following a one-week acclimatization period. After the 12-week induction phase, seven rats were anesthetized for histopathological confirmation of hepatic steatosis; cardiac blood samples were collected for biochemical analyses and liver tissue was excised for histological assessment.

Cite this article:

Nakhayi H, Mogharnasi M, Afzalpour ME, Sardar MA. Comparison effects of high-intensity interval and continuous aerobic trainings on serum Glucagon like peptide-1 receptor, Fetuin A and insulin sensitivity in male rats with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025;13(36):42-57. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7985.1901>



The training protocols were implemented according to Nunes et al. (2015). During the first week, rats in the training groups underwent a familiarization phase involving intermittent or continuous running for 10–30 min/day, five days/week, at 10–15 m/min. Fatigue was defined as remaining motionless on the electric grid at the end of the treadmill for 10–15 s.

Serum GLP1-R and Fetuin A concentrations were measured using a German Zelbio kit specific for rat samples (Padgin Teb). The sensitivity of the GLP1-R kit was 0.02 ng/ml, with an internal coefficient of variation of less than 10% and an external coefficient of variation of less than 12%. The sensitivity of the Fetuin A kit was 0.9 ng/ml, with an internal coefficient of variation of less than 10% and an external coefficient of variation of less than 12%. Serum insulin concentrations were measured using an Italian Mercodia kit using the ELISA method with a sensitivity of 0.15 µg/ml, and serum glucose concentrations was assessed using a Pars Azmoun Iran kit with a sensitivity of five mg/dl by calorimetry. Normality was examined using the Shapiro–Wilk test, and homogeneity of variances using Levene's test. A one-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare dependent variables among the four groups, followed by Tukey post hoc test when significant differences were detected. Statistical analyses were performed using SPSS version 21, with the significance level set at $p \leq 0.05$.

Findings: A descriptive summary and between-group comparison of GLP-1R, Fetuin-A, and insulin sensitivity indices in rats are presented in Table 1.

Table 1. Description (mean $\pm$ standard deviation) and comparison of the dependent variables of the study in different groups

Groups	GLP-1R (ng/ml)	Fetuin A (ng/ml)	Insulin Sensitivity
Healthy Control	1.34 $\pm$ 0.33	41.78 $\pm$ 12.87	3.38 $\pm$ 0.65
Control (fatty liver)	0.83 $\pm$ 0.16	57.76 $\pm$ 14.44	0.64 $\pm$ 0.49
High-intensity interval training	1.24 $\pm$ 0.25	39.85 $\pm$ 12.12	4.03 $\pm$ 2.59
Moderate intensity continuous training	1.18 $\pm$ 0.28	42.00 $\pm$ 9.10	3.82 $\pm$ 2.35
one-way ANOVA	F=6.84; p=0.001	F=4.59; p=0.008	F=5.18; p=0.004

* Indication of a significant difference at $p < 0.05$ level.

One-way ANOVA revealed significant differences in serum GLP-1R, Fetuin-A, and insulin sensitivity among the four experimental groups (Table 1). Accordingly to Tukey's post hoc test, serum GLP-1R levels in both the HIIT and MICT groups were significantly higher than those in the NAFLD control group ($p=0.008$ and $p=0.03$, respectively); whereas no significant difference was found between the two training groups ($p=0.95$). Serum Fetuin-A levels were significantly lower in the HIIT and MICT groups compared to the NAFLD control group ($p=0.01$ and $p=0.03$, respectively), with no significant difference between the exercise groups ($p=0.97$). Similarly, insulin sensitivity was significantly higher in both HIIT and MICT groups than in the NAFLD control group ($p=0.007$ and $p=0.01$, respectively), while no significant difference was observed between these two exercise modalities ($p=0.99$).

Conclusion: According to the findings of the present study, fatty liver disease significantly increased serum levels of Fetuin A in rats, but both MICT and HIIT significantly decreased serum levels of Fetuin A to a level close to that of a healthy rat. Fatty liver disease significantly decreased insulin sensitivity in rats, but both trainings significantly increased insulin sensitivity to a level close to that of a healthy rat. Indeed fatty liver disease significantly decreased serum levels of GLP-1R in rats, but both trainings significantly increased this index to a level close to that of a healthy rat. No significant differences were observed between the effects of the two exercise training modalities on the investigated variables, highlighting the need for further studies in this area. Moreover, as this study was conducted on rats with diet-induced NAFLD, extrapolation of the results to humans should be

performed cautiously and supported by future clinical research.

Keywords: High-intensity interval training, Moderate continuous training, Glucagon-like peptide-1 receptor, Fetuin A, Insulin sensitivity.

Ethical Considerations: Standard protocols and ethical principles of animal research were applied and controlled, and were reviewed and approved by the research committee of the Faculty of Sport Sciences, University of Birjand.

Funding: This article was produced without financial support.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest in this study.

مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و تداومی متوسط بر سطوح سرمی گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱، فتوئین آ و حساسیت به انسولین در موش‌های نر مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ناشی از رژیم پر چرب

حمیده نخعی^۱، مهدی مقرنسی^{۲*}، محمداسماعیل افضل پور^۲، محمدعلی سردار^۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۲۵

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۲/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۹

اطلاعات مقاله

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین در کبد و بافت‌های محیطی دارد و تمرین بدنی منظم می‌تواند با بهبود حساسیت به انسولین، در پیشگیری و درمان آن مؤثر باشد. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و تداومی متوسط بر سطوح سرمی گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ و فتوئین آ و حساسیت به انسولین در موش‌های نر مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ناشی از رژیم پر چرب بود. **روش تحقیق:** در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۸ سر رت صحرایی نر با سن شش تا هشت هفته و با دامنه وزنی بین ۱۵۰ تا ۱۸۰ گرم، به‌طور تصادفی به چهار گروه (هر گروه هفت سر رت) شامل تمرین تناوبی شدید (۸۰ تا ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی)، تمرین تداومی متوسط (۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی)، کنترل (بیماری کبد چرب) و کنترل سالم (غذای استاندارد) تقسیم شدند. تمرینات ورزشی به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه، به اجرا درآمد. برای استخراج نتایج، از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و توکی در سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** تمرین تناوبی شدید و تمرین تداومی متوسط، موجب کاهش سطح سرمی فتوئین آ (به ترتیب با $p=0.008$ و $p=0.003$)؛ افزایش سطح سرمی گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (به ترتیب با $p=0.008$ و $p=0.003$) و حساسیت به انسولین (به ترتیب با $p=0.007$ و $p=0.01$) شدند؛ اما تفاوت معنی‌داری در سطح شاخص‌ها بین دو گروه تمرینی مشاهده نشد ($p < 0.05$). **نتیجه‌گیری:** تمرینات تناوبی شدید و تداومی متوسط، مستقل از نوع و شدت تمرین، موجب بهبود عوامل تعدیل‌کننده التهاب، کبد چرب و بهبود حساسیت به انسولین در موش‌های مبتلا به کبد چرب شدند؛ مدلی که می‌تواند در آینده، برای مطالعات انسانی مورد توجه قرار گیرد. **واژه‌های کلیدی:** تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی متوسط، گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱، حساسیت به انسولین، فتوئین آ.

