Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 69, Volume 18, Issue 1

Check for updates

Original Article

Effect of High Intensity Interval Training on Visceral Adipose Tissue Levels of Isthmin-1 and Insulin Resistance in Obese Diabetic Rat

Zahra Rahmani[1], Najmeh Rezaeian[2*], Sadegh Cheragh Birjandi[2], Ali Ya'ghoubi[2], Vahid Rezaei[3]

1. PhD Candidate in Exercise Physiology, Department of Physical Education, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnord, Iran
2. PhD in Exercise Physiology, Assistant Professor, Department of Physical Education, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnord, Iran
3. PhD in Sport Injuries and Corrective Exercises, Assistant Professor, Department of Physical Education, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnord, Iran

***Corresponding author:** Najmeh Rezaeian, PhD in Exercise Physiology, Assistant Professor, Department of Physical Education, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnord, Iran. Email: rezaeian@bojnourdiau.ac.ir

DOI: 10.22034/nkums.18.1.69

How to Cite this Article:
Rahmani Z, Rezaeian N, Cheragh Birjandi S, Ya'ghoubi A, Rezaei V. Effect of High Intensity Interval Training on Visceral Adipose Tissue Levels of Isthmin-1 and Insulin Resistance in Obese Diabetic Rat. J North Khorasan Univ Med Sci. 2026;18(1): 69-77. DOI: 10.22034/nkums.18.1.69

Received: 05 September 2025
Accepted: 12 October 2025

Keywords:
Isthmin-1
High Intensity Interval Training
Type II Diabetes

Abstract

Introduction: Isthmin-1 is a novel adipokine with anti-inflammatory functions that plays a role in regulating glucose metabolism and the incidence of type 2 diabetes. This study aimed to investigate the effect of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) on adipose tissue levels of Isthmin-1 and the insulin resistance index (HOMA-IR) in obese diabetic rats.

Methods: 20 male Wistar rats (10-12 weeks old, 276.4±11.20 g) were randomly divided into two groups of experimental and control (n=10 per group), following the induction of obesity and diabetes via a high-fat diet and injection of Streptozotocin. Rats in the experimental group participated in eight weeks of HIIT, running on a treadmill at intensity of 85%-90% of maximum velocity, 6-12 sets with 1-minute rest intervals, five days per week. All rats were dissected after the last training session, and the relevant indicators were evaluated. Data analysis was performed using independent and paired t-tests, as well as Pearson's correlation test, with the significance level set at $P < 0.05$.

Results: Eight weeks of HIIT resulted in significant decreases in insulin levels (P=0.007), HOMA-IR (P=0.032), and body weight (P=0.029), alongside a significant increase in adipose tissue levels of Isthmin-1 (P=0.006) in the experimental group, compared to the control group. Moreover, fasting blood sugar (P=0.024) and body weight (P=0.005) showed significant decreases in the experimental group in the post-test, compared to the pre-test. Furthermore, a significant correlation was observed between the changes in Isthmin-1 levels after eight weeks of HIIT and the changes in insulin levels (P=0.014).

Conclusions: It appears that eight weeks of HIIT modulates insulin resistance by increasing Isthmin-1 levels in obese diabetic rats, in addition to improving body composition.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

Copyright *© 2026 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۸، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات تناوبی شدید در سطوح ایستمین-۱ بافت چربی احشایی و مقاومت به انسولین در موش‌های چاق دیابتی

زهرا رحمانی[۱]، نجمه رضائیان[۲*]، صادق چراغ بیرجندی[۲]، علی یعقوبی[۲]، وحید رضائی[۳]

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
[۲] دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
[۳] دکتری تخصصی آسیب‌شناسی و حرکات اصلاحی، استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

[*] **نویسنده مسئول:** نجمه رضائیان، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. ایمیل: rezaeian@bojnourdiau.ac.ir

DOI: 10.22034/nkums.18.1.69

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۲۰

واژگان کلیدی:
ایستمین-۱
تمرینات تناوبی شدید
دیابت نوع دو

چکیده

مقدمه: ایستمین-۱ نوعی آدیپوکاین نوظهور با عملکرد ضدالتهابی است که در تنظیم متابولیسم گلوکز و بروز دیابت نوع دو نقش دارد. هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید (HIIT) در سطوح ایستمین-۱ بافت چربی و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در موش‌های چاق دیابتی بود.

روش کار: بیست سر رتِ نرِ نژادِ ویستار (۱۰ تا ۱۲ هفته، ۱۱/۲۰±۲۷۶/۴۰ گرم) با رژیم غذایی پرچرب و تزریق داروی استرپتوزوتوسین چاق و دیابتی شدند. سپس، به‌شیوهٔ تصادفی در دو گروه تجربی و کنترل (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شدند. رت‌ها در گروه تجربی در هشت هفته HIIT دویدن روی نوار گردان در شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد سرعت بیشینه، ۶ تا ۱۲ نوبت با یک دقیقه تناوب استراحت و پنج روز در هفته شرکت کردند. همهٔ رت‌ها پس از آخرین جلسهٔ تمرینی تشریح شدند و شاخص‌های مورد بررسی ارزیابی شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل و زوجی و آزمون هم‌بستگی پیرسون در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها: اجرای هشت هفته HIIT ضمن افزایش معنی‌دار سطوح ایستمین-۱ بافت چربی (P=۰/۰۰۶) با کاهش معنی‌دار سطوح انسولین (P=۰/۰۰۷)، HOMA-IR (P=۰/۰۳۲) و وزن (P=۰/۰۲۹) در گروه تجربی در مقایسه با کنترل همراه بود. علاوه‌بر این، سطوح گلوکز ناشتای خون (P=۰/۰۲۴) و وزن (P=۰/۰۰۵) در گروه تجربی در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون با کاهشی معنی‌دار همراه بود. همچنین، بین تغییرات سطوح ایستمین-۱ پس از هشت هفته HIIT با تغییرات انسولین، ارتباطی معنی‌دار وجود داشت (P=۰/۰۱۴).

نتیجه‌گیری: چنین به نظر می‌رسد هشت هفته HIIT ضمن بهبود ترکیب بدن، احتمالاً به‌واسطهٔ افزایش ایستمین-۱ سبب تعدیل مقاومت به انسولین در موش‌های چاق دیابتی شده است.

مقدمه

دیابت یکی از بیماری‌های متابولیکی رایج و سومین بیماری مزمن جهان است [۱]. بنابر نظرسنجی فدراسیون بین‌المللی دیابت (International Diabetes Federation) در سال ۲۰۲۲، تعداد افراد بالغِ مبتلا به دیابت در محدودهٔ سنی ۲۰ تا ۷۹ سال در دنیا، به ۴۶۳ میلیون نفر رسیده است و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۴۵ به ۶۹۳ میلیون برسد [۱]. دیابت نوع دو اختلالی متابولیکی است که با افزایش مقاومت به انسولین و افزایش سطوح گلوکز خون همراه است و به‌دلیل نقص در برداشت و مصرف گلوکز توسط عضلهٔ اسکلتی، کبد و بافت چربی رخ می‌دهد [۱].

