

Research Paper

The Effect of High-Intensity Interval Training on Vascular Adropin and TNF- α Gene Expression and Blood Nitric Oxide Levels in Male Diabetic Rats

Hossein Teymuri Zamaneh¹, Roghayeh Afroundeh^{2*}, Hamid Malekshahi Nia³, Reza Farzizadeh⁴

1. PhD Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

2. Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

3. PhD in Exercise Physiology, Cardiovascular and Respiratory Physiology, Kharazmi University, Tehran, Iran.

4. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Teymuri Zamaneh H, Afroundeh R, Malekshahi Nia H, Farzizadeh R. [The Effect of High-Intensity Interval Training on Vascular Adropin and TNF- α Gene Expression and Blood Nitric Oxide Levels in Male Diabetic Rats (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(3): 221-237.

 <https://doi.org/10.22118/jsmj.2025.520901.3894>

ABSTRACT

Background and Objectives Studies have shown that diabetes is recognized not only as a metabolic disease but also as a vascular disease due to its effects on various vascular beds. Therefore, this study aimed to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) on vascular tissue adropin and TNF- α gene expression and blood nitric oxide levels in male diabetic rats.

Subjects and Methods Sixty adult male Wistar rats were randomly divided into 6 groups: healthy control, healthy sham, interval training, interval training + saline, diabetic control, and diabetic + interval training. To induce type 2 diabetes, nicotinamide and streptozotocin injection was used. After diabetes induction, the rats in all 3 training groups participated in an 8-week HIIT program, 5 sessions per week. Forty-eight hours after the last training session, blood and tissue samples were collected to measure the target factors.

Results HIIT in the diabetes + exercise group significantly reduced glucose, insulin resistance, and insulin levels; significantly increased serum nitric oxide levels; significantly decreased TNF- α gene expression; and significantly increased adropin gene expression compared to the diabetes group ($P < 0.05$).

Conclusion The results of this research showed that HIIT improves vascular function in diabetic individuals by reducing inflammatory factors and increasing adropin. Therefore, HIIT can be a suitable strategy for developing therapeutic approaches in diabetes.

Keywords Adropin, Diabetes, High-intensity interval training, TNF- α , Nitric oxide, Vascular tissue.

Received: 11 May, 2025

Revised: 8 June, 2025

Accepted: 7 July, 2025

* Corresponding Author:

Roghayeh Afroundeh

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

Tel: +984531505645

E-Mail: afroundeh@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Type 2 diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic metabolic disorders worldwide and is associated with severe vascular complications. Beyond glucose dysregulation, diabetes induces endothelial dysfunction through chronic inflammation, oxidative stress, and impaired nitric oxide (NO) bioavailability. Endothelial dysfunction plays a pivotal role in the development of cardiovascular complications in diabetic patients.

Among the molecules involved in vascular homeostasis, adropin has recently emerged as an important peptide regulating endothelial function, energy metabolism, and insulin sensitivity. Reduced circulating adropin concentrations have been consistently reported in individuals with type 2 diabetes and are associated with impaired vascular function and increased cardiovascular risk. Conversely, tumor necrosis factor- α (*TNF- α*) is a major pro-inflammatory cytokine that contributes to insulin resistance, endothelial dysfunction, and vascular inflammation.

Exercise training, particularly high-intensity interval training (HIIT), has gained considerable attention as a non-pharmacological intervention that can improve metabolic control and vascular health. Nevertheless, limited information exists on the effects of HIIT on vascular adropin gene expression and inflammatory mediators in diabetes. Therefore, the present study investigated the effects of an eight-week HIIT protocol on vascular adropin and *TNF- α* gene expression, serum NO concentration, glucose homeostasis, and insulin resistance in male diabetic rats.

Methods

This quasi-experimental study used sixty adult male Wistar rats. Animals were randomly allocated to six experimental groups: healthy control, healthy sham, interval training, interval training plus saline, diabetic control, and diabetic plus interval training.

Type 2 diabetes was induced by intraperitoneal administration of nicotinamide followed by streptozotocin. Diabetes induction was confirmed by measuring fasting blood glucose concentrations. One week after diabetes induction, rats assigned to the exercise groups completed an eight-week HIIT protocol consisting of five sessions per week. Exercise intensity progressively increased throughout the intervention, with high-intensity intervals performed at approximately 80–90% of maximal oxygen consumption interspersed with low-intensity recovery periods.