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.
۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.
۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه واحدهای عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

* آدرس نویسنده مسئول:
بیرجند، پردیس شوکت آباد،
دانشگاه بیرجند، دانشکده علوم
ورزشی؛

پست الکترونیک:

moghamasi@birjad.ac.ir

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ (NAFLD) اصطلاحی است که برای طیف وسیعی از اختلالات کبدی استفاده می شود و از نظر بافت شناسی NAFLD را می توان به کبد چرب غیر الکلی (NAFL) و استئوهپاتیت غیر الکلی^۲ (NASH) دسته بندی کرد (۱). NAFLD به عنوان تجمع بیش از پنج درصد استئاتوز کبدی^۳ (HS) بدون وجود شواهد آسیب به هپاتوسیت ها تعریف می شود (۲). در NAFLD، علاوه بر تجمع چربی، التهاب، تورم و به میزان کمتر، فیبروز کبدی پدید می آید و در موارد پیشرفته، تغییرات به سمت سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار^۴ (نوعی سرطان کبد) پیش می رود (۳). همچنین گزارش شده است که NAFLD به شدت با مقاومت به انسولین در کبد و در بافت های محیطی مانند عضلات اسکلتی و بافت چربی همراه است (۴). آزمون های معمول در دسترس برای بررسی عملکرد کبد شامل پایش نشانگران آنزیمی آسپاراتات آمینوترانسفراز^۵ (AST)، آلانین آمینوترانسفراز^۶ (ALT)، آلکالن فسفاتاز^۷ (ALP) و غیر آنزیمی (بیلی روبین سرم و آلبومین سرم) است (۵). پپتید شبه گلوکاگن-۱^۸ (GLP-1)، یک هورمون اینترکینی (افزاینده ترشح انسولین) مترشح از سلول های L روده است که سنتز و رهایی آن در پاسخ به گلوکز و دیگر مواد تغذیه ای افزایش می یابد و به واسطه اتصال به گیرنده خود در سلول های بتا، به افزایش ترشح انسولین منجر می شود. کاهش ترشح GLP-1 و کاهش بیان گیرنده های آن در سلول های پانکراس، به کاهش عملکرد سلول های بتا و کاهش ترشح انسولین منجر می شود (۶). یافته ها دلالت بر این دارند که هم سطح سرمی GLP-1 و هم بیان گیرنده های آن در سلول های پانکراس بیماران دیابتی نوع دو، نسبت به افراد سالم کمتر است. در سال های اخیر، با تلاش برای توسعه استراتژی های هدفمند در کنترل چاقی و بیماری های مرتبط با آن، تحقیقات بر بررسی تغییرات GLP-1 مشتق شده از سلول های L موکوسی روده معطوف شده است. یافته های جدید حاکی از آن است که GLP-1 به دو طریق مستقیم و غیر مستقیم بر افزایش میزان انسولین و کاهش قندخون مؤثر است (۷).

فتوئین^۹ نیز یک سایتوکاین سنتز شده در کبد است که با پیشرفت بیماری های دیابت نوع دو و NAFLD رابطه دارد. به نظر می رسد پایه و اساس این رابطه، افزایش اسیدهای چرب آزاد استریفه نشده^{۱۰} می باشد که سایتوکاین های پیش التهابی و ضد التهابی را القاء می کند و از این طریق، موجب مقاومت به انسولین و اختلال متابولیک می شود (۸). مطالعات پیشین نشان داده اند که افزایش جذب فتوئین آ، فعالیت پروتئین کیناز B^{۱۱} (Akt) را در کبد مهار می کند و ممکن است از این طریق، بر افزایش قند خون و افزایش مقاومت به انسولین، مؤثر باشد (۹). همچنین قابل ذکر است که فتوئین آ به عنوان یک هپاتوکاین جدید که عمدتاً از کبد تولید می شود، در توسعه و پیشگیری از بیماری های متابولیکی، مانند بیماری کبد چرب، نقش دارد (۱۰).

شواهد معتبری از تأثیر فعالیت ورزشی در درمان NAFLD موجود است (۱۱). افراد مبتلا به NAFLD، آمادگی قلبی تنفسی، قدرت عضله و فعالیت جسمانی کمتر از حد مطلوب دارند و به منظور بهبودی، باید به فعالیت ورزشی تشویق شوند. تمرینات هوازی سبب بهبود مقاومت به انسولین از طریق کاهش چربی داخل سلولی و بهبود عملکرد کبد می گردد. ضمن آن که بر ظرفیت قلبی-عروقی و بهبود میزان گلوکز و کاهش وزن در افراد مبتلا به دیابت و اضافه وزن تأثیر دارند (۱۱). تمرینات ورزشی متنوع و متفاوت هستند و محققین به دنبال مقایسه اثر تمرینات مختلف ورزشی، به منظور بیشترین بهره برداری از آن ها، برای کنترل چاقی و عوامل بیماری زا هستند.

فعالیت های ورزشی از طریق افزایش انتقال دهنده های گلوکز به درون سلول های عضلانی و سوبسترهای گیرنده انسولین، موجب افزایش پاسخ دهی بدن به انسولین شده؛ و حساسیت به انسولین را افزایش می دهند (۱۲). در همین راستا، لی^{۱۲} و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کرده اند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی، موجب کاهش سطح فتوئین آ و بهبود متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به قندخون می شود. به نظر می رسد تمرین هوازی احتمالاً موجب بهبود تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین و همچنین کاهش فتوئین آ

1. Non-alcoholic fatty liver disease

2. Non-alcoholic steatohepatitis

3. Steatohepatitis

4. Hepatocellular carcinoma

5. Aspartate aminotransferase

6. Alanine aminotransferase

7. Alkaline phosphatase

8. Glucagon-like peptide 1

9. Fetuin-A

10. NEFA

11. Protein kinase B

12. Lee

کم مورد بررسی قرار گرفته است. تاکنون تأثیر ورزش بر عملکرد یا ترشح GLP-1 در بیماران دیابت نوع دو بررسی شده است؛ ولی بررسی عملکرد آن در بیماری NAFLD و فیبروز کبدی، محدود است (۲۱). به‌طور کلی، درمان قطعی برای بیماری NAFLD پیشنهاد نشده است و درمان‌ها به‌طور عمده بر از بین بردن عوامل خطرزا مانند سندروم متابولیک، مقاومت به انسولین، چاقی و عدم تحرک؛ متمرکز شده‌اند. نقش کبد به‌عنوان یک اندام متابولیکی در متابولیسم انرژی در شرایط فیزیولوژیک (ورزش، مصرف غذا و ناشتایی) و پاتولوژیک (سندروم متابولیک، دیابت و چاقی) به چالش کشیده شده است. کبد در زمان ورزش، موجب افزایش تولید گلوکز و جریان آن به گردش خون می‌شود و از طریق مسیرهای شیمیایی متابولیسم اسیدهای آمینه و چربی‌ها، جریان خون را به سمت عضلات افزایش می‌دهد (۲۲).