افزایش تودهٔ بافت چربی شکمی در شرایط چاقی به‌دلیل ترشح غیرطبیعی آدیپوکاین‌ها (Adipokine)، یکی از عوامل خطر دیابت نوع دو به حساب می‌آید [۱]. واژهٔ آدیپوکاین به مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها (Cytokine) و هورمون‌ها اطلاق می‌شود که از بافت چربی ترشح می‌شوند [۲] و عمدتاً به‌صورت موضعی و به‌شیوهٔ پاراکرین و اتوکرین در بافت چربی اثر می‌گذارند و یا به‌شیوهٔ اندوکرین بر ارگان‌های هدف دورتر (مانند قلب، ریه، استخوان، پانکراس، مغز و کبد) عمل می‌کنند و ضمن تنظیم رشد، تمایز، متابولیسم و ترمیم بافتی [۳]، در بسیاری از فرایندهای پاتوفیزیولوژیکی، از قبیل پاسخ ایمنی، متابولیسم چربی و گلوکز، التهاب و فشار اکسایشی (Oxidative Stress) مشارکت دارند [۳]. تاکنون، حدود شش‌صد آدیپوکاین شناسایی شده است [۲] که از این میان، برخی مانند لپتین پیش‌برندهٔ التهاب هستند و گروهی نیز همچون ایستمین-۱ [Isthmin-1 (ISM1)] آثار ضدالتهابی دارند [۴].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

اولین بار در سال ۲۰۰۲، Pera و همکاران ایستمین-۱ را به‌عنوان شاخص مغزی کشف کردند [۵]. بااین‌همه، مطالعات بعدی نشان داد ایستمین-۱ نه‌تنها در بسیاری از بخش‌های طناب جنینی بیان می‌شود و فرایند رشد و تمایز سلولی را تنظیم می‌کند، بلکه در بزرگ‌سالی نیز در بافت‌ها و ارگان‌های مختلف بیان می‌شود و عملکرد ویژهٔ بافت ـ ارگان دارد [۵، ۶]، ازجمله ایستمین-۱ آنژیوژنز را مهار و آپوپتوز را تحریک می‌کند، نفوذپذیری اندوتلیال را افزایش می‌دهد، خون‌سازی (Hematopoiesis) را زیاد می‌کند و اثر ضدسرطان دارد [۲]. علاوه‌بر این، Jiang و همکاران در سال ۲۰۲۱ ایستمین-۱ را به‌عنوان نوعی آدیپوکاین ضدالتهابی نیز معرفی کردند [۷] که حساسیت به انسولین، تحمل گلوکز و التهاب را تنظیم می‌کند [۲]. ایستمین-۱، همچون انسولین، برداشت گلوکز و سنتز پروتئین کبدی را افزایش می‌دهد، اما برخلاف انسولین، لیپوژنز کبدی را کم می‌کند [۲]. بنابراین، ایستمین-۱ با دیابت نوع دو هم‌بستگی دارد و به‌عنوان عامل محافظتی در دیابت عمل می‌کند [۸]. ضمن اینکه، سطوح سرمی ایستمین-۱ در زنان لاغر در مقایسه با زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو بیشتر است و با سطوح کلسترول تام، لیپوپروتئین پرچگال (High-Density Lipoprotein: HDL) و شاخص تودهٔ بدنی (Body Mass Index: BMI) نیز هم‌بستگی دارد [۹، ۱۰]. بنابراین، شاید بتوان با روش‌های اصلاح سبک زندگی، از قبیل رژیم غذایی و ورزش و در نتیجه، بهبود ترکیب بدن، ضمن افزایش سطوح ایستمین-۱، به بهبود متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین کمک کرد. اگرچه، مطالعات متعدد بر اثربخشی تمرینات ورزشی بر بهبود حساسیت به انسولین اذعان دارند [۱۱]، با توجه به بررسی‌های انجام‌شده، تاکنون در هیچ‌یک از مطالعات انجام‌شده اثر تمرینات ورزشی در تغییرات ایستمین-۱ بررسی نشده است.

تمرینات تداومی با شدت متوسط (Moderate Intensity Continuous Training: MICT)، در قالب تمرینات هوازی با مصرف حداقل هزار کیلوکالری در هفته یا حداقل دو ساعت پیاده‌روی در هفته، همچنان شکل تمرینی مرسوم است که به‌منظور بهبود حساسیت به انسولین توصیه می‌شود [۱۲]. بااین‌همه، نبود وقت (Lack of Time)، مهم‌ترین عامل مشارکت‌نکردن در فعالیت بدنی عنوان شده است [۱۳]، به‌طوری‌که، میزان فعالیت بدنی در ۳۰ درصد از ساکنان اروپا [۱۴] و ۲۱/۶ درصد از آمریکایی‌ها کمتر از مقادیر حداقل بوده [۱۵] و شیوع کم‌تحرکی نیز همچنان روندی صعودی دارد. در همین زمینه، تمرینات تناوبی شدید (High-Intensity Interval Training: HIIT) به‌عنوان نوعی تمرین «زمان کارآمد» در مقایسه با تمرینات MICT پیشنهاد شده است. HIIT به تمرینات تناوبی گفته می‌شود که از تناوب‌های فعالیت‌های ورزشی پرشدتِ کوتاه یا طولانی‌مدت تشکیل شده که با تناوب‌های بازیافتِ فعالیت ورزشی کم‌شدت از هم جدا شده‌اند [۱۶]. مطالعات تطبیق انرژی نشان دادند در مقایسه با MICT، HIIT آثار مشابه و در برخی موارد حتی مطلوب‌تر در بهبود آمادگی قلبی ـ عروقی و سلامت متابولیکی دارد [۱۲]. بنابراین، ازآنجاکه HIIT با تأثیر در موازنهٔ آدیپوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی در بهبود التهاب ناشی از چاقی و دیابت نقش دارد [۱۷] و با توجه به اثر ضدالتهابی و ضد دیابتی ایستمین-۱ [۷]، مطالعهٔ حاضر با هدف بررسی اثر تمرینات تناوبی شدید بر سطوح ایستمین-۱ و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی چاقِ نر انجام شد.

روش کار

مطالعهٔ حاضر از نوع تجربی ـ کاربردی بود که با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید در سطوح ایستمین-۱ بافت چربی، سطوح سرمی انسولین، گلوکز ناشتای خون، شاخص مقاومت به انسولین و وزن بدن در موش‌های هم‌خون نر نژاد ویستار چاق و دیابتی‌شده در دو گروه (گروه تجربی و گروه کنترل) انجام شد. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار جی‌پاور نسخهٔ ۳.۱.۹.۲ تعیین شد. نمونهٔ آماری این مطالعه شامل بیست سر رت نر نژاد ویستار با ویژگی‌های فیزیکی و سنی مشابه (۱۰ تا ۱۲ هفته و با وزن ۱۱/۲۰±۲۷۶/۴۰ گرم) از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه و به آزمایشگاه تخصصی فیزیولوژی ورزشی این واحد دانشگاهی منتقل شدند. رت‌ها براساس خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH-Publication) مورد استفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی، نگهداری و به‌شیوهٔ تصادفی ساده در دو گروه تجربی و کنترل (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شدند.