Forty-eight hours after the final training session, blood and vascular tissue samples were collected for biochemical and molecular analyses. Serum glucose, insulin, insulin resistance (HOMA-IR), and NO concentrations were measured using standard biochemical assays. Total RNA was extracted from vascular tissues, converted to complementary DNA, and quantitative real-time polymerase chain reaction was performed to determine adropin and

TNF- α gene expression. Statistical analyses were conducted using one-way analysis of variance followed by Tukey's post hoc test, and statistical significance was accepted at $P < 0.05$.

Results

Induction of diabetes produced significant metabolic and vascular disturbances. Diabetic animals exhibited markedly elevated fasting blood glucose concentrations, serum insulin levels, and insulin resistance compared with healthy control animals. In addition, diabetes significantly reduced serum NO concentration, indicating impaired endothelial function. Molecular analyses further demonstrated that diabetes significantly increased vascular *TNF- α* gene expression while decreasing vascular adropin gene expression, confirming an inflammatory, endothelial dysfunction phenotype.

After eight weeks of HIIT, diabetic rats showed substantial improvements. Exercise significantly reduced fasting blood glucose, serum insulin concentration, and HOMA-IR compared with diabetic controls, indicating improved insulin sensitivity and glycemic regulation. Furthermore, HIIT significantly increased serum NO concentration, suggesting enhanced endothelial NO production and improved vascular function.

At the molecular level, exercise markedly decreased vascular *TNF- α* gene expression, reflecting attenuation of vascular inflammation. Simultaneously, vascular adropin gene expression increased significantly following HIIT, suggesting restoration of endothelial regulatory mechanisms. These adaptations collectively show that HIIT simultaneously modulates inflammatory pathways, endothelial biomarkers, and metabolic function in diabetic animals.

The findings also revealed that the beneficial effects of exercise extended beyond glucose regulation. Improved NO bioavailability, along with increased adropin expression and reduced inflammatory cytokine expression, suggests coordinated regulation of endothelial function by regular high-intensity interval exercise.

Discussion

This study shows that eight weeks of HIIT effectively mitigated several metabolic and vascular abnormalities associated with type 2 diabetes. In addition to improving glycemic control and insulin sensitivity, HIIT produced favorable changes in endothelial function and inflammatory status, suggesting that its protective effects extend beyond glucose regulation alone.

Chronic hyperglycemia and insulin resistance are major contributors to diabetes-associated endothelial dysfunction. Persistent hyperglycemia promotes excessive reactive oxygen species production, impairs endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity, and reduces NO bioavailability, ultimately leading to impaired vasodilation and vascular dysfunction. The significant increase in serum NO after HIIT indicates restored endothelial function and improved

vascular homeostasis. Enhanced NO availability likely improves endothelial-dependent vasodilation while limiting oxidative stress and vascular injury.

The reduction in vascular *TNF-α* gene expression further supports the HIIT's anti-inflammatory effects. *TNF-α* is a key mediator of chronic inflammation in diabetes and contributes to insulin resistance by disrupting intracellular insulin signaling pathways. In addition, elevated *TNF-α* suppresses eNOS activity, promotes oxidative stress, and accelerates endothelial dysfunction. The attenuation of *TNF-α* expression observed in the trained diabetic rats therefore suggests that regular high-intensity exercise effectively suppresses vascular inflammation, creating a more favorable environment for endothelial recovery and metabolic regulation.

One of the most notable findings was the significant upregulation of vascular adropin gene expression following HIIT. Adropin has recently been recognized as an important regulator of endothelial integrity and metabolic homeostasis. Previous clinical and experimental studies have reported reduced circulating adropin concentrations in individuals with type 2 diabetes and have demonstrated inverse associations between adropin levels, arterial stiffness, and cardiovascular risk. Our findings extend this evidence by showing that HIIT enhances adropin gene expression directly within vascular tissue, suggesting that exercise-induced vascular adaptations involve local molecular regulation in addition to systemic metabolic improvements.

Increased adropin expression may contribute to vascular protection through several complementary mechanisms. Adropin has been shown to activate eNOS, increase NO production, improve endothelial cell function, and suppress inflammatory signaling. Furthermore, it has been associated with improved glucose utilization, enhanced insulin sensitivity, and better metabolic regulation. These mechanisms are consistent with the simultaneous improvements observed in NO bioavailability, inflammatory status, glycemic control, and insulin resistance following the training intervention.