تمرین تناوبی شدید شامل تناوب‌های فعال ورزشی با شدت بالا (از چند ثانیه تا چهار دقیقه) به همراه وهله‌های استراحتی فعال با شدت پایین می‌باشد و یک روش بسیار کارآمد برای تنظیم زمان تمرین ورزشی می‌باشد که بسیاری از سازگاری‌های متابولیکی در اثر تمرین استقامتی را تحریک می‌نماید (۱۶). از سوی دیگر، تمرین تداومی به عنوان یکی از رایج‌ترین شیوه‌های تمرینی در زمان‌های طولانی است که با شدت ۵۰ تا ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب و بدون استراحت انجام می‌شود (۲۳). این الگوی فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط خود می‌تواند روند ذخیره انرژی را به شکل لیپونز کبدی تغییر دهد (۲۴). در مورد اثربخشی تمرینات ورزشی منظم در کاهش چربی کبد و بهبود بیماری کبد چرب، اتفاق نظر لازم وجود دارد (۲۵)؛ اما تحقیقات بالینی در مورد شناسایی شدت، مدت، نوع (هوازی، مقاومتی، ترکیبی و غیره)، و شیوه اجرا (تناوبی یا تداومی) تمرینات ورزشی مناسب برای کمک به افراد با NAFLD ادامه دارد. در مطالعه چو^۳ و دیگران (۲۰۱۵) گزارش شد که در هر دو گروه تمرین (تمرین با شدت متوسط و تمرین با شدت بالا) بیماری کبد چرب بهبود می‌یابد، ولی تمرین با شدت بالا نسبت به تمرین با شدت متوسط، مؤثرتر است. در مقابل، در آزمودنی‌های بزرگسال

می‌شود؛ اما شدت و مدت مؤثر، نیاز به واکاوی دقیق دارد (۱۳). در مطالعه کلهر و دیگران (۲۰۱۸)، سطح GLP-1 پس از شش هفته تمرین مقاومتی و تمرین تناوبی شدید در گروه‌های تمرین نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنی‌دار افزایش یافت؛ اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تمرین مشاهده نشد (۱۴). همچنین، نجاتی بروانلو و دیگران (۲۰۱۹) نشان داده‌اند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی، موجب افزایش GLP-1 و کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین در گروه‌های تمرین نسبت به گروه کنترل در زنان مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود (۱۵). قربانیان و دیگران (۲۰۲۰)، با اعمال هشت هفته تمرین تناوبی شدید در زنان، افزایش GLP-1 و لیپوپروتئین پرچگال؛ و کاهش لیپوپروتئین با چگالی کم، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، شاخص مقاومت به انسولین و درصد چربی را مشاهده کردند. از مجموع گزارش‌های موجود چنین استنباط می‌شود که هر چند تمرینات ورزشی منظم سطوح GLP-1 را افزایش می‌دهند؛ اما اثر شدت و مدت تمرین بر سطوح گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP1-R) مبهم و ناشناخته است (۱۶). زندی و عابدی (۲۰۲۲) نشان داده‌اند که هشت هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین آ در رت‌های صحرایی می‌شود (۱۷). ترابی و میرزایی (۲۰۲۲) نیز در مطالعه خود نشان داده‌اند که تمرینات هوازی، سطوح پلاسمایی فتوئین آ را در بزرگسالان مرد کاهش می‌دهد (۱۸). اخیراً در مطالعه‌ای، سارجنت^۲ و دیگران (۲۰۱۸) گزارش کردند که ۶۰ دقیقه ورزش هوازی (دوچرخه - نوارگردان)، تأثیر معنی‌داری بر سطح سیستمیک فتوئین آ در بزرگسالان چاق و سالم ندارد (۱۹). حبیبی ملکی و دیگران (۲۰۲۰) نیز نشان دادند پس از ۱۲ هفته تمرین تداومی و تمرین تناوبی؛ شاخص فتوئین آ در گروه‌های تمرین تغییر معنی‌داری پیدا نکرد؛ اما شاخص مقاومت به انسولین به‌طور معنی‌داری در رت‌های نر کاهش یافت (۲۰).

پاسخ GLP-1 سرمی و برخی از نشانگرهای ژنتیکی یا هورمونی مؤثر در ترشح انسولین به محرک‌های بیرونی مثل تمرینات مختلف ورزشی بررسی شده است (۱۷)؛ ولی تغییرات گیرنده‌های آن در بیماران کبدچرب، خیلی

پنج جلسه به تمرینات ورزشی پرداختند و تا انتهای پژوهش با رژیم پرچرب، برای بررسی اثر مستقل تمرین ورزشی، تغذیه شدند. گروه کنترل (رژیم پر چرب) تا انتهای پژوهش با مصرف رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند و در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند. گروه کنترل سالم نیز به مانند گروه کنترل بیمار در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند، اما غذای استاندارد دریافت نمودند. تمامی رت‌ها دسترسی آزاد به آب و غذا (غذای استاندارد مخصوص جوندگان تهیه شده از شرکت جوانه خراسان و غذای پر چرب تهیه شده با درصد چربی بالا برای گروه‌های تغذیه شده با غذای پر چرب) داشتند. رت‌ها از ابتدای مداخله در اول هر هفته (شنبه‌ها)، وزن شدند و میزان غذای مصرف شده آن‌ها ثبت گردید.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به همراه ناشتایی شبانه، رت‌ها وزن شدند و با ترکیبی از داروی زایلازین (هشت میلی‌گرم برکیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم برکیلوگرم) با تزریق درون صفاقی، بیهوش شدند. سپس با شکافتن قفسه سینه حیوان، نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان، جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون پس از لخته شدن با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه جهت جداسازی نمونه سرمی سانتریفیوژ و سپس به فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. پروتکل القای کبدچرب از طریق رژیم پرچرب به مدت ۱۲ هفته برای تمامی رت‌ها، به غیر از گروه غذای استاندارد، بعد از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، شروع شد. بعد از ۱۲ هفته، هفت سر رت به عنوان گروه تأییدیه کبد چرب، بیهوش و نمونه خون از قلب برای انجام آزمایشات مربوطه جمع‌آوری شد و بافت کبد برای بررسی آزمایشات هیستوپاتولوژی تأیید کبدچرب، استخراج گردید.

نحوه اجرای پروتکل های تمرین: برنامه تمرین با توجه به پژوهش نوینز^۲ و دیگران (۲۰۱۵) اجرا شد (۲۶). برای آشناسازی اجرای تمرین تناوبی و تداومی، گروه‌های تمرینی در هفته اول، به مدت پنج روز ۱۰ تا ۳۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه، تمرین داشتند. پس از یک هفته آشناسازی موش‌ها با تمرین، VO_2max رت‌ها (بر اساس سرعت دویدن روی نوارگردان) اندازه‌گیری شد و با توجه به پروتکل ورزشی و درصدی از VO_2max ، رت‌ها

چاق غیرفعال، تمرینات ورزشی مبتنی بر حجم نسبت به شدت (۴۵ تا ۶۰ دقیقه با شدت ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی^۱ (VO_2max))، به مدت چهار روز در هفته) و یا تمرینات مبتنی بر شدت نسبت به حجم (۳۰ تا ۴۵ دقیقه ورزش هوازی، با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، سه روز در هفته)؛ موجب کاهش قابل توجهی در چربی داخل کبدی می‌شوند (۲۵).