روش اجرای پژوهش

رت‌ها در اتاقی به ابعاد ۵×۱۰ متر در شرایط کنترل‌شده از لحاظ نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی؛ شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر)، دما (۳±۲۲ سانتی‌گراد) و رطوبت (۳۰ تا ۶۰ درصد) نگهداری شدند. تعداد سه رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درِ توری و به ابعاد ۲۰×۲۷×۴۳ سانتی‌متر به‌گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای مخصوص جوندگان (تهیه‌شده از مؤسسهٔ سرم و واکسن‌سازی رازی) دسترسی داشته باشند. برای اطمینان از شرایط محیطی مناسب و حفظ رطوبت، دما و تهویهٔ مناسب (برای تعدیل سطح آلودگی موجود در محل و کاهش بوی بد محیط ناشی از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات و کاهش احتمال بیماری‌های تنفسی در حیوانات) از دستگاه تهویهٔ هوا و برای پایش تغییرات شبانه‌روزی دما و رطوبت از دماسنج و رطوبت‌سنج (تستو 605i، آلمان) استفاده شد. همچنین، قفس‌های نگهداری حیوانات به‌صورت روزانه با آب و مادهٔ شوینده شست‌وشو داده می‌شد. برای حفظ نظافت قفس‌ها و جمع‌آوری ادرار و مدفوع حیوانات از پوشال (تراشهٔ چوب) استریل استفاده شد. در سراسر دورهٔ تحقیق، جابه‌جایی رت‌ها را یک نفر انجام داد.

به‌منظور القای دیابت، رت‌ها ابتدا به‌مدت هشت هفته با رژیم غذایی پرچرب، شامل پلت استاندارد رت به‌علاوهٔ ۱ درصد پودر کلسترول و ۱ درصد روغن ذرت خالص تغذیه شدند. این مرحله به چاقی، مقاومت به انسولین و اختلال در تحمل گلوکز منجر می‌شود. پس از دوره رژیم پرچرب و بعد از شش تا هشت ساعت ناشتایی (معمولاً شبانه)، به‌مدت دو هفته داروی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin، STZ) (سیگما، آلمان) حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (pH=۴/۵) با دوز ۳۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه، در کنار رژیم غذایی به رت‌ها به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، سطح قند ناشتای خون (FBS: Fasting Blood Sugar) با استفاده از گلوکومتر (mini-۰۱، ساخت ژاپن) اندازه‌گیری شد. در نهایت، چاقی حیوانات براساس شاخص لی (Lee Index) به میزان بیشتر از ۳۱۰ و ابتلا به دیابت نوع دو با FBS به میزان ۱۵۰ تا

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تأیید شد [۱۸].

پس از ایجاد مدل حیوانی چاق و دیابتی، رت‌ها به‌صورت تصادفی، به‌طوری که تفاوتی معنی‌دار در میانگین وزن، شاخص لی و قند خون ناشتای آن‌ها دیده نشود، در دو گروه ده تایی، شامل گروه کنترل ـ دیابتی و تمرین تناوبی شدید ـ دیابتی تقسیم و آزمایش شدند. پس از تزریق STZ، موش‌ها تا پایان دورهٔ تحقیق، همچنان با رژیم پرچرب تغذیه شدند تا حالت مقاومت به انسولین حفظ شود. علاوه‌بر این، همهٔ رت‌ها در این مدت، با شرایط زندگی در حیوان‌خانه و نحوهٔ دویدن روی نوار گردان آشنا شدند.

پروتکل تمرین

تمرینات تناوبی شدید در ساعت معینی از روز (در پایان سیکل استراحتی و شروع فعالیت حیوانات در محدودهٔ ساعت ۱۶ تا ۱۸ عصر)، پنج روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه شنبه، چهارشنبه و پنج شنبه) و به‌مدت هشت هفته انجام شد. برای تجویز تمرین و تعیین ظرفیت جسمانی و شدت فعالیت ورزشی، آزمون بیشینه روی نوار گردان (نوار گردان پنج‌کاناله شرکت دانش سالار ایرانیان)، بعد از آشناسازی با تجهیزات، انجام شد.

با توجه به دسترسی‌نداشتن به ابزار مستقیم مانند دستگاه تجزیه‌وتحلیل گازهای تنفسی، از روش غیرمستقیم به‌منظور تعیین میانگین سرعت بیشینهٔ موش‌ها استفاده شد [۱۹]. بدین ترتیب که، پس از پنج دقیقه گرم‌کردن در شدت کم (که تقریباً معادل با هشت متر در دقیقه روی نوار گردان مخصوص جوندگان بود)، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی انجام شد. این آزمون با سرعت ۱۰ متر در دقیقه شروع شد و به‌ازای هر سه دقیقه، سه متر بر سرعت آن افزوده شد و تا جایی ادامه پیدا کرد که حیوانات دیگر قادر به دویدن نبودند [۱۹]. سپس، میانگین سرعت بیشینهٔ رت‌ها برای طراحی برنامهٔ تمرین محاسبه شد.

تمرینات تناوبی شدید شامل سه مرحلهٔ گرم‌کردن، بدنهٔ اصلی تمرین و سردکردن بود. تمرینات در مرحلهٔ گرم و سردکردن به‌مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (برابر با شدت ۳۰ تا ۴۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) برای موش‌ها در نظر گرفته شد. بدنهٔ اصلی تمرین با رعایت نسبت ۲:۱ برای وهلهٔ تمرین به استراحت برابر با یک دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد سرعت بیشینه در شش تا دوازده وهله (هر هفته یک نوبت به وهله‌های فعالیتی حیوانات اضافه شد)، به‌علاوهٔ تناوب‌های دو دقیقه‌ای استراحت فعال، شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، میان وهله‌های فعالیتی در نظر گرفته شد. همچنین، برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با گروه‌های تمرینی، گروه کنترل و دیابتی نیز طی هشت هفته به‌منظور سازگاری با محیط، پنج روز در هفته و هر روز به مدت ده تا پانزده دقیقه روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده شدند [۲۰].

به‌منظور تحریک موش‌ها به دویدن روی نوار گردان از شوک الکتریکی یا محرومیت غذایی استفاده نشد و تنها در صورت لزوم، انتهای دم موش‌ها لمس شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، موش‌ها تشریح شدند و شاخص‌های مورد بررسی با استفاده از روش آزمایشگاهی مناسب ارزیابی شدند.

روش‌های آزمایشگاهی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی (پس از شش ساعت ناشتایی)، ابتدا وزن‌کشی رت‌ها انجام شد. سپس، براساس خط‌مشی انجمن دام‌پزشکی آمریکا (American Veterinary Medical Association: AVMA) ویرایش ۲۰۲۰، حیوانات با سه‌برابر دوز بیهوشی کتامین (شرکت آلفاسان هلند) (دوز نهایی ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (شرکت آلفاسان هلند) (دوز نهایی ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دچار مرگ آسان شدند. رت‌ها پس از انجام خون‌گیری تشریح‌شده و بافت چربی احشایی نمونه‌برداری شد. برای سنجش پروتئین ایستمین-۱ در بافت چربی، ابتدا از بافت مدنظر هموژنات تهیه شد. به این صورت، که هر بافت ابتدا در PBS شست‌وشو داده شد تا خون اضافی خارج شود. سپس، بافت‌ها ریزخردشده و با هموژنایزر شیشه‌ای (شرکت Flac، ایتالیا) در ۵ میلی‌لیتر PBS روی یخ همگن شدند. سلول‌ها پس از سه بار انجماد (۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد)/ ذوب (دمای اتاق) لایز شدند. سپس، به‌مدت پنج دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ g سانتریفیوژ (ساخت کشور آلمان، مدل سیگما ۱۰۱، هشت‌کاناله) شدند.