Collectively, the present findings suggest that HIIT induces an integrated physiological adaptation involving metabolic, inflammatory, and endothelial pathways. Rather than acting solely through improved glycemic control, regular high-intensity exercise appears to simultaneously regulate multiple molecular mechanisms implicated in diabetes-related vascular injury. The concurrent enhancement of adropin expression, suppression of *TNF-α*, and restoration of NO bioavailability further supports the idea that exercise exerts coordinated protective effects on vascular health.

Although these findings provide crucial mechanistic insights, several limitations warrant acknowledgment. The study was conducted in an experimental animal model, and therefore caution is warranted when extrapolating these findings directly to humans. Moreover, only vascular gene expression was evaluated, whereas corresponding protein expression and intracellular signaling pathways were not investigated. Future studies incorporating protein analyses, mechanistic experiments, and clinical trials are warranted to clarify the role of adropin-mediated signaling in exercise-induced vascular protection.

Conclusion

Eight weeks of HIIT effectively improved both metabolic and vascular abnormalities in male rats with experimentally induced type 2 diabetes. HIIT reduced fasting blood glucose, circulating insulin concentration, and insulin resistance while simultaneously increasing serum NO bioavailability. In parallel, exercise downregulated vascular *TNF-α* gene expression and upregulated vascular adropin gene expression, indicating reduced inflammation and restored endothelial function.

These findings suggest that adropin may represent an important molecular mediator through which exercise exerts its vascular protective effects. The concurrent improvements in endothelial biomarkers, inflammatory status, and metabolic regulation highlight the multifaceted benefits of HIIT and support its potential as an effective non-pharmacological strategy for reducing diabetes-associated vascular complications.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was conducted following approval by the Research Ethics Committee (Code: IR.UMA.REC.1403.084).

Funding

Part of the costs of this research project has been covered through financial support from the Office of the Vice-Chancellor for Research at the University of Mohaghegh Ardabili.

Author's contributions

Design and supervision: Roghayyeh Afroundeh and Reza Farzizadeh; data collection: Hossein Teymuri Zamaneh and Hamid Malekshahi-Nia; data analysis and interpretation: Hossein Teymuri Zamaneh, Roghayyeh Afroundeh, and Hamid Malekshahi-Nia.

Conflicts of interest

There is no conflict of interest.

Acknowledgements

We extend our gratitude and appreciation to everyone who assisted us in conducting this research.

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن *Adropin* و *TNF-α* عروقی و میزان نیتروکساید خون موش‌های نر دیابتی

حسین تیموری زمانه^۱، رقیه افرونده^{۲*}، حمید ملک‌شاهی‌نیا^۳، رضا فرضی‌زاده^۴

۱. دکتری تخصصی گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

۳. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گرایش قلب و عروق و تنفس، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

۴. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Teymuri Zamaneh H, Afroundeh R, Malekshahi Nia H, Farzizadeh R. [The Effect of High-Intensity Interval Training on Vascular Adropin and *TNF-α* Gene Expression and Blood Nitric Oxide Levels in Male Diabetic Rats (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(3): 221-237.

doi <https://doi.org/10.22118/jsmj.2025.520901.3894>

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان داده‌اند که دیابت نه تنها به عنوان بیماری متابولیکی، بلکه به دلیل آثاری که بر بسترهای عروقی مختلف دارد، به عنوان بیماری عروقی نیز شناخته می‌شود. از این رو، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید در بیان ژن *Adropin* و *TNFα* بافت عروقی و میزان نیتروکساید خون موش‌های نر دیابتی بود.

روش بررسی: شصت سر موش نر بالغ نژاد ویستار به طور تصادفی در شش گروه: کنترل سالم، شش سالم، تمرین تناوبی، تمرین تناوبی+سالمین، کنترل دیابت، دیابت+تمرین تناوبی تقسیم شدند. برای القای دیابت نوع ۲ از تزریق نیکوتین آمید و استریوتوزوسین استفاده شد. پس از القای دیابت، موش‌های هر سه گروه تمرینی در یک دوره تمرینات هشت هفته‌ای تمرین تناوبی شدید، به تعداد پنج جلسه در هفته شرکت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌های خون و بافت برای اندازه‌گیری فاکتورهای مدنظر استخراج شد.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد تمرین تناوبی شدید در گروه دیابت+ورزش سبب کاهش معنادار گلوکز، مقاومت به انسولین و انسولین، افزایش معنادار سطح نیتریک اکساید سرم، کاهش معنادار میزان بیان *TNF-α* و افزایش معنادار میزان بیان *Adropin* در مقایسه با گروه دیابت شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که تمرین تناوبی شدید از طریق کاهش فاکتورهای التهابی و افزایش *Adropin* سبب بهبود عملکرد عروق در افراد دیابتی می‌شود. بنابراین، تمرین تناوبی شدید می‌تواند راهبرد مناسبی برای توسعه روش‌های درمانی در بیماری دیابت شود.