با وجود شواهد متعدد درباره نقش تمرین هوازی در بهبود NAFLD، هنوز درباره اثربخشی نسبی تمرینات تناوبی شدید در مقایسه با تمرینات تداومی متوسط، به‌ویژه بر شاخص‌هایی مانند گیرنده GLP-1، فتوئین آ و حساسیت به انسولین، اتفاق نظر وجود ندارد. از سوی دیگر، نقش این شاخص‌ها در پیشرفت یا مهار اختلالات متابولیکی مرتبط با کبد چرب حیاتی است. با توجه به محدود بودن مطالعات مقایسه‌ای روی مدل حیوانی NAFLD ناشی از رژیم پرچرب، بررسی پاسخ این شاخص‌ها به دو الگوی تمرینی متفاوت، می‌تواند به روشن‌تر شدن مسیرهای درمان غیر دارویی کمک کند. لذا هدف از این پژوهش مقایسه اثر تمرینات تناوبی شدید و تداومی هوازی بر سطوح سرمی GLP1-R، فتوئین آ و حساسیت به انسولین در موش‌های نر مبتلا به NAFLD ناشی از رژیم پر چرب بود.

روش تحقیق

روش تحقیق از نوع تجربی است. جامعه آماری این پژوهش رت‌های نر صحرایی نژاد ویستار با سن شش تا هشت هفته با میانگین وزن ۱۵۰ تا ۱۸۰ گرم بودند که از بین آن‌ها، ۳۵ سر رت خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انتقال داده شدند و با شرایط نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی شش صبح و شروع خاموشی شش عصر)، دما (22 ± 3 سانتی‌گراد)، و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. سپس به‌طور تصادفی به چهار گروه (هر گروه هفت سر رت) شامل تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی متوسط، کنترل (بیماری کبد چرب) و کنترل سالم (غذای استاندارد)؛ تقسیم شدند. سه گروه اول (تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی متوسط و کنترل) مبتلا به NAFLD بودند. رت‌های دو گروه تمرین (تمرین تناوبی شدید و تمرین تداومی متوسط) به مدت هشت هفته و هر هفته

سرعت تا زمانی که حیوانات دیگر قادر به دویدن نبودند ادامه یافت (۲۷). ملاک رسیدن به خستگی این بود که رت‌ها روی دستگاه شوک الکتریکی در انتهای نوار گردان، ۱۰ تا ۱۵ ثانیه بدون حرکت باقی بمانند.

طبق مطالعات انجام شده روی حیواناتی که آزمون توان هوازی را گذرانده‌اند، میزان VO_2max در بازه‌ای بین ۰/۰۶ تا ۰/۱۵ متر بر ثانیه از سرعت نهایی دویدن آن‌ها تعیین شده است. بر این اساس، برای تعیین شدت تمرین، میانگین این مقدار یعنی ۰/۰۷۵ متر بر ثانیه از سرعت نهایی دویدن هر موش کسر گردید و بر اساس سرعت اصلاح شده، شدت‌های تمرینی محاسبه شدند (۲۷). در ابتدای هفته‌های اول، پنجم و هشتم آزمون VO_2max انجام گرفت و سرعت تمرینی جدید برای هفته‌های بعدی تغییر کرد.

به اجرای تمرین پرداختند. پروتکل تمرین تناوبی شامل هشت دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود که در شیب صفر درجه، با چهار تناوب چهار دقیقه‌ای، با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد VO_2max ؛ و چهار تناوب چهار دقیقه‌ای استراحت با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_2max ، به اجرا درآمد (جدول یک). پروتکل تمرین تداومی به مدت به مدت ۵۰ دقیقه در هر جلسه به صورت دویدن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_2max روی نوارگردان، با شیب صفر درجه اجرا گردید (جدول دو).

براساس مطالعات پیشین بین سرعت دویدن رت‌ها روی نوارگردان و VO_2max ارتباط مستقیمی وجود دارد (۲۷). لذا بعد از مرحله گرم کردن، آزمون برآورد VO_2max دویدن رت‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به صورت دویدن روی نوارگردان انجام شد، به گونه‌ای که هر سه دقیقه، سرعت به میزان پنج متر بر دقیقه افزایش داشت؛ و این افزایش

جدول ۱. برنامه تمرین تناوبی شدید

مرحل تمرین تناوبی شدید	گرم کردن	بدنه تمرین	بدنه تمرین	سرد کردن
مولفه های تمرین	گرم کردن	تناوب پر شدت	تناوب کم شدت	سرد کردن
زمان (دقیقه)	۸ دقیقه	۴*۴ (۴تناوب ۴ دقیقه ای)	۴*۴ (۴تناوب ۴ دقیقه ای)	۵ دقیقه
شدت (VO_2max)	۴۰-۵۰ درصد	۸۰-۹۵ درصد	۵۰-۶۰ درصد	۴۰-۵۰ درصد

جدول ۲. برنامه تمرین تداومی متوسط

مرحل تمرین تداومی هوازی	گرم کردن	بدنه تمرین	سرد کردن
زمان (دقیقه)	۸	۵۰	۵
شدت (VO_2max)	۴۰-۵۰ درصد	۶۰-۶۵ درصد	۴۰-۵۰ درصد

داخلی آن کمتر از ۱۰ درصد و ضریب تغییرات خارجی آن کمتر از ۱۲ درصد بود. غلظت سرمی انسولین از طریق کیت مرکودیای^۲ ساخت کشور ایتالیا و به روش الایزا و با حساسیت ۰/۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر اندازه گیری شد و غلظت سرمی گلوگز نیز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون ایران با حساسیت پنج میلی گرم بر دسی لیتر به روش کالریمتری اندازه گیری شد. شاخص حساسیت انسولینی (QUICKI) از طریق فرمول زیر محاسبه شد (۲۸).

نحوه اندازه گیری متغیرهای وابسته تحقیق: غلظت سرمی GLP1-R و فتوئین آ با استفاده از کیت شرکت زلبایو^۱ کشور آلمان مخصوص نمونه های حیوانی (رت) که از شرکت پادگین طب خریداری شده بود به روش الایزا^۲ اندازه گیری شد. حساسیت کیت GLP1-R، ۰/۰۲ نانوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات داخلی آن کمتر از ۱۰ درصد و ضریب تغییرات خارجی آن کمتر از ۱۲ درصد بود. حساسیت کیت فتوئین آ، ۰/۹ نانوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات

$$QUICKI = 1 / [\log (\text{انسولین ناشتا به میکرو واحد بر میلی لیتر}) + \log (\text{گلوکز ناشتا به میلی گرم بر دسی لیتر})]$$

1. ZellBio

3. Mercodia

2. Eliza

سطح معنی‌داری $p < 0.05$ منظور گردید.

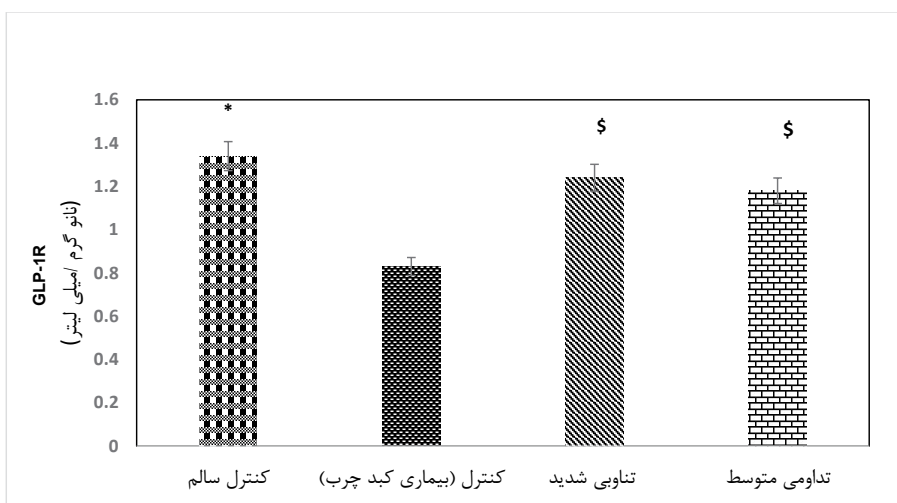
یافته‌ها

توصیف آماری شاخص‌های GLP-1R، فتوئین آ و حساسیت به انسولین رت‌ها در جدول سه ارائه شده است. طبق آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه بین GLP-1R، فتوئین آ و حساسیت به انسولین چهار گروه رت‌های مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. لذا جهت تعیین محل تفاوت‌ها، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در شکل‌های یک تا سه گزارش شده است.