مقدار پروتئین ایستمین-۱ با استفاده از کیت الایزا از Mybiosource آمریکا (کد شناسه MBS9353286) با حساسیت ۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و به‌روش الایزای ساندویچ و با دستگاه خوانشگر الایزا در طول موج ۴۵۰ نانومتر سنجیده شد. به‌منظور اندازه‌گیری غلظت FBS در شروع آزمایش برای تأیید دیابت و گروه‌بندی، یک قطرهٔ خون از دم رت گرفته شد و اندازه‌گیری با گلوکومتر (mini-۰۱، ساخت ژاپن) انجام شد. در پایان مطالعه، FBS به‌روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فناوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون تهران با حساسیت ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات ۴/۵ درصد اندازه‌گیری شد. برای سنجش سطوح انسولین سرم، از کیت سنجش انسولین رت شرکت Thermo Fisher آمریکا با روش الایزای ساندویچ و برطبق دستورالعمل کیت با استفاده از سرم حیوان استفاده شد (Lot Number: 0743072822). شاخص مقاومت به انسولین (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance: HOMA) از حاصل‌ضرب مقدار گلوکز (میلی‌مول در لیتر) در انسولین ناشتا (میلی واحد بین‌المللی در لیتر) تقسیم بر ۲۲/۵ محاسبه شد [۲۱].

تحلیل آماری

طبیعی‌بودن توزیع آماری داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک بررسی شد. تفاوت بین‌گروهی برای شاخص‌های مورد بررسی با استفاده از آزمون تی مستقل ارزیابی شد. برای تعیین تغییرات درون‌گروهی در گروه‌های تحقیق، از آزمون آماری تی هم‌بسته استفاده شد. به‌منظور بررسی ارتباط بین شاخص‌های مورد بررسی، از آزمون هم‌بستگی پیرسون استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۱ و در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار شاخص‌های خونی و آنتروپومتری بررسی‌شده به تفکیک گروه‌های تحقیق در جدول ۱ آورده شده است.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

بنابر نتایج آزمون تی مستقل، بین تغییرات سطوح ایستمین-۱ بافت چربی (t=۳/۱۱۵، P=۰/۰۰۶)، انسولین سرم (t=-۳/۰۶۶، P=۰/۰۰۷)، شاخص مقاومت به انسولین (t=-۲/۵۹۷، P=۰/۰۳۲) و وزن بدن (t=-۲/۳۷۸، P=۰/۰۲۹) در گروه تمرین و کنترل در پس‌آزمون تفاوت معنی‌دار وجود داشت. بااین‌همه، تغییرات سطوح FBS با تفاوت معنی‌دار همراه نبود (t=-۰/۳۲۲، P=۰/۷۵۱) (جدول ۲).

جدول ۱. میانگین ± انحراف معیار شاخص‌های بررسی‌شده در گروه‌های تجربی و کنترل در پیش‌آزمون و پس‌آزمون

متغیرها	گروه‌ها	تناوبی (n=۱۰)	کنترل (n=۱۰)
ایستمین-۱ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	پس‌آزمون	۳/۰±۴۷/۴۷	۲/۰±۷۹/۵۰
انسولین (میکروواحد بر میلی‌لیتر)	پس‌آزمون	۱۵/۰±۶۳/۶۱	۱۶/۰±۳۹/۵۰
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۳۵۳/۲۱±۷۰/۸۱	۳۴۴/۲۲±۹۰/۷۴
	پس‌آزمون	۳۳۴/۲۳±۲۰/۶۴	۳۵۲/۳۰±۶۰/۵۸
	درصد تغییرات	- ۵/۵۱	۲/۲۳
شاخص مقاومت به انسولین	پس‌آزمون	۱۲/۰±۴۹/۵۵	۱۴/۱±۳۸/۵۳
وزن بدن (گرم)	پیش‌آزمون	۵۸۱/۷±۸۰/۴۱	۵۸۲/۹±۴۰/۰۳
	پس‌آزمون	۵۶۳/۱۷±۱۰/۱۹	۵۹۵/۲۰±۶۰
	درصد تغییرات	- ۳/۲۱	۲/۲۶

جدول ۲. تفاوت تغییرات شاخص‌های بررسی‌شده پس از هشت هفته تمرینات تناوبی شدید در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل

متغیر	اختلاف میانگین	اختلاف انحراف معیار	ارزش t	ارزش P
ایستمین-۱ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)				۰/۰۰۱*
انسولین (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	-۰/۷۶۰۰۰	۰/۲۴۷۸۸	-۳/۰۶۶	۰/۰۰۷*
گلوکز ناشتا (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	-۴/۱۰۰۰۰	۱۲/۷۲۷۴۴	-۰/۳۲۲	۰/۷۵۱
شاخص مقاومت به انسولین	-۱/۸۹۰۰۰	۰/۷۲۷۷۲	-۲/۵۹۷	۰/۰۳۲*
وزن بدن (گرم)	-۲۰/۵۰۰۰۰	۸/۶۱۹۹۴	-۲/۳۷۸	۰/۰۲۹*

* معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵

نتایج آزمون تی زوجی نشان داد سطوح گلوکز ناشتای خون (t=۲/۷۱۶، P=۰/۰۲۴) و وزن بدن (t=۳/۶۷۸، P=۰/۰۰۵) در گروه تجربی در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون با کاهشی معنی‌دار همراه بود (جدول ۳).

بنابر نتایج آزمون هم‌بستگی پیرسون بین تغییرات سطوح ایستمین-۱ بافت چربی پس از هشت هفته HIIT با تغییرات انسولین (r=-۰/۷۴۴، P=۰/۰۱۴) در موش‌های چاق دیابتی، ارتباطی معنی‌دار مشاهده شد. بااین‌همه، بین تغییرات سطوح ایستمین-۱ بافت چربی در هیچ‌کدام از گروه‌های تحقیق با تغییرات وزن بدن ارتباطی معنی‌دار مشاهده نشد (P>۰/۰۵) (جدول ۴).

جدول ۳. تفاوت تغییرات وزن و گلوکز ناشتا پس از هشت هفته تمرینات تناوبی شدید در گروه‌های تحقیق در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون

متغیر	گروه‌ها	میانگین	انحراف معیار	میانگین خطای استاندارد	ارزش t	ارزش P
وزن بدن	تجربی	۱۸/۷۰۰۰۰	۱۶/۰۷۶۵۵	۵/۰۸۳۸۵	۳/۶۷۸	۰/۰۰۵*
(گرم)	کنترل	-۳/۲۰۰۰	۱۳/۶۰۳۹۲	۴/۳۰۱۹۴	-۰/۷۴۴	۰/۴۷۶
گلوکز ناشتا	تجربی	۱۵/۰۰۰۰۰	۱۷/۴۶۷۴۳	۵/۵۲۳۶۹	۲/۷۱۶	۰/۰۲۴*
(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	کنترل	۱۹/۵۰۰۰	۱۶/۰۴۳۳۴	۵/۰۷۳۳۵	۳/۸۴۴	۰/۰۰۴*

* معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵

جدول ۴. ارتباط بین تغییرات ایستمین-۱ با انسولین، گلوکز ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین و وزن در گروه‌های تحقیق

متغیرها			انسولین	گلوکز ناشتا	شاخص مقاومت به انسولین	وزن بدن (گرم)
ایستمین-۱	تجربی	ارزش r	-۰/۷۴۴	-۰/۳۸۸	۰/۴۶۹	-۰/۲۹۸
		ارزش P	۰/۰۱۴*	۰/۲۶۸	۰/۴۲۶	۰/۴۰۳
	کنترل	ارزش r	۰/۰۳۵	-۰/۴۶۷	۰/۲۴۲	-۰/۴۷۰
		ارزش P	۰/۹۲۳	۰/۱۷۴	۰/۶۹۴	۰/۱۷۰

* معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵

بحث

با توجه به بررسی‌های انجام‌شده، پژوهش حاضر اولین مطالعهٔ انجام‌شده در بررسی اثر هشت هفته HIIT بر سطوح ایستمین-۱ بافت چربی در موش‌های چاق دیابتی بود. نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد اجرای هشت هفته HIIT سبب افزایش معنی‌دار ایستمین-۱ بافت چربی در گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل شده است.

