علوم زیستی ورزشی - پاییز ۱۳۹۷
دورهٔ ۱۰، شمارهٔ ۳، ص: ۳۳۲ – ۳۱۷
تاریخ دریافت : ۲۱ / ۹۶/۰۹
تاریخ پذیرش : ۲۴ / ۰۶/ ۹۷

تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید و استقامتی تداومی بر بیان ژن‌های آدیپونکتین و TNF-α در رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو

سیده سمیه سمایی[۱] – مقصود پیری [*۲] – مریم دلفان [۳]

۱. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، سوهانک، تهران، ایران ۲. استاد تمام گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، سوهانک، تهران،ایران ۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران

چکیده

هدف از پژوهش حاضر مقایسهٔ تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید و استقامتی تداومی بر بیان ژن‌های آدیپونکتین و TNF-α در رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو بود. ۲۴ سر رت نژاد ویستار (وزن ۱۰±۱۶۰ گرم) پس از هفت ماه رژیم غذایی پرچرب و حاوی فروکتوز به سه گروه کنترل، تمرین تناوبی شدید و استقامتی تداومی تقسیم شدند و گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته/ پنج روز هفته پروتکل تمرینی را اجرا کردند. بیان ژن آدیپونکتین و TNF-α از بافت چربی احشایی همچنین گلوکز و انسولین از پلاسما اندازه‌گیری و شاخص مقاومت به انسولین محاسبه شد. تحلیل داده‌ها با از آزمون ANOVA و همبستگی پیرسون انجام گرفت. هر دو مدل تمرینی سبب افزایش معنادار بیان آدیپونکتین شد (P=۰/۰۱۶)، اما بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری نبود (P=۰/۹۳۲)، بیان ژن TNF-α در گروه‌های تمرینی کاهش یافت که در گروه تناوبی بارزتر بود (P=۰/۰۰۱). بین کاهش مقاومت به انسولین و کاهش بیان ژن TNF-α (r=۰/۰۹، P<۰/۰۰۱)و افزایش بیان ژن آدیپونکتین (r=-۰/۷، P=۰/۰۰۲) ارتباط معناداری بود. احتمالاً تمرین تناوبی شدید بر تعادل بین عوامل ضدالتهابی و التهابی و بهبود مقاومت انسولینی در رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو نقشی مؤثر دارد.

واژه‌های کلیدی

آدیپونکتین، تمرین استقامتی، تمرین تناوبی شدید، دیابت نوع دو، TNF-α.

---

* نویسندهٔ مسئول : تلفن: ۰۹۱۲۳۸۷۸۰۲۶ Email: m.peeri@iauctb.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع دو با اختلال در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، التهاب مزمن و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود (۱). شمار افراد مبتلا به دیابت به شکل نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است، به‌گونه‌ای که در سال ۲۰۱۳ تعداد مبتلایان ۳۸۲ میلیون نفر در سراسر جهان بوده و پیش‌بینی شده است تا سال ۲۰۳۵ این رقم به ۵۹۲ میلیون نفر خواهد رسید (۲). مطالعات نشان می‌دهد که بیش از ۸۵ درصد بیماران دیابتی مبتلا به دیابت نوع دو و بیش از ۸۰ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع دو چاق هستند (۳). دیابت نوع دو، بیماری التهابی است که با تغییر در الگوی بیان آدیپوکاین‌های مشتق از ادیپوسیت‌ها مانند آدیپوکاین ضدالتهابی آدیپونکتین و همچنین پیش‌التهابی TNF-α همراه است، به‌طوری‌که سطوح آدیپوکاین‌های پیش‌التهابی افزایش و ضدالتهابی کاهش می‌یابد (۴)، به‌نظر می‌رسد همین تغییر الگوی بیان آدیپوکاین‌های بافت چربی، می‌تواند حلقهٔ ارتباطی بین چاقی، التهاب و شیوع دیابت نوع دو باشد (۶، ۵). سطوح فاکتور نکروزدهندهٔ تومور آلفا (TNF-α)[1] به‌عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع دو به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد (۸، ۷). این سایتوکاین با افزایش فسفوریلاسیون سرین IRS-1[2]، فعالیت تیروزین کیناز گیرندهٔ انسولین[3] (IR) را مهار می‌کند. همچنین میزان GLUT4 در سلول را کاهش می‌دهد، تمامی این تغییرات به توسعهٔ مقاومت به انسولین،کاهش برداشت گلوکز و در نهایت دیابت نوع دو منجر می‌شود (۸).

در مقابل آدیپونکتین یک آدیپوکاین ضدالتهابی است که نتایج حاصل از مطالعات حیوانی و انسانی حاکی از کاهش سطوح آن در بیماران دیابتی و در نتیجه ایجاد زمینهٔ مساعد برای بروز التهاب است (۶) آدیپونکتین با مهار گلوکونئوژنز کبدی، القای اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و برداشت گلوکز در عضلات اسکلتی و همچنین تحریک ترشح انسولین نقشی اساسی در بهبود مقاومت انسولینی و مهار دیابت نوع دو دارد (۶). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی منظم به کاهش مرگ‌ومیر ناشی از دیابت و عوارض آن منجر می‌شود (۷).