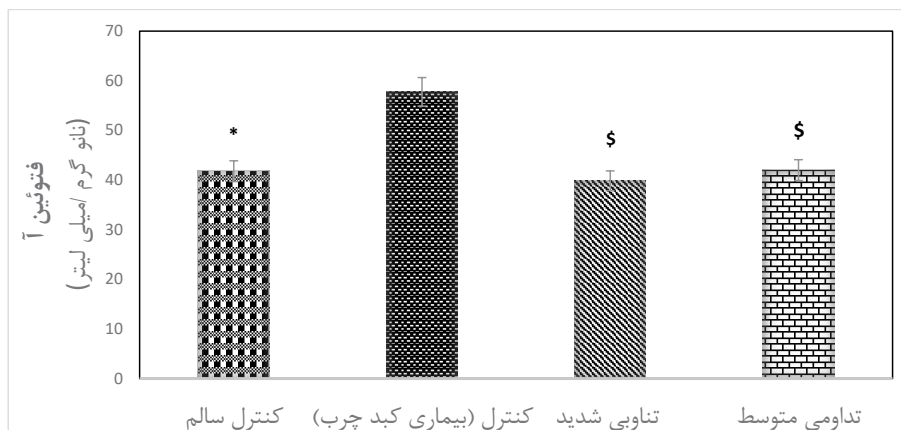
روش‌های آماری: توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک^۱ و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون^۲ مورد بررسی قرار گرفت و پس از تایید توزیع طبیعی داده‌ها و برقراری فرض همگنی واریانس‌ها؛ برای مقایسه متغیرهای وابسته در چهار گروه پژوهش، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، برای مشخص شدن محل تفاوت‌ها، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ انجام شد و

جدول ۳. توصیف (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) متغیرهای وابسته تحقیق در گروه‌های مختلف

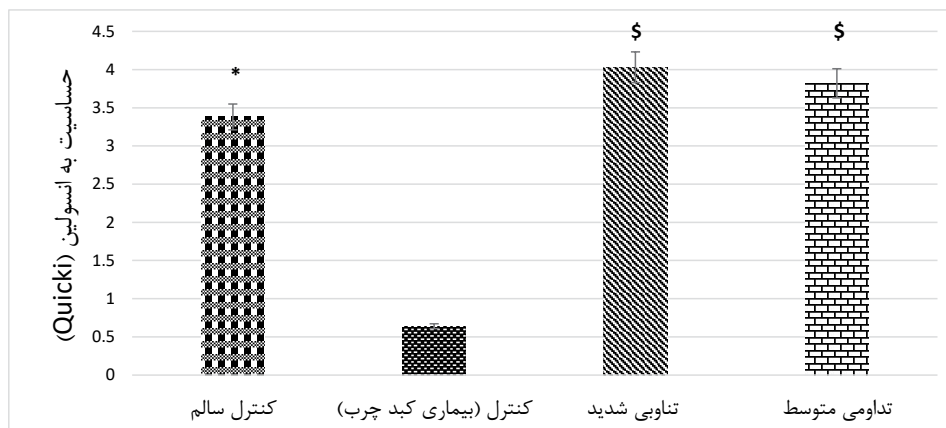
گروه	GLP-1R (نانو گرم بر میلی لیتر)	فتوئین آ (نانو گرم بر میلی لیتر)	QUICKI
کنترل سالم	1.34 ± 0.33	41.78 ± 12.87	3.38 ± 0.65
کنترل	0.83 ± 0.16	57.76 ± 14.44	0.64 ± 0.49
تمرین تناوبی شدید	1.24 ± 0.25	39.85 ± 12.12	4.03 ± 2.59
تمرین تداومی متوسط	1.18 ± 0.28	42.00 ± 9.10	3.82 ± 2.35



شکل ۱. مقایسه تغییرات GLP-1R بین چهار گروه مورد مطالعه در مراحل مختلف تحقیق. * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ \$ نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (بیماری کبد چرب)؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.



شکل ۲. مقایسه تغییرات فتوئین آ بین چهار گروه مورد مطالعه در مراحل مختلف تحقیق. * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ \$ نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (بیماری کبد چرب)؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.



شکل ۳. مقایسه تغییرات حساسیت به انسولین بین چهار گروه مورد مطالعه در مراحل مختلف تحقیق. * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ \$ نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (بیماری کبد چرب)؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.

شدند. در این زمینه، تفاوت معنی‌داری بین اثر دو نوع تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید مشاهده نگردید. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، زندگی و عابدی (۲۰۲۲) در یک مطالعه فرا تحلیل با بررسی نتایج ۳۶ پژوهش بر ۱۶۰۲ بیمار کبد چرب (بزرگسالان)، گزارش کرده‌اند که تمرین هوازی با شدت ۴۰ تا ۹۵ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره، منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین آ می‌گردد (۱۷). ترابی و میرزایی (۲۰۲۲) نیز بیان کردند که تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره در مردان بزرگسال مبتلا به دیابت، سطوح پلاسمایی فتوئین آ را کاهش می‌دهد (۱۸). همچنین، لی و دیگران (۲۰۱۷) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی در ۲۶ مرد بزرگسال، موجب کاهش سطح فتوئین آ و بهبود متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به قندخون می‌شود و تغییرات حساسیت به انسولین را به عنوان تابعی از تغییرات در فتوئین پلاسمای قابل پیش بینی دانسته‌اند (۱۳). جانگ^۱ و دیگران (۲۰۱۹) نیز بیان کردند که تمرین هوازی با شدت متوسط، سبب کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی فتوئین آ در بیماران دیابتی می‌شود (۲۹). ناهمسو با مطالعات فوق، حبیبی ملکی و دیگران (۲۰۱۹) گزارش کرده‌اند که ۱۲ هفته تمرین تداومی (با شدت متوسط و شدید) و تمرین تناوبی شدید، بر شاخص فتوئین آ در بافت چربی احشایی رت‌های صحرایی چاق تغییر معنی‌داری ایجاد نمی‌کند؛ به نظر می‌رسد پاسخ فتوئین آ به تمرین ورزشی ممکن است در بافت‌های مختلف و در سرم متفاوت باشد (۲۰). این

بر اساس یافته‌های پژوهش، میزان سرمی GLP-1R در گروه تمرین تناوبی شدید و گروه تمرین تداومی متوسط به‌طور معنی‌دار از گروه کنترل کبد چرب ($p = 0.008$) و ($p = 0.03$)، بالاتر بود؛ اما بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط تفاوت معنی‌داری ($p = 0.95$) مشاهده نشد. همچنین، بین دو گروه تمرین با گروه سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p < 0.05$) (شکل یک).