ایستمین-۱ (ISM1) آدیپوکاین ضدالتهابی است که در آدیپوسیت‌های بالغْ سنتز و سبب افزایش برداشت گلوکز از طریق مسیرهای غیروابسته به انسولین می‌شود، سنتز چربی کبدی را مهار می‌کند و سنتز پروتئین را در کبد افزایش می‌دهد. علاوه‌براین، سطوح

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

در گردشِ ایستمین-۱ در آزمودنی‌های میان‌سال دارای اضافه وزن و مبتلا به دیابت نوع دو کمتر از همتایان سالم و دارای اضافه وزن است. بنابراین، چنین به نظر می‌رسد افزایش سطوح ایستمین-۱ ممکن است خطر گسترش دیابت را کاهش دهد [۱]. پس، شاید بتوان گفت افزایش پروتئین ایستمین-۱ بافت چربی در مطالعهٔ حاضر به دنبال تمرینات تناوبی شدید در موش‌های چاق و دیابتی مسیر کمکی در بهبود حساسیت به انسولین باشد.

حساسیت به انسولین به مقدار غلظت مورد نیاز از انسولین اطلاق می‌شود که برای ایجاد ۵۰ درصد از تأثیر بیشینهٔ انسولین در انتقال گلوکز مورد نیاز است. بنابراین، افزایش در حساسیت به انسولین به معنی کاهش در غلظت مورد نیاز انسولین برای ایجاد این ۵۰ درصد از پاسخ بیشینهٔ انسولین خواهد بود [۲۲]. مسیر پیام‌رسانی انسولین با اتصال انسولین به زیرواحد آلفای گیرندهٔ انسولین و متعاقباً افزایش فعالیت تیروزین کینازِ زیرواحدِ داخل سلولیِ بتا شروع می‌شود. در ادامه، فسفریلاسیون خودکارِ (Autophosphorylation) گیرندهٔ انسولین و فسفریلاسیون تیروزینِ سوبسترای گیرندهٔ انسولین-۱ (Insulin Receptor Substrate-1، IRS-1) رخ می‌دهد. سپس، IRS-1ِ فسفریله‌شده به زیرواحد تنظیمیِ فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز (PI-3K ،PhosphatidyIinositol 3-Kinase) متصل می‌شود که به نوبهٔ خود، زیرواحد کاتالیزوری p110 این آنزیم را فعال می‌کند. آنگاه PI-3K تولید بخش‌های فسفواینوزیتیدی را کاتالیز می‌کند که در ادامه، سبب فعال‌شدن کیناز وابسته به فسفواینوزیتید-۳، از قبیل PDK1 می‌شود. متعاقباً، PDK1 نیز پروتئین کیناز B (Akt/Protein Kinase B، Akt/PKB) را فسفریله می‌کند که از سرین/ تیروزین کینازها و البته هدف پایین‌دست PDK1 بوده است و نقل‌وانتقالات گلوکز را تنظیم می‌کند [۲۳].

Richter و همکاران اولین بار در سال ۱۹۸۲ نشان دادند فعالیت ورزشی می‌تواند حساسیت فرایند جابه‌جایی گلوکز را در پاسخ به انسولین افزایش دهد. افزایش جابه‌جایی گلوکز، سنتز گلیکوژن را تسهیل می‌کند و به افزایش ذخایر گلیکوژن به‌دنبال فعالیت ورزشی یا در اصطلاح «ابر جبرانیِ (Supercompensation)» گلیکوژن منجر می‌شود [۲۴]. تاکنون، سازوکارهای متعددی در توجیه بهبود حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز به‌دنبال تمرینات ورزشی شناسایی شده‌اند. ازجمله، تمرینات ورزشی هوازی از طریق افزایش محتوای پروتئین‌های درگیر در مسیر پیام‌رسانی انسولین، سنتز گلیکوژن و بیوژنز میتوکندری، افزایش چگالی میتوکندری و ظرفیت هوازی، کاهش محتوای عوامل پیش‌برندهٔ التهاب و افزایش عوامل ضدالتهابی و در نتیجه، بهبود موازنهٔ التهابی، تغییر در نوع تارهای عضلانی، بهبود محتوای مویرگی عضله و جریان خون عضلانی و تغییر در متابولیسم چربی‌ها، در بهبود حساسیت به انسولین نقش دارند [۲۵]. بااین‌حال، با توجه به اهمیت عامل شدت تمرین ورزشی در بهبود حساسیت به انسولین، مطالعات متعدد بر اثربخشی HIIT در مقایسه با MICT اذعان دارند [۲۶، ۲۷].

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد اجرای هشت هفته HIIT با وجود تغییرنکردن معنی‌دار گلوکز ناشتای خون، با کاهش انسولین سرم و بهبود شاخص مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. بااین‌حال، بین دو گروه تمرینی تفاوتی معنی‌دار مشاهده نشد. در همین زمینه، Ryan و همکاران نیز گزارش کردند اجرای HIIT و MICT با سازگاری‌های متابولیکی مشابه در سطح بالینی (مانند حساسیت به انسولین، ظرفیت هوازی، تجمع چربی کبدی و احشایی) و تحت بالینی (Subclinical) (نرخ لیپولیز، افزایش پروتئین‌های تنظیم‌کنندهٔ تنفس میتوکندریایی و متابولیسم چربی در عضله، نیم‌رخ لیپیدی عضله) همراه هستند [۲۸] و احتمالاً مدت زمان فعالیت ورزشی در بهبود حساسیت به انسولین، نقشی پررنگ‌تر از عامل شدت داشته باشد، به‌طوری که فعالیت‌های حدود ۱۷۰ دقیقه در هفته (سه تا چهار جلسه در هفته) در مقایسه با برنامه‌های تمرینی حدود ۱۱۵ دقیقه در هفته (سه جلسه در هفته) در بهبود مقاومت به انسولین اثربخشی بیشتر دارند [۲۹]. بااین‌همه، باید در نظر داشت تمرینات پرشدت یا پرحجم، که با کاهش وزن و به‌ویژه با کاهش محتوای چربی احشایی همراه هستند، در بهبود تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین مؤثرتر عمل می‌کنند [۳۰، ۳۱]. نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد اجرای هشت هفته HIIT با کاهش وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل همراه بوده است.