نشان داده شده است که فعالیت ورزشی منظم در این بیماران با کاهش وزن بدن (۹)، بهبود مقاومت به انسولین (۱۰، ۷)، کاهش گلوکز پلاسمایی ناشی از افزایش حساسیت انسولینی (۱۱) همراه

1. Tumor Necrosis Factor-α
2. insulin receptor substrate 1
3. Insulin receptor

است و در نهایت با کاهش عوامل التهابی موجب کاهش عوارض ناشی از دیابت شده است (۹). با توجه به نقش بارز فعالیت منظم ورزشی در مدیریت دیابت، انجمن‌های پزشکی ورزشی۱۵۰ دقیقه فعالیت ورزشی با شدت متوسط در طول هفته را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو توصیه کرده‌اند (۱۲). از سوی دیگر، افراد مبتلا به دیابت اغلب به‌دلیل کمبود وقت، یا به‌طور منظم فعالیت ورزشی انجام نمی‌دهند یا کمتر از میزان توصیه‌شده فعالیت می‌کنند. اخیراً تمرینات تناوبی شدید[1] (HIIT) به‌عنوان جایگزین تمرینات پرحجم و کم‌شدت هوازی مورد توجه قرار گرفته است. مشخصهٔ بارز این مدل تمرینی، دوره‌های فعالیت بدنی تکراری شدید و نسبتاً کوتاه با دوره‌های استراحت بین تکرارهاست (۱۳). چندین پژوهش نشان دادند، اجرای HIIT با بهبود هموستاز گلوکز، کاهش مقاومت انسولینی و بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو همراه است (۱۴). در مطالعه‌ای تزریق هیدرودینامیک[2] ژن آدیپونکتین به موش‌های دیابتی افزایش غلظت پلاسمایی آدیپونکتین و کاهش سطوح گلوکز را به‌همراه داشته است (۱۵). همچنین صفرزاده و همکاران (۱۳۹۲) نشان دادند که چهار هفته تمرین مقاومتی در موش‌های دیابتی سبب افزایش معنادار در آدیپونکتین و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود (۱۶). همچنین علیزاده و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کرده‌اند که هشت هفته تمرین اینتروال با شدت بالا سبب افزایش بیان ژن امنتین-۱ و کاهش مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی شد (۱۷). در پژوهشی دیگر گیلن[3] و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند تمرینات HIIT نسبت به تمرینات تداومی‌کم‌شدت در کاهش گلوکز پلاسما در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مؤثرتر بوده است (۱۸). با توجه به پژوهش‌های ذکرشده که حاکی از نقش مؤثر تمرینات با شدت متغیر (تناوب‌های با شدت بالا و پایین) بر برخی عوارض بیماری دیابت است، این سؤال‌ها پیش می‌آیند که آیا تمرین تناوبی با شدت بالا به‌عنوان یک مدل تمرینی که اخیراً محققان بر روی آن تأکید بیشتری دارند، می‌تواند بر روی ژن آدیپوکاین‌های آدیپونکتین و TNF-α که ارتباط مستقیمی با بیماری دیابت دارند، اثر مثبت داشته باشد؟ آیا مدل تمرینی سنتی یا همان تداومی تأثیری به مانند تمرین تناوبی با شدت بالا بر روی شاخص‌های نامبرده در افراد دیابتی خواهد داشت؟ و در نهایت آیا بین این شاخص‌ها در گروه‌های مختلف ارتباطی وجود دارد. ازاین‌رو پژوهش حاضر به بررسی اثر هشت هفته اجرایHIIT و مقایسهٔ آن با تمرین هوازی تداومی، بر بیان ژن TNF-α به‌عنوان یک آدیپوکاین پیش التهابی و

1. High Intensity Interval Training
2. Hydrodynamic injection
3. Gillen

آدیپونکتین به‌عنوان یک آدیپوکاین ضدالتهابی در رت‌هایی است که تحت یک دوره رژیم غذایی پرچرب و حاوی فروکتوز مبتلا به دیابت نوع دو شده‌اند.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی آزمایشگاهی است که بر روی ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار (۶-۴ هفته، وزن ۱۰±۱۶۰ گرم) تهیه‌شده از مؤسسهٔ تحقیقاتی رازی انجام گرفت. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد؛ رطوبت ۵۰-۴۰ درصد، سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند و همگی به شکل آزادانه به غذای استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی و آب دسترسی داشتند. کلیهٔ اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد کمیتهٔ اخلاق EC= ۰۰۸۱۹ انجام گرفت.

القای دیابت

هفت ماه بعد از تغذیهٔ رت‌ها با غذای پرچرب و حاوی فروکتوز (در انستیتو رازی، برای ساخت ۱۰۰ کیلوگرم پلت پرچرب، ۴۵ کیلوگرم پودر پلت استاندارد، ۳۰ کیلوگرم چربی حیوانی حاصل از آب کردن دنبهٔ گاو و ۲۵ کیلوگرم فروکتوز اضافه شد و سپس به شکل پلت استاندارد قالب زده شد)، با اندازه‌گیری میزان قند خون ناشتا به‌وسیلهٔ گلوکومتر صفر-یک (ساخت ژاپن)، سطح گلوکز ۱۲۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد (۷) (در این مرحله از چهار رت به شکل تصادفی، برای اندازه‌گیری میزان انسولین پلاسما خون‌گیری شد و از پژوهش کنار گذاشته شدند)، موش‌های دیابتی هیچ‌گونه درمان با انسولین در طول دورهٔ پژوهش نداشتند. در طول این دوره دو رت از پژوهش خارج شدند.