میزان سرمی فتوئین آ در گروه تمرین تناوبی شدید و گروه تمرین تداومی متوسط به‌طور معنی‌دار از گروه کنترل کبد چرب ($p = 0.01$ و $p = 0.03$) پایین‌تر بود؛ با این حال، بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط تفاوت معنی‌داری ($p = 0.97$) وجود نداشت. همچنین، بین دو گروه تمرین با گروه سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p < 0.05$) (شکل دو).

حساسیت به انسولین در گروه تمرین تناوبی شدید و گروه تمرین تداومی متوسط به‌طور معنی‌دار از گروه کنترل کبد چرب ($p = 0.007$ و $p = 0.01$) بالاتر بود؛ اما بین دو گروه تمرین و بین دو گروه تمرین با گروه سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p < 0.05$) (شکل سه).

بحث

طبق یافته‌های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی فتوئین آ در رت‌ها شد، اما هم تمرین تداومی متوسط و هم تمرین تناوبی شدید، منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی فتوئین آ تا رسیدن نسبی به میزان این شاخص در یک رت سالم

شدید، منجر به افزایش معنی‌دار حساسیت به انسولین تا تقریباً رسیدن به سطح یک رت سالم شد. در این زمینه، تفاوت معنی‌داری بین دو نوع تمرین تداومی متوسط و تناوبی شدید مشاهده نگردید. با این حال، نتایج تحقیقاتی نیز همسو با یافته‌های حاضر، برتری تاثیر تمرین شدید در مقایسه با تمرین با شدت متوسط را در بهبود شاخص‌های گلیسمیک مشاهده نکرده‌اند (۳۲). ناهمسو با یافته‌های حاضر، ترابی و میرزایی (۲۰۲۲) نشان داده‌اند که تمرین تناوبی شدید در مقایسه با تمرین تداومی متوسط، اثر بیشتری بر بهبود شاخص‌های انسولین ناشتا دارد که دلیل احتمالی آن را می‌توان مداخله بیشتر تمرین به مدت ۱۲ هفته بیان نمود. فعالیت ورزشی شدید نسبت به تمرین با شدت متوسط، با افزایش بیشتر در سرعت سوخت و ساز انرژی همراه است و می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی تحریک شده به وسیله فعالیت ورزشی در سلول‌های فعال را با قدرت بیشتری تحریک کند. شناخته شده‌ترین مسیر پیام‌رسانی که در اثر تمرین تناوبی شدید فعال می‌شود، مسیر پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات^۳ (AMPK) و مسیرهای پایین دست آن است که در تمرین طولانی مدت، با افزایش نسخه برداری و بیان پروتئین‌های درگیر در مسیرهای سوخت و ساز سلول، به سازگاری منجر می‌شود (۱۸). یافته‌های پیشین حاکی از این هستند که فعالیت شدید ورزشی می‌تواند فسفوریلاسیون زیر واحد بتا گیرنده انسولین به تیروزین و فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین-۱ به تیروزین تحریک شده توسط انسولین را افزایش دهد (۳۳). علاوه بر این، فعالیت بدنی شدید باعث افزایش فسفوریلاسیون و مهار استیل کو آ^۴ توسط AMPK در بافت عضلانی، بافت چربی و کبد می‌شود (۳۰). تاثیر مطلوب تمرینات تناوبی شدید حتی در مقایسه با تمرینات تداومی هوازی، پیش از این گزارش شده است، به‌طوری که نشان داده شده است کنترل گلیسمیک در تمرینات تناوبی بهتر صورت می‌گیرد (۳۴). همچنین، تمرینات ورزشی با شدت بالا ممکن است منجر به کنترل قندخون، بهبود استرس شبکه اندوپلاسمی و GLP-1 در افراد با سندرم متابولیک شود (۳۵). از آنجا که فعالیت‌های تناوبی شدید تغییرات سریع و ناگهانی در این نسبت ایجاد می‌کنند، عامل مهمی در فعال سازی پروتئین

اختلاف نتایج می‌تواند به تفاوت‌هایی در تعداد نمونه‌ها، نوع بیماری یا مدل حیوانی مورد بررسی نسبت داده شود. همچنین، در پژوهش‌های دیگری کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین گزارش شده است که نشان‌دهنده تأثیر مثبت تمرینات ورزشی بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها است. از سوی دیگر، سطوح سرمی فتوئین آ در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک افزایش می‌یابد که این امر احتمالاً ناشی از افزایش ذخایر چربی کبدی در این بیماران است؛ بنابراین، تغییرات فتوئین آ می‌تواند به عنوان نشانگری از وضعیت متابولیکی و چربی کبدی مورد توجه قرار گیرد. به نظر می‌رسد تمرین منظم ورزشی، از طریق کاهش محتوای چربی کبدی و متعاقب آن، کاهش مسمومیت قندی - چربی در کبد؛ موجب تضعیف محرک فتوئین آ برای افزایش اولیه شده و به این ترتیب، این متغیر کاهش می‌یابد. همچنین، رامیرز^۱ و دیگران (۲۰۱۹) طی مطالعه‌ای مروری و فراتحلیلی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منظم با کاهش در فتوئین آ در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو همراه است و فعالیت‌های هوازی با شدت های متوسط و بالا می‌تواند موجب بهبود این شاخص، در افراد چاق و مبتلا به سندرم متابولیک شود (۳۰). علاوه بر این، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تمرین ورزشی حتی بدون تغییر در وزن بدن، منجر به کاهش معنی‌دار فتوئین آ می‌شود؛ تغییر مهمی که با بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین همراه است (۱۷). فتوئین آ همچنین یک لیگاند درون‌زا برای گیرنده عامل شبه گذرگاهی-۴ (TLR4) روی سلول‌های چربی است که اتصال آن به اسیدهای چرب آزاد، سبب تولید عوامل التهابی توسط بافت چربی شده و از این طریق، مقاومت به انسولین و التهاب را در پی دارد (۳۱). گزارش شده است فعالیت ورزشی با کاهش فتوئین آ، می‌تواند موجب کاهش فعالیت مسیر TLR4 شود و احتمالاً از این طریق، مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد (۱۳). با این حال، در مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری بین اثر دو نوع تمرین تناوبی شدید و هوازی تداومی بر سطوح سرمی فتوئین آ رت‌های مبتلا به NAFLD مشاهده نشد. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به کاهش معنی‌دار حساسیت به انسولین در رت‌ها شد، اما هم تمرین تداومی متوسط و هم تمرین تناوبی