کلیدواژه‌ها: دیابت، تمرین تناوبی شدید، *Adropin*، *TNF-α*، نیتریک اکساید، بافت عروقی.



تاریخ دریافت: ۲۱ اردیبهشت ۱۴۰۴

دریافت اصلاحات: ۱۸ خرداد ۱۴۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۶ تیر ۱۴۰۴

* نویسنده مسئول:

رقیه افرونده

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

تلفن: +۹۸۴۵۳۱۵۰۵۶۴۵

رایانامه: afroundeh@gmail.com

مقدمه

دیابت نوع دوم نگرانی بهداشت جهانی با بار مالی و اجتماعی بر سیستم مراقبت‌های بهداشتی است. برطبق گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت، دیابت نوع دوم بیش از ۱۰ درصد از جمعیت بزرگسال را در بر می‌گیرد و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰، به ۵۷۸ میلیون نفر و تا سال ۲۰۴۵، به ۷۸۳/۲ میلیون نفر افزایش یابد (۱). اکثر بیماران مبتلابه دیابت، دیابت نوع دوم دارند. دیابت به بیماری مزمن جدی و شایعی تبدیل شده است که سلامت انسان را به‌طور جدی تهدید می‌کند و درعین‌حال به عوارض پرهزینه‌ای منجر می‌شود که می‌تواند ناتوان‌کننده و حتی تهدیدکننده زندگی باشد. دیابت نوع دوم با مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد سلول‌های β مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین یکی از دلایل القای دیابت است و اختلال عملکرد سلول‌های β در دیابت نوع دوم نقش مهم‌تری دارد (۲).

درک پاتوفیزیولوژی دیابت مبتنی بر دانش اصول متابولیسم کربوهیدرات و عملکرد انسولین است. اگر تولید و ترشح انسولین بر اثر بیماری تغییر کند، دینامیک گلوکز خون نیز تغییر خواهد کرد. اگر تولید انسولین کاهش یابد، ورود گلوکز به سلول‌ها مهار می‌شود و در نتیجه، هیپرگلیسمی ایجاد می‌شود (۳). اگرچه مکانیسم‌های اساسی پیشرفت دیابت کاملاً درک نشده، مشخص شده است که برخی مولکول‌های ترشح‌شده از بافت‌های مختلف، مانند هیپاتوکین‌ها، میوکین‌ها، آدیپوکین‌ها می‌توانند در پاتوژنز این فرایند دخیل باشند (۴). حوادث قلبی و عروقی (بیماری‌های میکروواسکولار و ماکروواسکولار) در بزرگسالان، میان‌سالان و افراد مسن مبتلابه دیابت نوع دوم دو تا چهار برابر بیشتر از همتایان غیر دیابتی آن‌هاست (۵). اختلال عملکرد اندوتلیال یکی از علائم اولیه بیماری‌های عروقی مانند آترواسکلروز و فشار خون بالاست که با اختلال عملکرد اندوتلیال، گشاد شدن عروق و انقباض عروق مرتبط است (۶).

اندوتلیوم عروق عضو پیچیده‌ای با اعمال اندوکرینی است. اندوتلیوم تکثیر سلول عضله صاف، عملکرد پلاکتی، تون وازومتری و ترومبوزیس را تنظیم می‌کند (۷). التهاب، ترومبوز، سفتی شریان‌ها و اختلال در تنظیم تون عروقی و جریان خون ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال ممکن است در پاتوژنز آترواسکلروز در بیماران مبتلابه دیابت نوع دوم نقش داشته باشد (۶، ۸، ۹). همچنین سطوح بیومارکرهای عملکرد اندوتلیال در برآورد خطر بیماری‌های قلبی عروقی شاخصی مهمی به شمار می‌روند (۱۰). یکی از این بیومارکرها/آدرپین است.

آدرپین را در سال ۲۰۰۸ میلادی کومر و همکاران شناسایی کردند (۱۱). پروتئین آدرپین ترشحي متشکل از ۴۳ اسید آمینه است که با ژن مرتبط با هموستاز انرژی کدگذاری می‌شود (۱۲) و از بافت‌های مختلفی، از جمله مغز، قلب، کبد، کلیه، عضله اسکلتی و سلول‌های اندوتلیال عروق خونی بیان می‌شود.