پروتکل تمرین

پس از تأیید دیابت به شیوه‌ای که ذکر شد، رت‌ها به شکل تصادفی به سه گروه شش‌تایی: کنترل، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تداومی استقامتی (E) تقسیم شدند. در این مرحله رت‌ها به مدت یک هفته به مدت ۳ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۶ تا ۱۰ متر بر دقیقه با نوار گردان ویژهٔ جوندگان آشنا شدند. سپس با استفاده از آزمون فزایندهٔ لئوناردو[1] و همکاران (۲۰۰۷) سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی محاسبه و برای تعیین شدت تمرین استفاده شد، به این صورت که بعد از

1. Leandro

سه دقیقه گرم کردن با سرعت پنج متر بر دقیقه، سرعت نوار گردان هر دو دقیقه یک بار به میزان ۴متر بر دقیقه افزایش یافت. حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که رت‌ها حداقل ۱/۳ دقیقه نتوانستند با سرعت ثابت بدوند و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نبودند (شیب تردمیل صفر درجه بود) (۱۹). بعد از یک هفته آشناسازی، هر دو گروه تمرینی به مدت هشت هفته و هر هفته پنج روز پروتکل تمرینی خود را اجرا کردند. پروتکل گروه HIIT شامل پنج دقیقه گرم کردن و پنج دقیقه سرد کردن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه (حدود ۵ متر بر دقیقه) و تناوب با شدت ۸۰ درصد سرعت بیشینه در هفتهٔ اول (۱۲ متر بر دقیقه) و ۹۰ درصد سرعت بیشینه (۱۶ متر در دقیقه) از هفتهٔ دوم تا پایان هفتهٔ هشتم بود که در هفتهٔ هشتم با توجه به سازگاری رت‌ها با تمرین به ۲۸ متر بر دقیقه سرعت دویدن بود. تناوب با شدت پایین با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه بود (حدود ۱۰ متر بر دقیقه)؛ تعداد تکرار تناوب با شدت بالا در هفتهٔ اول دو تکرار، در هفته‌های دوم و سوم سه تکرار و از هفتهٔ چهارم تا هفتهٔ هشتم چهار تکرار بود. زمان تناوب با شدت بالا دو دقیقه و تناوب با شدت پایین نیز دو دقیقه و سه دقیقه سرد کردن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه بود (جدول ۱). پروتکل تمرینی گروه استقامتی تداومی نیز شامل پنج دقیقه گرم کردن و پنج دقیقه سرد کردن با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه، شش دقیقه دویدن با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در هفتهٔ اول (نه متر بر دقیقه) که به ۲۱ دقیقه دویدن با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در پایان هفتهٔ هشتم رسید، با توجه به اینکه حداکثر سرعت گروه استقامتی کمتر از گروه تناوبی در هفتهٔ هشتم بود، سرعت در هفتهٔ آخر در این گروه ۱۵ متر بر دقیقه بود، در مجموع زمان کل تمرین گروه استقامتی ۳۰ دقیقه در دو هفتهٔ آخر بود. روز ششم هر دو هفته یک بار سرعت بیشینهٔ رت‌ها اندازه‌گیری و شدت تمرین براساس آن تعیین می‌شد. در این مدت، برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان، گروه کنترل پنج بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه بر روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده می‌شدند. در تمامی دورهٔ تمرینی رت‌ها همچنان از رژیم غذایی پرچرب و حاوی فروکتوز تغذیه شدند.

جدول ۱. پروتکل تمرینی گروه HIIT

هفته‌های تمرینی	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
تعداد تناوب‌های شدید در هر جلسه در هفته	۳	۳	۳	۴	۳	۳	۴	۳
سرعت تناوب‌های شدید (متر بر دقیقه)	۱۲	۱۶	۱۸	۱۸	۲۱	۲۳/۵	۲۳/۵	۲۶
سرعت تناوب شدت پایین	۵	۶	۶	۶	۸	۸	۸	۱۰
سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی	۱۵	۱۸	۲۰	۲۰	۲۳	۲۶	۲۶	۲۹

سنجش متغیرهای پژوهش

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرینی، رت‌ها به‌وسیلهٔ تزریق درون‌صفاقی کتامین [90 mg/kg] و زایلازین[10 mg/kg] بی‌هوش شده، نمونهٔ خونی، مستقیم از قلب رت‌ها جمع‌آوری و جداسازی پلاسما با سانتریفیوژ کردن در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. همچنین بافت چربی احشایی بلافاصله استخراج و در نیتروژن مایع منجمد شد.