بیش از یک دهه است که مطالعات انجام‌شده نشان دادند اختلال در عملکرد بافت چربی عامل اصلیِ ارتباط‌دهندهٔ چاقی با پاتوژنز سندرم متابولیک و دیابت نوع دو است. امروزه، بافت چربی را بافتی ساده نمی‌دانند که تنها محل ذخیرهٔ قطرات چربی باشد، بلکه، بافت چربی را بزرگ‌ترین ارگان اندوکرین تعریف می‌کنند که از لحاظ متابولیکی فعال است و بیش از صد عامل از قبیل اسیدهای چرب، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها (Chemokine) و آدیپوکاین‌های مختلف، پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandin) و استروئیدها را به شیوهٔ اندوکرین، پاراکرین و اتوکرین ترشح می‌کند. این عوامل مترشحه از بافت چربی می‌توانند فرایندهای مختلف بدن، همچون تولید مثل، عملکرد ایمنی، فشارخون، پیام‌رسانی التهابی، اشتها و متابولیسم چربی و گلوکز را تنظیم کنند. بنابراین، هرگونه اختلال در آدیپوسیت‌ها می‌تواند در پاتوژنز چاقی و دیابت نوع دو نقش داشته باشد [۳۲]. ازجمله افزایش اندازهٔ آدیپوسیت‌ها (هیپرتروفی) که عمدتاً در شرایط چاقی رخ می‌دهد، با افزایش بیان ژنی آدیپوسایتوکاین‌های پیش‌برندهٔ التهاب و مقاومت به انسولین همراه است؛ درحالی‌که آدیپوسیت‌های کوچک به پیش‌برد آدیپوژنز و بهبود حساسیت به انسولین منجر می‌شوند [۳۳]. بنابراین، بهبود آدیپوژنز و کاهش محتوای بافت چربی به‌دنبال مداخلاتی‌های کاهش وزن، همچون تمرینات ورزشی، می‌تواند ضمن بهبود موازنهٔ التهابی بدن، به کاهش مقاومت به انسولین منجر شود.

اگرچه، مطالعات متعدد بر لزوم وجود انسولین و پیام‌رسانی آن برای افزایش سنتز GLUT4 و انتقال GLUT4 داخل‌سلولی به سطح سلول به‌منظور افزایش حساسیت به انسولین اذعان داشتند، مطالعات بعدی نشان دادند بهبود تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین ضرورتاً به وجود انسولین وابسته نیست و چه بسا در غیاب انسولین نیز رخ می‌دهد [۲۲]. بنابراین، این احتمال وجود دارد علاوه‌بر عامل بهبود ترکیب بدن و بهبود عملکرد انسولین، افزایش سطوح ایستمین-۱ به کاهش مقاومت به انسولین در مطالعهٔ حاضر کمک کرده باشد. ازآنجاکه با توجه به بررسی‌های انجام‌شده، هیچ مطالعهٔ مشابه با هدف بررسی اثر تمرینات ورزشی بر سطوح ایستمین-۱ یافت نشد، در ادامه، با توجه به مبانی نظری موجود، برای توجیه این ارتباط و نتیجه سعی شده است.

ایستمین-۱ نیز همچون دیگر پروتئین‌های شبه‌هورمونی،

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

بسیاری از اعمال خود را از طریق اتصال به گیرندهٔ اختصاصی خود انجام می‌دهد که در سطح غشای پلاسمایی مستقر است. دو گیرندهٔ احتمالی برای ایستمین-۱ شناسایی شده‌اند؛ یک گیرنده با میل ترکیبی (Affinity) پایین به نام اینتگرین αvβ و دیگری گیرنده با میل ترکیبی بالا با عنوان پروتئین ۷۸ کیلودالتونی تنظیم‌شده با گلوکز (GRP-78: 78 kDa Glucose-Regulated Protein) [۳]. در این میان، GRP78 نوعی پروتئین پاسخ‌گو به فشار و متعلق به خانوادهٔ پروتئین‌های شوک گرمایی (HSP: Heat Shock Protein) است که می‌تواند در شرایط فشار، مانند فشار شبکهٔ اندوپلاسمی (ER: Endoplasmic Reticulum)، چین‌خوردگی پروتئین را تنظیم کند. بنابراین، بیان ژنی آن در شرایط فشار ER افزایش می‌یابد. اگرچه، مطالعات متعدد اذعان دارند ایستمین-۱ با اتصال به GRP78 و پیشبرد آپوپتوز در درمان سرطان اثر دارد [۳۴]، ازآنجاکه ER یکی از عواملی است که در ایجاد و گسترش دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین دخیل است، GRP78 می‌تواند در پاتوژنز دیابت نوع دو نیز نقش داشته باشد [۳۵]. به‌طوری که، بیان ژنی GRP78 در نوسانات متابولیکی در سطح بافتی مانند هیپوکسی و فقر گلوکز افزایش یافته و در بافت چربی آزمودنی‌های چاق بیشتر است [۳۶]. افزایش تولید GRP78 در سلول‌های بتا پانکراس می‌تواند از بروز دیابت ناشی از رژیم غذایی پرچرب جلوگیری کند [۳۷]. درمطالعه حاضر، تغییرات GRP78 در پاسخ به HIIT اندازه‌گیری نشد. ازآنجاکه تمرینات ورزشی با افزایش GRP78 سبب بهبود فشار ER می‌شود [۳۸]، این احتمال وجود دارد که افزایش ایستمین-۱ به‌دنبال HIIT همسو با افزایش گیرندهٔ آن، یعنی GRP78، ضمن تعدیل فشار ER سبب بهبود مقاومت به انسولین شده باشد. بااین‌همه، مطالعات انجام‌شده در شرایط آزمایشگاهی (In vitro) نشان داد ایستمین-۱ می‌تواند انتقال GLUT4 از سیتوپلاسم به غشای پلاسمایی را زیاد کند و از سوی دیگر، فسفریلاسیون درون‌زادِ (Endogenous) Akt (که عامل متابولیسم انرژی است) نیز سبب افزایش برداشت گلوکز می‌شود [۷].

ایستمین-۱ قادر است مقدار فسفوریلاسیون $pAkt^{S473}$ را در آدیپوسیت‌های بالغ و سلول‌های اولیهٔ عضلهٔ اسکلتیِ انسان افزایش دهد و درمان با مهارکننده‌های PI3K به مسدودشدن برداشت گلوکز با ایستمین-۱ منجر می‌شود که خود پیشنهاد می‌کند ایستمین-۱ برای برداشت گلوکز در آدیپوسیت‌ها به عملکرد PI3K نیاز دارد. ازآنجاکه استفاده از مهارکننده‌های mTORC2 مسیر پیام‌رسانی Akt/PI3K را مسدود می‌کند، می‌توان نتیجه گرفت ایستمین-۱ مترشحه از آدیپوسیت‌ها به‌شیوهٔ اتوکرین و از طریق مسیر mTORC2/PI3K/Akt، برداشت گلوکز را تنظیم می‌کند. البته، ایستمین-۱ شاید بتواند ERK را فسفریله کند، ولی در دیگر مسیرهای پیام‌رسانی، از قبیل پروتئین کیناز A (PKA: Protein Kinase A)، پیروات دهیدروژناز کیناز ۱ (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1: PDK1) و گلیکوژن سنتاز کیناز بتا ۱ (Glycogen Synthase GSK-3 beta: Kinase-3 Beta)، اثر ندارد [۳۹]. در مطالعهٔ حاضر، عملکرد و بیان ژنی اجزای مسیر پیام‌رسانی mTORC2/PI3K/Akt بررسی نشد. بااین‌همه، ازآنجاکه تمرینات ورزشی با افزایش بیان ژنی Akt و PI3K، مقاومت به انسولین را در شرایط دیابت نوع دو بهبود می‌بخشد [۴۰] و mTORC2 نیز یکی از اجزای شبکهٔ پیام‌رسانی است که برداشت گلوکز را تنظیم می‌کند [۴۲، ۴۱]، این امکان وجود دارد در مطالعهٔ حاضر HIIT به‌دلیل افزایش ایستمین-۱ و متعاقباً فعال‌کردن مسیر mTORC2/PI3K/Akt، سبب بهبود حساسیت به انسولین شده باشد. البته، Wang و همکاران گزارش کردند نقص در ژن سیرتوئین-۱ (Sirtuin 1، Sirt1) کبد نیز با اختلال در مسیر پیام‌رسانی Akt/ mTORC2 می‌تواند سبب بروز هیپرگلیسمی، آسیب اکسایشی و مقاومت به انسولین شود [۴۳].