1. Ramirez

2. Toll-like receptor 4

3. Adenosine monophosphate activated protein Kinase

4. Acetyl-CoA

رسیدن به میزان آن در یک رت سالم شد. در این زمینه، تفاوت معنی‌داری بین دو نوع تمرین تداومی متوسط و تناوبی شدید مشاهده نگردید. از جمله عوامل مهم در بهبود حساسیت به انسولین، افزایش GLP-1R است (۳۵). مطالعات بالینی نشان داده‌اند با افزایش غلظت گلوکز خون، تولید سریع و بالاتر آدنوزین مونوفوسفات حلقوی^۲ (cAMP) به واسطه تحریک آدنیل سیکلاز^۴ متصل به غشای پلاسما وابسته به GLP-1R، میزان ترشح انسولین از سلول‌های بتا را افزایش می‌یابد (۸). عملکرد بهینه GLP-1 بر ترشح انسولین، به هنگام اتصال آن به گیرنده‌های آن و افزایش بیان این گیرنده‌ها در سلول‌های بتای پانکراس، نمایان می‌شود (۸). از این‌رو، به نظر می‌رسد ارائه محرک‌های دارویی یا غیر دارویی که با افزایش GLP-1R همراه باشد، می‌تواند در بهبود حساسیت انسولین موثر باشد. رضانی راد و دیگران (۲۰۱۷) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرینات هوازی در رت‌های دیابتی شده به افزایش هم‌زمان بیان GLP-1R همراه با افزایش سطوح انسولین منجر شده است. بدون شک این تغییرات در کاهش سطوح گلوکز ناشتا یا بهبود نیمرخ گلیسمیک، نقش دارند (۱۲). همچنین، مطالعات به نقش موثر GLP-1 و گیرنده‌های آن در سنتز و ترشح انسولین اشاره کرده‌اند (۳۷، ۳۸، ۳۹). در یک مطالعه گزارش شد ۱۲ هفته تمرین هوازی به افزایش پنج تا هفت برابری سطوح GLP-1 در بیماران دیابتی نوع دو منجر شده است (۳۸). در مطالعه‌ای دیگر، لی و دیگران (۲۰۱۵) نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت پایین، به کاهش گلوکز و سطوح لپتین سرم، و افزایش معنی‌دار GLP-1 در پسران نوجوان مبتلا به دیابت نوع دو منجر می‌شود (۲۷). ناهمسو با مطالعات فوق، بهکار و دیگران (۲۰۲۲)، گزارش کردند شش هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان نسبی شاخص GLP-1R اثر معنی‌داری ندارد (۳۹). به نظر می‌رسد که ناهمسویی در یافته‌ها به دلیل تفاوت در پروتکل‌های تمرینی به کار گرفته شده شامل مدت و شدت متفاوت تمرین و همچنین نوع و تعداد آزمودنی‌ها باشد. مکانیسم‌های تاثیر گذار فعالیت ورزشی بر GLP-1R هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است؛ ولی محدود مطالعات صورت گرفته مزایای فعالیت ورزشی را بر GLP-1R گزارش

AMPK محسوب می‌شود. فعال شدن این پروتئین خود به افزایش انتقال پروتئین‌های حمل کننده قند نوع چهار^۱ (GLUT-4) به غشای سلول‌های عضلانی منجر شده و کار انتقال گلوکز به داخل سلول‌های عضلانی را تسهیل می‌کند. تمرینات تناوبی شدید از طریق فعال‌سازی AMPK، احتمالاً پروتئین تنظیم کننده مهم دیگری به نام گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم گاما هم‌فعال کننده ۱-آلفا^۲ (PGC-1α) را نیز فعال می‌کند که بخش مهمی از سازگاری‌های محیطی ناشی از انجام تمرینات تناوبی شدید را فعال می‌کند (۱۷). بنابراین، فعال‌سازی آنزیم AMPK و سپس فسفوریلاسیون PGC-1α می‌توان مکانیسم احتمالی برای بهبود حساسیت بافت‌ها به خصوص بافت عضلانی، به انسولین پس از تمرینات ورزشی، از جمله تمرین تناوبی شدید دانست. براساس نتایج یک مطالعه، حساسیت به انسولین بلافاصله پس از فعالیت بدنی افزایش می‌یابد (۳۶). افزایش محتوای این پروتئین در عضلات اسکلتی پس از تمرینات تناوبی شدید حدود دو برابر پیش از تمرین گزارش شده است که کاملاً با تمرینات تداومی طولانی مدت قابل مقایسه است (۳۳). پژوهشی که در سال‌های اخیر انجام شده است نشان می‌دهد تمرینات تناوبی شدید بهتر از تمرینات تداومی متوسط، به افزایش GLUT4 در عضلات افراد مبتلا به دیابت نوع دو منجر می‌شود (۳۵). در مطالعه دیگری گزارش شد که تمرینات تناوبی بیشتر از تمرینات تداومی، کاهش قند خون را پس از مصرف یک وعده غذایی استاندارد به همراه دارد (۳۷). این موضوع می‌تواند در افراد مبتلا به NAFLD و دیابت حائز اهمیت باشد. با این حال، در مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری بین اثر دو نوع تمرین تناوبی شدید و تداومی متوسط بر حساسیت به انسولین رت‌های مبتلا به NAFLD مشاهده نشد، اگرچه به میزان جزئی و غیرمعنی‌دار، تمایل به بهبودی بیشتر، پس از تمرین تناوبی شدید مشاهده شد.

بر اساس سایر یافته‌های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی GLP-1R در رت‌ها شد، اما هم تمرین تداومی متوسط و هم تمرین تناوبی شدید، منجر به افزایش معنی‌دار این شاخص تا

1. Glucose transporter type 4

mma coactivator 1-alpha

4. Adenilate cyclase

2. Peroxisome proliferator-activated receptorga-

3. Cyclic adenosine monophosphate

علاوه بر این، از آنجا که مطالعه حاضر روی رت‌های مبتلا به NAFLD انجام شده است و تعمیم نتایج آن به نمونه‌های انسانی می‌بایست با احتیاط و بعد از انجام مطالعات انسانی، صورت گیرد.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منفعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

پژوهش حاضر استخراج شده از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی است. بدین‌وسیله از کلیه کسانی که در اجرای پژوهش همکاری نمودند؛ تشکر و قدردانی می‌شود.

کرده‌اند (۴۰). بنابراین، تاثیر احتمالی فعالیت ورزشی (اجرا شده در مطالعه حاضر) بر سطوح GLP-1R حائز اهمیت است. با این حال، برای رسیدن به یک نتیجه کلی در این زمینه، تحقیقات بیشتری نیاز است.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، بیماری کبد چرب منجر به کاهش معنی‌دار حساسیت به انسولین و GLP-1R و نیز افزایش معنی‌دار سطوح سرمی فتوئین آ در رت‌ها شد؛ اما تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید سبب افزایش GLP-1R و حساسیت انسولینی و کاهش سطح فتوئین آ گردید. با این حال، تفاوت معنی‌داری بین اثر دو نوع تمرین بر شاخص‌های تحقیق مشاهده نشد که نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه را ضروری می‌سازد.