برای اندازه‌گیری بیان ژن TNF-α و آدیپونکتین از روش q Real Time PCR استفاده شد. بدین‌منظور ابتدا استخراج RNA تام به‌وسیلهٔ کیت (Qiagen) miRNeasy Mini Kit (50)، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت انجام گرفت. نسبت جذبی ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر برای تمامی نمونه‌های استخراج‌شده بین ۱/۸ تا ۲ بود. سپس برای بررسی کیفیت RNA استخراج‌شده از روش الکتروفورز و ژل آگارز ۱ درصد استفاده شد. پیش از سنتز cDNA برای اطمینان از نبود DNA در نمونهٔ استخراج‌شده DNAs treatment (Thermo scientific، آلمان) انجام گرفت. سنتز cDNA با کیت Transcriptor first strand cDNA synthesis kit (roche، آلمان) و طبق دستورالعمل کیت‌های انجام پذیرفت. برنامهٔ Real Time PCR با دستگاه"Rotrogene 6000, Corbet" ساخت آلمان انجام گرفت. این برنامه براساس SYBER– Green (ampliqon،دانمارک) به شکل یک چرخه با ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و در پی آن ۴۰ چرخه با ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه و پرایمر طراحی‌شده توسط شرکت نیکازیست ژن، انجام گرفت. سنجش گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز (ایران، پارس آزمون) و غلظت پلاسمایی انسولین به روش الایزا (آمریکا، Crystal chem) با ضریب تغییر ۰/۰۵ و حساست ا میلی‌گرم بر دسی‌لیتر اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین به روش HOMA-IR طبق فرمول زیر محاسبه شد (۲۰):

HOMA-IR= [انسولین ناشتا (μU/mL) × گلوکز ناشتا (mmol/L)] /۲۲.۵

روش‌های آماری

به‌منظور تعیین نرمال بودن داده‌ها ازآزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) استفاده شد. با توجه به معنادار نبودن آزمون K-S (P>۰/۰۵)، به‌منظور تعیین معنادار بودن اختلاف برای هر یک از متغیرها در سه گروه از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از طریق نرم‌افزار آماری IBM SPSS statistics نسخهٔ ۱۹ در سطح معناداری P< ۰/۰۵ و ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Prism نسخه شش استفاده شد.

یافته‌ها

پژوهش حاضر نشان داد، شاخص مقاومت انسولین در هر دو گروه تمرینی، به شکل چشمگیری نسبت به گروه کنترل کاهش داشت (P=۰/۰۰۰۱, F= ۳۷/۳۶۰) (بهبود مقاومت انسولینی) و این کاهش در گروه HIIT بارزتر بود (P=۰/۰۰۰). همچنین گلوکز پلاسما در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری (P=۰/۰۰۰۱, F= ۱۵۵/۳۵۳) یافت هرچند این کاهش به‌صورت معناداری در گروه HIIT نسبت به گروه E بیشتر بود (P=۰/۰۱۵). (جدول ۲).

جدول ۲. گلوکز پلاسما و شاخص HOMA-IR در گروه‌های پژوهش

متغیر	C	E	HIIT
گلوکز (میلی‌گرم/دسی لیتر)	۳۰۵/۵۰ ±۱۰/۳۰	۱۹۹/۱۶ ±۱۴/۲۴*	۱۴۵/۷۱ ±۱۶/۳۵*¥
HOMA-IR	۶/۴۳۵ ±۰/۱۹	۲/۷۸۲ ±۰/۲۶*¥	۱/۵۳۰± ۰/۱۵*¥

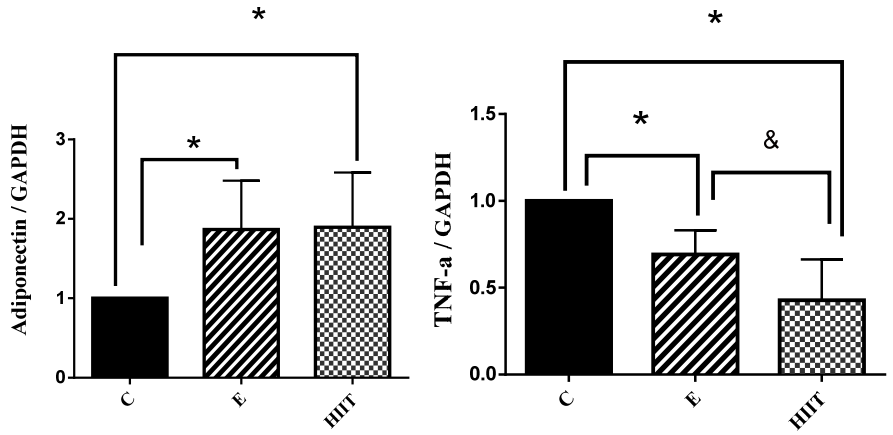
اعداد به نمودار میانگین±خطا استاندارد بیان شدند. * نشانهٔ معناداری نسبت به C، ¥ نشانهٔ معناداری نسبت به E

هر دو مدل تمرینی تناوبی شدید و استقامتی تداومی موجب کاهش معنادار بیان ژن آدیپونکتین نسبت به گروه کنترل شد (P=۰/۰۱۶, F= ۵/۴۶۵)، اما بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری در میزان بیان این ژن مشاهده نشد (P=۰/۹۲۳). همچنین میزان بیان TNF-α در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافت (P=۰/۰۰۰۱, F= ۱۹/۸۳۳). این کاهش در گروه HIIT نسبت به گروه E چشمگیرتر بود (P=۰/۰۱۱)(جدول ۳) (نمودار ۱).