اخیراً، نقش آدرپین در عملکرد اندوتلیالی در تحقیقات مورد توجه قرار گرفته است (۱۲، ۱۳). مطالعات بالینی نشان داده است که سطوح پلاسمایی آدرپین در بیماران مبتلابه دیابت نوع دوم در مقایسه با افراد سالم کاهش می‌یابد. علاوه بر این، سطوح پلاسمایی آدرپین، از طریق افزایش سطوح نیتريت/نیترات، با بهبود اتساع حاصل از جریان خون در برخی بیماری‌های مزمن مرتبط است (۱۶-۱۴). تعادل بین گشادشدن و انقباض عروق در دیابت، فشار خون بالا و پیری به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش بیان نیتريك اکسید سنتز اندوتلیال (eNOS)، کاهش اکسید نیتريك (۹) و تغییرات در فنوتیپ عروقی مختل می‌شود (۱۷، ۱۸). وو و همکاران در پژوهشی دریافته‌اند که سطوح پایین آدرپین سرم با آترواسکلروز در افراد مبتلابه دیابت نوع دو هم‌بستگی معکوس دارد. به اعتقاد آنان، سطح پایین آدرپین به اختلال اندوتلیال منجر می‌شود و ممکن است پیش‌بینی‌کننده جدید آترواسکلروز عروق کرونر باشد (۱۹).

نتایج مطالعه فوجی و همکاران نیز حاکی است که سطوح آدرپین سرم در افراد بی‌تحرك دارای اضافه وزن، با سختی شریان کاروتید رابطه معکوس و با آمادگی قلبی تنفسی رابطه مستقیم دارد (۲۰). لاورن و همکاران گزارش کردند که آدرپین در سلول‌های اندوتلیال عروقی بیان می‌شود و ممکن است مسیر انتقال سیگنال داخل‌سلولی را تحریک کند که به‌نوبه خود احتمال دارد در عملکرد اندوتلیال نقش داشته باشد (۱۴). در مجموع، تحقيقات نشان داده است که آدرپین می‌تواند تاحدودی فعالیت زیستی eNOS را از طریق اتصال به گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ۲ و در نتیجه، فعال‌سازی بالادستی مسیرهای فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز و کینازهای تنظیم‌شده با سیگنال خارج‌سلولی ۱ و ۲ تنظیم کند. بنابراین، درمان‌های مبتنی بر آدرپین می‌تواند قابلیت لازم را برای بهبود فعالیت اندوتلیوم ارتقای رشد و نمو رگ‌ها و به تأخیر افتادن بیماری‌های قلبی عروقی داشته باشد (۲۱-۲۴).

همچنین، گزارش شده است که آدرپین ممکن است گیرنده ناقل گلوکز ۴ را از طریق فسفوریلاسیون Akt فعال کند و متابولیسم گلوکز را بهبود بخشد (۱۴). مطالعه دیگری گزارش داده است که افزایش سطح سرمی آدرپین با خطر کم آترواسکلروز کاروتید در بیماران T2DM مرتبط است (۲۵). همچنین، اولین عامل پیش‌التهابی که با شرایط چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط است، فاکتور نکروز تومور آلفا است که در این شرایط، باعث کاهش بیان ژنی انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ در بافت آدیپوز می‌شود (۲۶). علاوه بر این، $TNF\alpha$ با فسفوریلاسیون سرین در گیرنده‌های انسولین می‌تواند به‌عنوان عامل مهارکننده انسولین عمل کند که در نهایت، به مقاومت انسولین در بدن منجر می‌شود (۳۰). شواهد قوی درباره این واقعیت وجود دارد که آدرپین می‌تواند با سرکوب تولید چندین سایتوکین پیش‌التهابی (فاکتور نکروز توموری آلفا، پروتئین واکنشی C و اینترلوکین ۶)، التهاب را مهار کند و عملکرد قلب و جریان خون کرونر را بهبود بخشد (۲۶-۲۹).