پروتئین تنظیم‌کنندهٔ اطلاعات خاموش سیرتوئین ۱ از اعضای خانوادهٔ سیرتوئین و یک دی استیلاز وابسته به NAD^+ و تنظیم‌کنندهٔ پس‌ترجمه‌ای است که در تعدیل التهاب و بیماری‌های مرتبط با التهاب از قبیل دیابت نقش دارد [۴۴]. Sirt1 ترشح وابسته به گلوکزِ انسولین از سلول‌های بتای پانکراس را تحریک می‌کند و با تأثیر مستقیم بر مسیرهای پیام‌رسانی انسولین در ارگان‌های حساس به انسولین، در متابولیسم گلوکز اثر تنظیمی دارد [۴۵]. با توجه به اثر تنظیمی مثبت ایستمین-۱ در فعالیت دی‌استلاز Sirt1 [۴۶]، این احتمال قوت می‌گیرد که Sirt1 عامل بالادست مسیر mTORC2/PI3K/Akt باشد. بنابراین، مسیر پیام‌رسانی ISM1/Sirt1/mTORC2/PI3K/Akt مسیر دقیق‌تر در بهبود حساسیت به انسولین به‌دنبال تمرینات تناوبی شدید در مطالعهٔ حاضر است.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد اجرای هشت هفته HIIT با وجود تغییرنکردن معنی‌دار گلوکز ناشتای خون با افزایش معنی‌دار ایستمین-۱ بافت چربی و انسولین سرم و کاهش شاخص مقاومت به انسولین همراه بود. اگرچه، برخی مطالعات بر عملکرد التهابی ایستمین-۱ اذعان دارند، با توجه به نتایج مطالعهٔ حاضر به نظر می‌رسد ایستمین-۱ در بافت چربی آثار ضدالتهابی و ضد دیابتی داشته باشد. البته، عدم اندازه‌گیری برخی شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی میانجی، شاخص‌های آدیپوزنز و لیپولیز، ازجمله محدودیت‌های تحقیق حاضر به شمار می‌رود که شاید می‌توانست به توجیه دقیق‌تر و علمی‌تر نتیجهٔ به‌دست‌آمده کمک کند. بنابراین، انجام مطالعات گسترده با هدف بررسی تغییرات ایستمین-۱ و عوامل وابسته در بافت‌های مختلف و به‌ویژه در پاسخ به تمرینات ورزشی و البته در سنین مختلف برای شناخت هرچه بهتر عملکرد ایستمین-۱ و سازوکارهای میانجی، ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رسالهٔ مقطع دکتری دانشگاه آزاد بجنورد است. بدین وسیله، از همهٔ عزیزانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای کد اخلاق به شناسهٔ IR.IAU.BOJNOURD.REC.1403.008 از دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد است.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

مشارکت نویسندگان

نویسندهٔ اول دانشجو و دیگر نویسندگان شامل استادان راهنما و مشاور هستند.

حمایت مالی

مقاله برگرفته از رسالهٔ دانشجویی مقطع دکتری دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد بوده و بدون هیچ‌گونه حمایت مالی اجرا شده است.

References

1. Wang J, Du J, Ge X, Peng W, Guo X, Li W, Huang S. Circulating Ism1 reduces the risk of type 2 diabetes but not diabetes-associated NAFLD. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:890332. [DOI: 10.3389/fendo.2022.890332] [PMID: 35712241]
2. Aledresi KAMS, Kural B, Kor S. An important adipokine: isthmin-1. Farabi Med J. 2025;4(1):12-16. [DOI: 10.59518/farabimedj.1572593]
3. Hu M, Zhang X, Hu C, Teng T, Tang QZ. A brief overview about the adipokine: isthmin-1. Front Cardiovasc Med. 2022;9:939757. [DOI: 10.3389/fcvm.2022.939757] [PMID: 35958402]
4. Jouy SH, Mohan S, Scichilone G, Mostafa A, Mahmoud AM. Adipokines in the crosstalk between adipose tissues and other organs: implications in cardiometabolic diseases. Biomedicines. 2024;12(9):2129. [DOI: 10.3390/biomedicines12092129] [PMID: 39335642]
5. Pera EM, Kim JI, Martinez SL, Brechner M, Li SY, Wessely O, De Robertis EM. Isthmin is a novel secreted protein expressed as part of the FGF-8 synexpression group in the Xenopus midbrain-hindbrain organizer. Mech Dev. 2002;116(1-2):169-172. [DOI: 10.1016/s0925-4773(02)00123-5] [PMID: 12128218]
6. Osório L, Wu X, Zhou Z. Distinct spatiotemporal expression of ISM1 during mouse and chick development. Cell Cycle. 2014;13(10):1571-1582. [DOI: 10.4161/cc.28494] [PMID: 24675886]
7. Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. Cell Metab. 2021;33(9):1836-1852.e11. [DOI: 10.1016/j.cmet.2021.07.010] [PMID: 34348115]
8. Liao J, Li Y, Gui X, Zhang Y, Hu X, Cheng L, et al. Serum isthmin-1 was increased in type 2 diabetic patients but not in diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023;16:2013-2024. [DOI: 10.2147/dmso.s411127] [PMID: 37427082]
9. Lei X, Chen H, Xu Y, Xu Y, Yang Z, Zhang L, et al. Serum isthmin-1 is a potential biomarker for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2024;12(5):e004514. [DOI: 10.1136/bmjdrc-2024-004514] [PMID: 39322582]
10. Feng RQ, Xu MY, Feng RY, et al. Serum isthmin-1 is negatively correlated with HDL-C in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2023;37(10):108567. [DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108567] [PMID: 37647712]
11. Kumar AS, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Phys Rehabil Med. 2019;62(2):98-103. [DOI: 10.1016/j.rehab.2018.11.001] [PMID: 30553010]
12. Lu Y, Baker JS, Ying S, Lu Y. Effects of practical models of low-volume high-intensity interval training on glycemic control and insulin resistance in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1481200. [DOI: 10.3389/fendo.2025.1481200] [PMID: 39917538]
13. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39:2065-2079. [DOI: 10.2337/dc16-1728] [PMID: 27926890]
14. Nikitara K, Odani S, Demenagas N, Rachiotis G, Symvoulakis E, Vardavas C. Prevalence and correlates of physical inactivity in adults across 28 European countries. Eur J Public Health. 2021;31:840-845. [DOI: 10.1093/eurpub/ckab067] [PMID: 34000007]
15. Tcymbal A, Andreasyan D, Whiting S, Mikkelsen B, Rakovac I, Breda J. Prevalence of physical inactivity and sedentary behavior among adults in Armenia. Front Public Health. 2020;8:157. [DOI: 10.3389/fpubh.2020.00157] [PMID: 32432072]
16. Fox EL, Bartels RL, Billings CE, Mathews DK, Bason R, Webb WM. Intensity and distance of interval training programs and changes in aerobic power. Med Sci Sports. 1973;5:18-22. [PMID: 4721844]
17. Leiva-Valderrama JM, Montes-de-Oca-Garcia A, Opazo-Diaz E, Ponce-Gonzalez JG, Molina-Torres G, Velázquez-Díaz D, et al. Effects of high-intensity interval training on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(23):12644. [DOI: 10.3390/ijerph182312644] [PMID: 34886369]
18. Atanasovska E, Tasic V, Slaninka-Miceska M, Alabakovska S, Zafirov D, Kostova E, Labacevski N. Six-week follow-up of metabolic effects induced by a high-fat diet and streptozotocin in a rodent model of type 2 diabetes mellitus. Contrib Sec Med Sci. 2014;35(1):169-179. [PMID: 24798603]
19. Høydal MA, Wang E, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14(6):753-760. [DOI: 10.1097/hjr.0b013e3281eacef1]
20. Jahani M, Matinhomaie H, Farzanegi P. Changes of PERK and CHOP proteins in endoplasmic reticulum of cardiac myocytes and TNF-α in diabetic Wistar rats following continuous and interval exercise. Iran J Diabetes Metab. 2020;19(4):195-204. [Link]
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-419. [DOI: 10.1007/bf00280883] [PMID: 3899825]
22. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. J Appl Physiol (1985). 2005;99(1):338-343. [DOI: 10.1152/japplphysiol.00123.2005] [PMID: 16036907]
23. Henriksen EJ. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. J Appl Physiol (1985). 2002;93(2):788-796. [DOI: 10.1152/japplphysiol.01219.2001] [PMID: 12133893]
24. Richter EA, Garetto LP, Goodman MN, Ruderman NB. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: increased sensitivity to insulin. J Clin Invest. 1982;69:785-793. [DOI: 10.1172/jci110517] [PMID: 6804492]
25. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Compr Physiol. 2013;3(1):1-58. [DOI: 10.1002/cphy.c110062] [PMID: 23720280]
26. Karstoft K, Clark MA, Jakobsen I, Knudsen SH, van Hall G, Pedersen BK, et al. Glucose effectiveness, but not insulin