جدول ۳. مقادیر بیان ژن آدیپونکتین و TNF-α در گروه‌های پژوهش

متغیر	HIIT	E	C
آدیپونکتین	۱ /۸۹۴±۰/۲۸۱*	۱ /۸۶۷±۰/۲۵۱*	۱
TNF- α	۰ /۶۹۲±۰/۵۶۸*	۰ /۴۲۸±۰/۹۵۷*&	۱

تغییرات جدول ۳ به شکل چند برابری نسبت به گروه کنترل (Fold change) است؛ اعداد به شکل میانگین± خطای معیار بیان شده‌اند، * نشانهٔ معناداری نسبت به گروه کنترل، & نشانهٔ معناداری نسبت به گروه E



نمودار ۱. نمودار سمت راست سطوح بیان ژن آدیپونکتین، نمودار سمت چپ سطوح بیان ژن TNF- α در سه گروه پژوهش (برابر تغییر نسبت به گروه کنترل)، * معناداری نسبت به گروه کنترل، & معناداری گروه‌های تمرین نسبت به یکدیگر

نتایج همبستگی پیرسون نشان داد بین بیان ژن TNF-α و شاخص HOMA پس از هشت هفته تمرین HIIT (P=۰/۰۰۰۱, r = ۰/۹۰۵) و E همبستگی مثبت معناداری مشاهده می‌شود (r = ۰/۹۲۳ ، P=۰/۰۰۰۱) ، اما بین بیان ژن آدیپونکتین و شاخص HOMA پس از هشت هفته تمرین HIIT (r = -۰/۷۱۶ ، P= -۰/۰۰۹) و (P=۰/۰۰۲, r = ۰/۹۲۳E) همبستگی منفی معناداری مشاهده می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد هر دو مدل تمرینی موجب کاهش میزان بیان TNF-α نسبت به گروه کنترل شده است، که این کاهش در گروه HIIT بارزتر بود، به‌طوری‌که در گروه HIIT به میزان ۵۸ درصد و در گروه استقامتی به میزان ۳۱ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. همچنین میزان بیان آدیپونکتین در گروه تناوبی با شدت بالا و استقامتی، به‌ترتیب ۵۱ و ۵۳ درصد نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود، اما بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری در میزان بیان این ژن مشاهده نشد.

اندازه‌گیری میزان شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و سطوح پلاسمایی گلوکز نیز نشان داد، اگرچه هر دو مدل تمرینی سبب بهبود مقاومت به انسولین و کاهش سطوح گلوکز خون شده، اما

در این روند اجرای HIIT مؤثرتر بوده است.

نشان داده شده است که فعالیت‌های ورزشی حاد و کوتاه‌مدت ممکن است با افزایش سطوح آدیپوسایتوکین‌های التهابی همراه باشد، ولی انجام انواع مختلف تمرینات ورزشی منظم موجب کاهش سطوح در گردش مارکرهای التهابی حتی در افراد لاغر می‌شوند (۲۰). کنترل رهایش و فعالیت حداقل دو سایتوکین TNF-α و IL-6 می‌تواند به اثر حفاظتی طبیعی فعالیت ورزشی نسبت داده شود. فعالیت ورزشی موجب محافظت در مقابل مقاومت انسولینی ایجادشده به‌واسطهٔ TNF-α می‌شود (۲۱). همچنین به کاهش سطوح TNF-α و IL-6 و افزایش سطوح مواد ضدالتهابی مانند IL-4 و IL10 منجر می‌شود (۳۵). کاهش TNF-α به‌واسطهٔ انجام فعالیت ورزشی ممکن است از طریق مسیرهای وابسته و غیروابسته به IL-6 نیز اعمال شود (۲۳). علاوه‌بر این، فعالیت ورزشی موجب افزایش سطوح اپی‌نفرین و در نهایت به‌واسطهٔ آن موجب منع و کاهش پاسخ TNF-α می‌شود (۲۴). کاهش وزن ایجادشده در نتیجهٔ انجام فعالیت‌های ورزشی به کاهش حجم و تعداد آدیپوسیت‌ها و همچنین کاهش تعداد سلول-های ماکروفاژ و اندوتلیال منجر می‌شود. افزایش تولید میانجی‌های ضدالتهابی توسط آدیپوسیت‌ها و تولید فیبرینوژن کبدی و دیگر میانجی‌های پیش‌التهابی از دیگر نتایج کاهش وزن ناشی از انجام تمرینات ورزشی‌اند. اثر تمرینات ورزشی بر کاهش بیان TNF-α در بافت چربی در نمونه‌های حیوانی و انسانی نشان داده شده است (۲۶، ۲۵). پروایز[1] و همکاران در سال ۲۰۱۲ با بررسی تغییرات سایتوکین‌های التهابی در پاسخ به تمرینات شدید در موش‌های ماده مشاهده کردند که میزان TNF-α در پی تمرین شدید بر روی نوار گردان کاهش می‌یابد (۲۷). در مقابل، مارتین کوردرو و همکاران در سال ۲۰۱۱ با استفاده از دو نوع برنامهٔ تمرینی در موش‌های نژاد زوکر مبتلا به بیماری‌های متابولیکی دریافتند که این دو نوع برنامهٔ تمرینی سبب افزایش مقادیر TNF-α می‌شود (۲۸). نتایج تحقیقات گذشته و مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که عواملی مانند ویژگی‌های مربوط به برنامهٔ تمرینی از جمله شدت و مدت زمان فعالیت، نوع برنامهٔ تمرینی و طول دورهٔ زمانی انجام برنامهٔ تمرینی می‌توانند در تغییرات TNF-α مؤثر باشند؛ به‌خصوص برای افراد مبتلا به بیماری متابولیکی خاص (۲۹). با توجه به نتایج بیشتر مطالعات انجام‌گرفته به‌نظر می‌رسد که تمرینات هوازی ممکن است عامل اصلی و بالقوه در تغییرات مربوط به TNF-α باشد (۲۹). از طرف دیگر، پاسخ‌های متابولیکی طی تمرینات تناوبی شدیدتر از پاسخ‌های تمرین‌های تداومی و متوالی و با شدت متوسط است (۳۰). به‌نظر می‌رسد که سازوکار