منابع

1. Calderon KS, Yucha CB, Schaffer SD. Obesity-related cardiovascular risk factors: intervention recommendations to decrease adolescent obesity. *Journal of Pediatric Nursing*. 2005 Feb 1;20(1):3-14. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2004.12.001>
2. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2019 Jun;95(1124):314-22. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136316>
3. Oliveira CP, de Lima Sanches P, de Abreu-Silva EO, Marcadenti A. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016(1):4597246. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-407869-7.00007-6>
4. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*. 2008 May 1;134(5):1369-75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.075>
5. Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs*. 2013 Jan;73(1):1-4. <https://doi.org/10.1007/s40265-012-0004-0>
6. Strasser B, Schobersberger W. Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *Journal of obesity*. 2011;2011(1):482564. <https://doi.org/10.1155/2011/482564>
7. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, Day CP, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011 Sep 1;60(9):1278-83. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.242073>
8. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Mar 1;21(3):406-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080820>
9. Malin SK, Del Rincon JP, Huang H, Kirwan JP. Exercise-induced lowering of fetuin-A may increase hepatic

insulin sensitivity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2014 Nov;46(11):2085. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000338>

10. Ehsanifar, M., Habibi Maleki, A., Tofighi, A., Khadem, M.H., & Toloui Azar, J.. Investigating the changes of haptokines and liver enzymes of obese rats fed a high-fat diet with different exercise modalities: or an experimental study. *Urmia Medical Journal*, 2018; 30(6), 487-501. [In Persian]. <http://umj.umsu.ac.ir/article-1-480-7fa.html>

11. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):142-52. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>

12. Ramazani Rad, M., Hajirasouli, M., & Eizadi, M.. The effect of 12 weeks of aerobic training on glp-1 receptor expression in pancreatic tissue and glycemic control in type 2 diabetic rats. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 2017; 11(6), 36-45. [In Persian]. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2023.28008.1499>

13. Lee S, Norheim F, Gulseth HL, Langleite TM, Kolnes KJ, Tangen DS, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiological Reports*. 2017 Mar;5(5):e13183. <https://doi.org/10.14814/phy2.13183>

14. Kalhor, H., Peeri, M., Homaei, H.M., & Izadi, M.. The effect of 6 weeks resistance training and HITT on GLP-1 gene expression of diabetic rats. *Iranian Journal Of Diabetes And Obesity*, 2018;10(1), 42-49. [In Persian]. <http://ijdo.ssu.ac.ir/article-1-384-en.html>

15. Nejati Baranlu, R., Atarzadeh Hosseini, S.R., Bijeh, N., & Raouf Saeb, A.A.. The effect of combined exercise on glp1 and insulin resistance in type 2 diabetic women. *Scientific Research Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd*, 2017; 27(1), 1187-1201. [In Persian]. <https://doi.org/10.18502/ssu.v27i1.877>

16. Ghorbanian, B., Saberi, Y., & Babaluyan, S.. The effect of eight weeks of intense interval training on plasma levels of glucagon, glp1 and lipid indices in non-alcoholic fatty liver patients. *Journal of Health Research*, 2019;6(1), 42-54. [In Persian]. <https://doi.org/10.22034/23.3.23>

17. Zandi, B., & Abedi, B.. Effects of aerobic training with Ginger consumption on plasma levels of adipokine Glipican-4 and hepatokine Fetuin- A in rats with non-alcoholic fatty livers. *Nutritional Sciences and Food Industries of Iran*, 2022; 16 (4), 9-18. [In Persian]. <https://doi.org/20.1001.1.17357756.1400.16.4.1.0>

18. Turabi, M., & Mirzaei, B.. The effect of intense intermittent and moderate continuous aerobic training on some variables of glycemic control and fetuin A in patients with type 2 diabetes. *Journal of Physiology of Exercise and Physical Activity*, 2022;15(3), 81-90. [In Persian]. <https://doi.org/1joeppa10.52547>

19. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, Misu H, Takayama H, Douglas JA, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(5):482-90. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0639>

20. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J, Ehsani Far, M. Effect of three different exercise training modalities on blood lipid profile, Fetuin-A, and fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in visceral adipose tissue

- of obese rats. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2020;19(1):109-122. [In Persian]. <https://doi.org/10.22118/jsmj.2020.209748.1923>
21. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, Blendis L, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. Hepatology. 2008 Dec;48(6):1791-8. <https://doi.org/10.1002/hep.22525>
22. Weigert C, Hoene M, Plomgaard P. Hepatokines—a novel group of exercise factors. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2019 Mar 7;471(3):383-96. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2216-y>
23. Elmer DJ, Laird RH, Barberio MD, Pascoe DD. Inflammatory, lipid, and body composition responses to interval training or moderate aerobic training. European Journal of Applied Physiology. 2016 Mar;116(3):601-9. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3308-4>
24. Baidal JA, Lavine JE. The intersection of nonalcoholic fatty liver disease and obesity. Science Translational Medicine. 2016 ;8(323):323rv1-. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad8390>
25. Cho J, Kim S, Lee S, Kang H. Effect of training intensity on nonalcoholic fatty liver disease. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2015;47(8):1624-34. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000595>
26. Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, Dornelles AZ, Stefani GP, Lago PD. Interval and continuous exercise enhances aerobic capacity and hemodynamic function in CHF rats. Brazilian Journal of Physical Therapy. 2015;19(4):257-63. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0098>
27. Lee SS, Yoo JH, So YS. Effect of the low-versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus. Journal of Physical Therapy Science. 2015;27(10):3063-8. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.3063>
28. Sabziparvar S, Zolfaqr Didhani M, Khodayi K.. The effect of high-intensity interval training compared to meditation on QUICKI, McAuley, HOMA-IR indices, glycemic indices and lipid profile in women with type 2 diabetes. Journal of Sports and Biokinesiology. 2014; 15(30): 55–66. <https://doi.org/10.22034/sbs.2023.410771.1048>.
29. Jung TW, Ahn SH, Shin JW, Kim HC, Park ES, Abd El-Aty AM, et al. Protectin DX ameliorates palmitate-induced hepatic insulin resistance through AMPK/SIRT 1-mediated modulation of fetuin-A and SeP expression. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2019 Oct;46(10):898-909. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13131>
30. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. Lipids in Health and Disease. 2019;18(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0962-2>
31. Heinrichsdorff J, Olefsky JM. Fetuin-A: the missing link in lipid-induced inflammation. Nature Medicine. 2012;18(8):1182-3. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13131>
32. Kazemi Nasab, F., Shujaee, M., & Khalafi, M.. The effect of exercise training on liver enzymes and liver fat content in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism (Iranian Journal of Diabetes and Lipid), 2022; 22(6), 342-360. [In Persian]. <http://ijdl.tums.ac.ir/article-1-6191-en.html>

33. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, Baik SH, Choi DS, Kim SM, Choi KM. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(4):464-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04078.x>
34. Care, A. Updates to the standards of medical care in diabetes. *Journal of Human Physiology*, 2018;41(9), 2045-7 <https://doi.org/10.2337/dc18-su09>
35. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013 Mar;9(3):144-52. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2216-y>
36. Roden M. Hepatic glucose production and insulin resistance. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2008 Oct;158(19):558-61. <https://doi.org/10.1007/s10354-008-0595-y>
37. Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;350(2):437-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.071>
38. Kazemzadeh Y, Baneifar A, Shirvani H, Qaraat A. The effect of 8 weeks of high-intensity interval training on body composition, fat profile and insulin sensitivity in overweight young men, *Sports Physiology Journal*, 2016; 9(2), 1385-1394. [In Persian]. <https://doi.org/10.48308/joeppa.2016.98829>
39. Behkar M, Eizadi M, Sedaghaty S, Kazemzadeh Y, Moslehi M. Impact of high-intensity interval training on GLP-1R/PKB α axis in pancreatic tissue of diabetic rats induced by high-fat diet and STZ. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2023; 24(6), 373-383. [In Persian]. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2023.28954.1582>
40. Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(1):15-27. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x>