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]

sensitivity, is improved after short-term interval training in individuals with type 2 diabetes mellitus: a controlled, randomised, crossover trial. Diabetologia. 2017;60(12):2432-2442. [DOI: 10.1007/s00125-017-4406-0] [PMID: 28842722]
27. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, Davies MJ. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(11):942-961. [DOI: 10.1111/obr.12317] [PMID: 26481101]
28. Ryan BJ, Schleh MW, Ahn C, Ludzki AC, Gillen JB, Varshney P, et al. Moderate-intensity exercise and high-intensity interval training affect insulin sensitivity similarly in obese adults. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):e2941-e2959. [DOI: 10.1210/clinem/dgaa345] [PMID: 32492705]
29. 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;96:101-106. [DOI: 10.1152/japplphysiol.00707.2003] [PMID: 12972442]
30. Malin SK, Kirwan JP. Fasting hyperglycaemia blunts the reversal of impaired glucose tolerance after exercise training in obese older adults. Diabetes Obes Metab. 2012;14:835-841. [DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01608.x] [PMID: 22510250]
31. Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Hickner RC, Kraus WE, Houmard JA. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. J Appl Physiol (1985). 2009;106(4):1079-1085. [DOI: 10.1152/japplphysiol.91262.2008] [PMID: 19196913]
32. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiol Behav. 2008;94(2):206-218. [DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.10.010] [PMID: 18037457]
33. Matsubara Y, Kano K, Kondo D, Mugishima H, Matsumoto T. Differences in adipocytokines and fatty acid composition between two adipocyte fractions of small and large cells in high-fat diet-induced obese mice. Ann Nutr Metab. 2009;54:258-267. [DOI: 10.1159/000229506] [PMID: 19641303]
34. Shakhawat HM, Hazrat Z, Zhou Z. Isthmin: a multifaceted protein family. Cells. 2022;12(1):17. [DOI: 10.3390/cells12010017] [PMID: 36611811]
35. Nourbakhsh M, Sharifi R, Heydari N, Nourbakhsh M, Ezzati-Mobasser S, Zarrinnahad H. Circulating TRB3 and GRP78 levels in type 2 diabetes patients: crosstalk between glucose homeostasis and endoplasmic reticulum stress. J Endocrinol Invest. 2022;45(3):649-655. [DOI: 10.1007/s40618-021-01683-5] [PMID: 34591271]
36. Girona J, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Vallvé JC, Ferré R, Heras M, et al. The circulating GRP78/BiP is a marker of metabolic diseases and atherosclerosis: bringing endoplasmic reticulum stress into the clinical scenario. J Clin Med. 2019;8(11):1793. [DOI: 10.3390/jcm8111793] [PMID: 31717752]
37. Teodoro-Morrison T, Zhang L, Belsham DD, Volchuk A. GRP78 overproduction in pancreatic beta cells protects against high-fat-diet-induced diabetes in mice. Diabetologia. 2013;56(5):1057-1067. [DOI: 10.1007/s00125-013-2855-7] [PMID: 23475366]
38. Korkmaz K, Düzova H, Çetin Taşlidere A, Koç A, Karaca ZM, Durmuş K. Effect of high-intensity exercise on endoplasmic reticulum stress and proinflammatory cytokine levels. Sci Sports. 2023;38(4):428.e1-428.e10. [DOI: 10.1016/j.scispo.2022.04.009]
39. Menghuan L, Yang Y, Qianhe M, Na Z, Shicheng C, Bo C, et al. Advances in research of biological functions of isthmin-1. J Cell Commun Signal. 2023;17(3):507-521. [DOI: 10.1007/s12079-023-00732-3] [PMID: 36995541]
40. Nadi M, Banaeifar A, Arshadi S. Effect of an aerobic exercise course on PI3K and AKT1 expression and neural muscle insulin resistance in diabetic rats. Iran J Diabetes Obes. 2021;13(3):160-165. [DOI: 10.18502/ijdo.v13i3.7190]
41. Kleinert M, Parker BL, Fritzen AM, Knudsen JR, Jensen TE, Kjøbsted R, et al. Mammalian target of rapamycin complex 2 regulates muscle glucose uptake during exercise in mice. J Physiol. 2017;595(14):4845-4855. [DOI: 10.1113/JP274203] [PMID: 28464351]
42. Knudsen JR, Persson KW, Meister J, Carl CS, Raun SH, Andersen NR, et al. Exercise increases phosphorylation of the putative mTORC2 activity readout NDRG1 in human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2022;322(1):E63-E73. [DOI: 10.1152/ajpendo.00389.2021] [PMID: 34866401]
43. Wang RH, Kim HS, Xiao C, Xu X, Gavrilova O, Deng CX. Hepatic Sirt1 deficiency in mice impairs mTORC2/Akt signaling and results in hyperglycemia, oxidative damage, and insulin resistance. J Clin Invest. 2011;121(11):4477-4490. [DOI: 10.1172/jci46243] [PMID: 21965330]
44. Yang Y, Liu Y, Wang Y, Chao Y, Zhang J, Jia Y, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation. Front Immunol. 2022;13:831168. [DOI: 10.3389/fimmu.2022.831168] [PMID: 35359990]
45. Cao Y, Jiang X, Ma H, Wang Y, Xue P, Liu Y. SIRT1 and insulin resistance. J Diabetes Complications. 2016;30(1):178-183. [DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.022] [PMID: 26422395]
46. Hu M, Zhang X, Gao YP, Hu YX, Teng T, Wang SS, Tang QZ. Isthmin-1 improves aging-related cardiac dysfunction in mice through enhancing glycolysis and SIRT1 deacetylase activity. Aging Dis. 2024;15(6):2682-2696. [DOI: 10.14336/ad.2024.0113] [PMID: 38300636]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-06-09]