باعث افزایش بیان *آدروپین* در عروق بیماران مبتلا به T2DM می‌شوند یا خیر. در این مطالعه، فرض شده است که HIIT ممکن است با افزایش سطوح، *آدروپین* و Nox و FMD را بهبود بخشد. از این رو، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید در بیان ژن *آدروپین* و *TNFα* بافت عروقی و میزان نیتروکساید خون موش‌های نر دیابتی بود.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت نیمه تجربی روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار انجام شد. تعداد شصت سر موش صحرایی نر ده هفته‌ای با میانگین وزنی 20 ± 20 از مرکز تحقیقات فیزیولوژی اهواز تهیه شد. حیوانات مورد آزمایش در گروه‌های پنج‌تایی در قفسه‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. دمای محیط 22 ± 3 سانتی‌گراد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت $55/6 \pm 4$ درصد بود. بعد از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی حیوانات به مدت یک هفته (ده دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته) با دویدن روی نوارگردان آشنا شدند. سپس موش‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های سالم و دیابتی تقسیم شدند: ۱. گروه‌های سالم: این گروه‌ها شامل چهل سر موش نر هشت هفته‌ای بودند که به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل سالم، تمرین تناوبی، شم و تمرین تناوبی + سالیین تقسیم‌بندی شدند؛ ۲. گروه‌های دیابتی: این گروه شامل بیست سر موش نر ویستار هشت هفته‌ای بودند. که به صورت تصادفی به دو گروه دیابتی کنترل و دیابت+تمرین تناوبی تقسیم‌بندی شدند

نحوه ایجاد دیابت

برای ایجاد دیابت نوع دو، ابتدا نیکوتین آمید (120 mg/kg) به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد و پانزده دقیقه بعد، تک‌دوز STZ یا استرپتوزوتوسین 60 mg/kg حل شده در نرمال بافر سیترات $0/1$ مولار به صورت داخل صفاقی (ip)، به حیوان تزریق شد. سپس برای اطمینان از دیابتی شدن حیوان، میزان افزایش قند خون، ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ با استفاده از گلوکومتر ارزیابی شد. موش‌هایی که قند ناشتای آن‌ها بیشتر از 250 mg/dl بود، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۴۹). به دلیل خطر هایپوگلیسمی ناشی از STZ، موش‌ها شش ساعت بعد از تجویز STZ، تا ۲۴ ساعت بعد محلول گلوکز ۱۰ درصد دریافت کردند (۴۹).

پروتکل تمرین

یک هفته بعد از القای دیابت، موش‌ها در گروه مداخله ورزشی به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته، روی تردمیل تمرین تناوبی با شدت بالا انجام دادند. موش‌های گروه تمرین به مدت یک هفته برای آشناسازی با پروتکل تمرینی، با نهایت دقت و آرامش و با سرعت پایین و یکنواخت

شیوه زندگی کم‌تحرک به عنوان عامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی شناخته شده است؛ این وضعیت مخاطرات بیماری‌های قلبی عروقی را تا دو برابر افزایش می‌دهد (۳۱). یکی از عوامل اصلی افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط با سبک زندگی کم‌تحرک و ناسالم اختلال عملکرد اندوتلیال گزارش شده است (۳۲-۳۵). نتایج مطالعات حاکی از آن است که انجام فعالیت ورزشی بلندمدت باعث تغییرات گوناگونی در عملکرد قلبی عروقی، از جمله کاهش سفتی عروق و افزایش نیتریک اکساید پلازما می‌شود و به عنوان روش غیردارویی همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است (۳۶، ۳۷).

علاوه بر این، اختلالات در فراهمی زیستی اکسید نیتریک، پروتئین eNOS و بیان mRNA در افراد مبتلا به پیش‌دیابت پس از تمرینات هوازی بیشتر است (۳۸). تمرینات هوازی اختلال عملکرد اندوتلیال را هم‌زمان با افزایش سطوح پلاسمایی NOx در بیماران مبتلا به T2DM و فشار خون بالا بهبود می‌بخشد (۳۹، ۴۰). تحقیقات قبلی سطوح پلاسمایی بالای *آدروپین* و NOx را پس از تمرینات هوازی همراه با کاهش سفتی شریان‌ها و فشار خون در افراد مبتلا به فشار خون بالا ثبت کرده است (۲۰، ۴۱، ۴۲). در زمینه تأثیر فعالیت طولانی‌مدت ورزشی در سطوح *آدروپین* سرم نیز در مطالعه‌ای، سوری و همکاران نشان دادند که شانزده هفته فعالیت ورزشی هوازی به افزایش سطوح *آدروپین* در زنان دارای اضافه وزن کم‌تحرک منجر می‌شود (۴۳). همچنین، داوودی و همکاران در تحقیقی نشان دادند که دوازده هفته تمرین HIIT باعث افزایش *آدروپین* و NO و در نتیجه، بهبود عملکرد عروق و کاهش فشار خون در افراد دیابتی می‌شود (۴۴). شواهد تا امروز نشان می‌دهد که شدت تمرینات ورزشی مهم‌ترین عامل در بهبودهای گزارش شده در آمادگی قلبی تنفسی، شاخص گلیسمی و فشار خون است (۳۹، ۴۰، ۴۵). مطالعات قبلی نشان داد که تمرینات تناوبی با شدت زیاد، آثار برتری در عوامل خطر قلبی عروقی و بهبود در عملکرد عروقی در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن داشته است (۴۰، ۴۵، ۴۶).