1. Pervaiz

تغییرات TNF-α پس از تمرین‌های تناوبی قوی‌تر از تغییرات آن پس از تمرین‌های هوازی با شدت متوسط باشد (۳۱). بنابراین به احتمال زیاد تمرین‌های تناوبی مانند تمرین‌های تداومی طولانی‌مدت با تغییر در میزان دسترسی به مواد غذایی طی ورزش و ایجاد کسر انرژی، مسیرهای متابولیکی مؤثر در تنظیم بیان TNF-α را فعال می‌کنند و از این طریق در تعدیل و تنظیم این سایتوکین مؤثر واقع می-شوند (۳۱).

التهاب سیستمیک از مشخصه‌های بیماری‌های متابولیکی است که با ایجاد مقاومت به انسولین و اختلال در هموستاز گلوکز به توسعهٔ دیابت نوع دو منجر می‌شود (۳۲). آدیپونکتین آدیپوسایتوکاینی ضدالتهابی است که با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب از طریق AMPK و PPRA به افزایش حساسیت انسولینی کمک می‌کند و در شرایط مقاومت به انسولین و دیابت نوع دوم به‌شدت کاهش می‌یابد (۳۳). برخی پژهشگران افزایش (۳۴)، و عده‌ای عدم تغییر (۳۶، ۳۵) و کاهش (۵۲) در مقادیر آدیپونکتین در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی را گزارش کرده‌اند. تفاوت در نتایج مطالعات مختلف احتمالاً به‌دلیل تفاوت در شدت، مدت، نوع فعالیت ورزشی، وجود یا نبود بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی، وزن، سن، جنس و همچنین نوع آزمودنی‌های مورد مطالعه (انسان و حیوان) است.

پژوهش‌ها نشان داده‌اند، تمرینات ورزشی با تأثیرات ضدالتهابی (مهار مسیرهای پیام‌رسانی پیش‌التهابی و القای مسیرهای ضد التهابی)، نقشی اساسی در بهبود التهاب و مقاومت به انسولین در مبتلایان به دیابت نوع دوم دارد (۳۹، ۳۸). هرچند اثرات ضدالتهابی تمرینات ورزشی در افراد سالم و مبتلایان به دیابت نوع دوم به‌طور چشمگیری به شدت فعالیت ورزشی بستگی دارد، براساس نتایج پژوهش حاضر تمرینات تناوبی پرشدت در بهبود بیشتر مقاومت انسولینی نسبت به گروه استقامتی تداومی بسیار مؤثرتر بوده است، به‌گونه‌ای که در پایان هفتهٔ هشتم میزان HOMA-IR در گروه تناوبی پرشدت ۱/۵۳۰، در گروه تداومی استقامتی ۲/۷۸۲ و در گروه کنترل ۶/۴۳۵ بوده است. همچنین نتایج آزمون همبستگی نشان می‌دهد که بین کاهش مقاومت به انسولین و کاهش عوامل التهابی (TNF-α) و افزایش عوامل ضدالتهابی (آدیپونکتین) ارتباط معناداری وجود دارد. همسو با نتایج پژوهش حاضر، برخی پژوهش‌ها در سال‌های اخیر نشان داده‌اند تمرینات پرشدت در کاهش التهاب و بهبود مقاومت

انسولین نسبت به تمرینات کم‌شدت مؤثرتر عمل می‌کند (۴۱، ۴۰، ۳۸). همچنین تراپ[1] و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند اجرای HIIT نسبت به تمرینات تداومی هوازی به کاهش بیشتر سطوح انسولین ناشتا در افراد چاق منجر می‌شود (۴۲). در پژوهش دیگر، بابراج[2] و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند، اجرای HIIT نسبت به تمرینات هوازی در بهبود عملکرد انسولین در افراد سالم مؤثرتر است (۴۳). همچنین در پژوهش حاضر، به‌نظر می‌رسد که به‌دنبال بهبود مقاومت انسولینی ناشی از التهاب در هر دو گروه تمرینی، میزان سطوح گلوکز پلاسما به‌طور شایان توجهی کاهش یافته است که این کاهش در گروه HIIT احتمالاً به‌دلیل بهبود بیشتر حساسیت انسولینی بیشتر بوده است. این نتایج همسو با سایر پژوهش نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با شدت بالا ممکن است در کنترل گلوکز خون در افراد دیابتی بهتر و مؤثرتر عمل کند (۱۸، ۱۴، ۷).

مطالعات از سایتوکین TNF-α به‌عنوان رابط بین مقاومت به انسولین و چاقی یاد کرده‌اند (۴۵، ۴۴). این محققان سازوکار احتمالی TNF-α در مختل کردن عمل انسولین در بافت‌های حساس به این هورمون را به شکل بیان می‌کنند که ۱. TNF-α از طریق گیرندهٔ P75 سبب کاهش فسفوریلاسیون تیروزینی گیرندهٔ انسولین شده و بدین‌ترتیب فرایند انتقال سیگنال انسولین مختل می‌شود. ۲. فعالیت لیپولیتیک TNF-α این احتمال را مطرح ساخته است که شاید اختلال در عمل انسولین توسط TNF-α به‌واسطهٔ اسیدهای چرب آزاد (FFA) باشد. مدت‌هاست که از نقش این اسیدها در بروز مقاومت به انسولین ناشی از چاقی گزارش‌هایی منتشر شده است. ۳. به‌علت نقش TNF-α در تنظیم ترشح لپتین (پپتید دیگر مترشحه از بافت چربی) این احتمال وجود دارد که TNF-α اختلال در عمل انسولین را با واسطهٔ لپتین صورت دهد (۴۵، ۴۴). در مورد تنظیم بیان TNF-α در بافت چربی شواهدی در دست است که نشان می‌دهد cAMP و گیرنده‌های که از این پیام‌بر ثانویه استفاده می‌کنند، احتمالاً سنتز TNF-α را در بافت‌هایی مانند بافت چربی سرکوب می‌کنند (۴۵).

از طرفی یکی از سازوکارهای اصلی درگیر در خصوص اثر آدیپونکتین در کاهش مقادیر گلوکز و افزایش حساسیت به انسولین آن است که آدیپونکتین با تنظیم منفی آنزیم‌های کلیدی فرایند گلوکونئوژنز مانند فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶-فسفاتاز، از تولید گلوکز کبدی جلوگیری کرده و به این ترتیب تأثیرات انسولین را تقویت می‌کند (۴۶). آدیپونکتین با فعال‌سازی AMP

1. Trapp
2. Babraj

کیناز در عضله موجب تحریک مصرف گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود و عمل انسولین را بهبود می‌بخشد و ورزش نیز با فعال‌سازی AMP کیناز در عضله موجب بهبود مصرف گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود (۴۷). انجام فعالیت‌های ورزشی در افزایش مقدار آدیپونکتین سرم و افزایش حساسیت سلول‌ها به انسوین نقش بسزایی دارد. از آنجا که تأثیر آدیپونکتین بر سلول‌ها موجب افزایش مصرف اسیدهای چرب و تسهیل ورود قند به داخل سلول می‌شود، ازاین‌رو، این اثر موجب افزایش حساسیت سلول‌ها نسبت به انسولین می‌شود (۴۸). از طرفی انسولین موجب مهار بیان ژن آدیپونکتین در سلول‌های چربی می‌شود (۴۹) و چندین مطالعه نشان دادند بهبود حساسیت به انسولین ناشی از تمرینات ورزشی با افزایش سطح آدیپونکتین پلاسما در ارتباط است (۵۰، ۲۰). همان‌طورکه نتایج تحقیق حاضر نشان داد، کاهش سطح گلوکز و انسولین پس از تمرینات تناوبی شدید ایجاد شده است. بنابراین می‌توان گفت بهبود مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به انسولین ممکن است یکی از سازوکارهای مؤثر در افزایش غلظت آدیپونکتین باشد. در نهایت محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری سطوح شاخص‌های اندازه‌گیری‌شده در خود بافت و همچنین عدم اندازه‌گیری آدیپوکاین‌های دیگر مرتبط با مقاومت به انسولین اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد اجرای HIIT به‌سبب شدت بالاتر، با وجود اختصاص زمان کمتر نسبت به تمرینات تداومی‌استقامتی، با تنظیم مثبت سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند آدیپونکتین و کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α احتمالاً در بهبود مقاومت به انسولین و هموستاز گلوکز مؤثرتر باشد.

منابع و مآخذ

1. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444(7121):840-6.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019.
3. Abdullah A, Stoelwinder J, Shortreed S, Wolfe R, Stevenson C, Walls H, et al. The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. Public health nutrition. 2011;14(1):119-26.
4. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nature Reviews Immunology. 2011;11(2):98-107.

5. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2013;36(1):166-75.
6. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;302(2):179-88.
7. Ghareghani P, Shanaki M, Ahmadi S, Khoshdel AR, Rezvan N, Meshkani R, et al. Aerobic endurance training improves nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) features via miR-33 dependent autophagy induction in high fat diet fed mice. Obesity Research & Clinical Practice. 2017.
8. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab. 2000;11(6):212-7.
9. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA. 2001;286(10):1218-27.
10. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. J Appl Physiol (1985). 2002;93(2):788-96.
11. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. J Appl Physiol (1985). 2004;96(1):101-6.
12. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care. 2010;33(12):e147-67.
13. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol. 2012;590(5):1077-84.
14. Khoramshahi S, Kordi MR, Delfan M, Gaeini AA, Safa M. Effect of Five Weeks of High-Intensity Interval Training on the Expression of miR-23a and Atrogin-1 in Gastrocnemius Muscles of Diabetic Male Rats. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2017;18(5):361-7.
15. Fukushima M, Hattori Y, Tsukada H, Koga K, Kajiwara E, Kawano K, et al. Adiponectin gene therapy of streptozotocin□induced diabetic mice using hydrodynamic injection. The journal of gene medicine. 2007;9(11):976-85.
16. Safarzade A, Esmailpour K, Talebi-Garakani E, Fathi R. HE EFFECT OF LOW INTENSITY RESISTANCE TRAINING ON SERUM OMENTIN-1 AND ADIPONECTIN CONCENTRATIONS IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2014;13(3):235-42.
17. Alizadeh M, Asad MR, Faramarzi M, Afroundeh R. Effect of Eight-Week High Intensity Interval Training on Omentin-1 Gene Expression and Insulin-Resistance in Diabetic Male Rats. Annals of Applied Sport Science. 2017;5(2):29-36.

18. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z, Tarnopolsky MA, Riddell MC, Gibala MJ. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(6):575-7.
19. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. Journal of Strength and Conditioning Research. 2007;21(3):751.
20. Ahmadizad S, Haghighi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. European Journal of Endocrinology. 2007;157(5):625-31.
21. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation. 2000;102(1):42-7.
22. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. Sports Medicine. 2006;36(5):443-58.
23. Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. Exercise normalises overexpression of TNF-α in knockout mice. Biochemical and biophysical research communications. 2004;321(1):179-82.
24. van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. Journal of Clinical Investigation. 1996;97(3):713.
25. Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, Woods JA. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2009;296(5):E1164-E71.
26. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara J-e, Shirato K, Imaizumi K, et al. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. Biochemical and biophysical research communications. 2009;379(2):605-9.
27. Pervaiz N, Hoffman-Goetz L. Immune cell inflammatory cytokine responses differ between central and systemic compartments in response to acute exercise in mice. Exerc Immunol Rev. 2012;18:142-57.
28. Martín-Cordero L, García JJ, Hinchado MD, Bote E, Manso R, Ortega E. Habitual physical exercise improves macrophage IL-6 and TNF-α deregulated release in the obese zucker rat model of the metabolic syndrome. Neuroimmunomodulation. 2011;18(2):123-30.
29. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. Journal of sports sciences. 2006;24(8):911-4.
30. Åstrand P-O. Textbook of work physiology: physiological bases of exercise: Human Kinetics; 2003.

31. Hotamisligil G. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 1998;107(2):119-25.
32. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2014;105(2):141-50.
33. Zeng Q, Isobe K, Fu L, Ohkoshi N, Ohmori H, Takekoshi K, et al. Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. Life Sci. 2007;80(5):454-9.
34. Zeng Q, Isobe K, Fu L, Ohkoshi N, Ohmori H, Takekoshi K, et al. Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. life Sciences. 2007;80(5):454-9.
35. Trapp E, Chisholm D, Freund J, Boutcher S. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. International journal of obesity. 2008;32(4):684-91.
36. Richards JC, Johnson TK, Kuzma JN, Lonac MC, Schweder MM, Voyles WF, et al. Short□term sprint interval training increases insulin sensitivity in healthy adults but does not affect the thermogenic response to β□adrenergic stimulation. The Journal of physiology. 2010;588(15):2961-72.
37. Numao S, Katayama Y, Hayashi Y, Matsuo T, Tanaka K. Influence of acute aerobic exercise on adiponectin oligomer concentrations in middle-aged abdominally obese men. Metabolism. 2011;60(2):186-94.
38. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20(8):608-17.
39. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. Acta Diabetol. 2011;48(3):183-9.
40. Tenorio TRS, Balagopal PB, Andersen LB, Ritti-Dias RM, Hill JO, Lofrano-Prado MC, et al. Effect of Low vs. High Intensity Exercise Training on Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Adolescents With Obesity: A 6-Month Randomized Exercise Intervention Study. Pediatr Exerc Sci. 2017:1-26.
41. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans–effect of intensity of exercise. European journal of applied physiology. 2000;83(6):512-5.
42. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. Int J Obes (Lond). 2008;32(4):684-91.
43. Babraj JA, Vollaard NB, Keast C, Guppy FM, Cottrell G, Timmons JA. Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. BMC Endocr Disord. 2009;9:3.
44. Buchan DS, Ollis S, Young JD, Thomas NE, Cooper SM, Tong TK, et al. The effects of time and intensity of exercise on novel and established markers of CVD in adolescent

youth. American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council. 2011;23(4):517-26.

45. Hotamisligil G. The role of TNFα and TNF receptors in obesity and insulin resistance. Journal of internal medicine. 1999;245(6):621-5.
61. Yokoyama T, Sekiguchi K, Tanaka T, Tomaru K, Arai M, Suzuki T, et al. Angiotensin II and mechanical stretch induce production of tumor necrosis factor in cardiac fibroblasts. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1999;276(6):H1968-H76.
46. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, McTiernan A, Wang Q, Ballard-Barbash R, et al. Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. Endocrine-related cancer. 2011;18(3):357-69.
47. Zhaosheng T, Li Y, Chengying G, Yun L, Lian Z. Effect of exercise on the expression of adiponectin mRNA and GLUT4 mRNA in type 2 diabetic rats. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. 2005;25(2):191-3.
48. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(5):1930-5.
49. Kabara E, Sordillo LM, Holcombe S, Contreras GA. Adiponectin links adipose tissue function and monocyte inflammatory responses during bovine metabolic stress. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases. 2014;37(1):49-58.
50. Takami K, Takeda N, Nakashima K, Takami R, Hayashi M, Ozeki S, et al. Effects of dietary treatment alone or diet with voglibose or glyburide on abdominal adipose tissue and metabolic abnormalities in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(4):658-62.