اخیراً مطالعه‌ای نشان داد که ورزش با شدت بالا در بهبود پاسخ FMD در بیماران مبتلا به T2DM در مقایسه با ورزش با شدت کم برتر بود (۴۷). بنابراین، شدت عاملی است که در اثربخشی ورزش در بهبود عملکرد عروقی تأثیر می‌گذارد. به نظر می‌رسد که انواع مختلف تمرینات ورزشی ممکن است در عوامل خطر قلبی عروقی، آمادگی قلبی تنفسی، عملکرد عروقی و فشار خون آثار متفاوتی داشته باشد. برای مثال، مشخص شد که تکرار تمرینات مقاومتی، اما نه شدت تمرین، فشار خون را کاهش می‌دهد (۴۸). تمرینات HIIT بین شدت‌های بالا و پایین نوسان می‌کنند و ورزش با شدت بالا، مرتبط با تنش برشی بیشتر، در برخی بیماری‌های مزمن عملکرد عروقی و فشار خون را بهبود می‌بخشد (۴۰، ۴۸).

مکانیسم‌های مسئول تأثیر تمرینات HIIT در عملکرد عروقی در بیماران مبتلا به T2DM به طور کامل مشخص نشده است و تا جایی که اطلاع داریم، هیچ مطالعه‌ای بررسی نکرده است که آیا تمرینات HIIT

تردمیل قرار داده شدند. در پروتکل تمرین HIIT، ابتدا سه دقیقه گرم کردن با شدت ۳۰ درصد VO2max، پس از گرم کردن، تناوب‌های با شدت بالا (۸۰ تا ۹۰ درصد VO2max) از هفته اول تا هشتم شروع شد. تعداد تکرار تناوب با شدت بالا در هفته اول دو تکرار، در هفته دوم، سوم و چهارم، سه تکرار و از هفته پنجم تا هفته هشتم چهار تکرار بود. زمان تناوب با شدت بالا دو دقیقه و تناوب با شدت پایین نیز دو دقیقه بود. در انتها سه دقیقه سرد کردن با شدت ۳۰ درصد VO2max انجام گرفت. شیب دستگاه تردمیل در کل زمان اجرای پروتکل تمرین روی صفر درجه تنظیم شد. پروتکل تمرینی به کار برده شده در این تحقیق در جدول ۱ آورده شده است.

روی تردمیل قرار داده شدند و پروتکل آشناسازی مدنظر با سرعت‌های کمتر از تمرین تناوبی انجام شد، تا موش‌ها با شیوه دویدن روی نوارگردان آشنا شوند. هفته بعد از آشنایی، تمرین اصلی به مدت هشت هفته شروع و به پایان رسید. از هفته اول تا هشتم گروه‌های تمرین پروتکل ورزشی مربوط به خود را به مدت هشت هفته (پنج روز در هفته) انجام دادند. روز ششم، هر دو هفته یک بار، حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) اندازه‌گیری شد. با توجه به دسترسی نداشتن به ابزار مستقیم مانند دستگاه تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، از پروتکل غیرمستقیم و با دقت زیاد زیر استفاده شد.

گروه کنترل در هیچ‌گونه برنامه فعالیت ورزشی شرکت نکردند، ولی برای ایجاد سازگاری با محیط و یکسان سازی شرایط با موش‌های دیگر، در کنار

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی

هفته	سرعت گرم کردن (متر بر دقیقه)	سرعت فعالیت (متر بر دقیقه)	تعداد ست	سرعت سرد کردن (متر بر دقیقه)	زمان کل (دقیقه)
اول	۵	۱۲	۲	۵	۱۲
دوم	۵	۱۲	۳	۵	۱۶
سوم	۵	۱۶	۳	۵	۱۶
چهارم	۵	۱۸	۳	۵	۱۶
پنجم	۸	۲۱	۴	۸	۲۰
ششم	۸	۲۳/۵	۴	۸	۲۰
هفتم	۸	۲۳/۵	۴	۸	۲۰
هشتم	۱۰	۲۶	۴	۱۰	۲۰

طراحی و آماده سازی پرایمر برای پروسه Real Time PCR

برای بررسی بیان ژن های *TNF-α* و *آدروپین* در هر گروه، بررسی بافت‌ها با تکنیک Real Time PCR انجام شد. ابتدا، طراحی پرایمر انجام شد (جدول ۲) و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج و به cDNA تبدیل شد. سپس، cDNA به روش PCR تکثیر شد و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده بررسی شد. به منظور بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت‌ها در همه گروه‌های مورد بررسی، طبق پروتکل شرکت سازنده (کیاژن، آلمان) انجام گرفت. ابتدا به تخمک‌ها ۲۰۰-۳۰۰ لاندا کیزول اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰- قرار گرفت.

پس از ۲۴ ساعت، پلاک موجود در کرایوتیوب در حالت نیمه انجماد با سرسمپلر، خرد و سپس کمی پیپتاژ شد. سپس حدود ۱۰۰ لاندا کلروفرم به نمونه اضافه شد تا سلول‌ها لیز شود. این محلول باید حدود یک دقیقه با سلول‌ها در تماس می‌بود. پس از یک دقیقه، محلول با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از سانتریفیوژ محلول به سه فاز شفاف، سفیدرنگ و صورتی تقسیم شد. مایع شفاف قسمت بالایی لوله، که حاوی RNA بود، به آرامی برداشته و در میکروتیوب DEPC شده قرار داده شد. سپس ۱ سی‌سی ایزوپروپانول روی RNA شفاف ریخته

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های حاضر در هر گروه (گروه سالم و دیابت) از طریق تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین و زایلازین بیهوش شدند و سپس نمونه‌های خون به طور مستقیم از قلب موش‌ها گرفته و در لوله‌های فالتون جمع‌آوری شدند. پس از انعقاد، نمونه‌های خون با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت پانزده دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم آن جداسازی شد و برای مراحل بعدی تحقیق (اندازه‌گیری متغیرهای مدنظر) به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. برای بررسی NO ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) از کیت شرکت Promega (Promega Corp. USA) استفاده شد. با استفاده از این کیت سطح سرمی نیتريت به عنوان متابولیت اصلی NO اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری مقادیر انسولین از کیت الایزا (دیاکولون، فرانسه) استفاده شد. مقادیر گلوکز با استفاده از روش فتومتریک (پارس آزمون، ایران) و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) با روش ارزیابی مدل هموستازی و مطابق با فرمول زیر محاسبه شد (۳۵):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Glucose}] \times [\text{Insulin}] / 22/5 \times 18$$

$$\text{Ratio} = \frac{(E_{\text{target}})^{\Delta C_{\text{target}}}}{(E_{\text{reference}})^{\Delta C_{\text{reference}}}}$$

$$(\Delta C_{\text{reference}} = C_{\text{control}} - C_{\text{treatment}} \text{ و } \Delta C_{\text{target}} = C_{\text{control}} - C_{\text{treatment}})$$

در فرمول فوق E معرف Efficiency است و با استفاده از رسم منحنی استاندارد برای ژن به دست می‌آید.

جدول ۲. جدول توالی پرایمر

ژن	توالی
r-Enho-f	CAGAAGTGGTTGTGTGTGGA
r-Enho-r	GGACTGGATTGTGAGAGAGAG
rTNFα F	ATCCGAGATGTGGAAGTGGC
rTNFα R	TTTGCTACGACGTGGGCTAC

روش آماری

در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی انحراف معیار و میانگین استفاده شد. در بخش آمار استنباطی، برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف (KS) استفاده و همچنین، همسان بودن واریانس‌ها با آزمون Leven سنجیده شد. برای تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها و تعامل آن‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی (post hoc Tukey's test) استفاده شد. یافته‌ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد ($P < 0.05$) بررسی و تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌های این پژوهش نشان داد که القای دیابت موجب افزایش معنی‌دار سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین، انسولین و کاهش معنادار سطح نیتریک اکساید شد، ولیکن هشت هفته تمرین تناوبی شدید در گروه دیابت + ورزش سبب کاهش معنادار گلوکز و مقاومت به انسولین (نمودار ۱)، انسولین ($P < 0.001$) (جدول ۳) و افزایش سطح نیتریک اکساید با گروه دیابت شد ($P < 0.05$) (نمودار ۲). در ادامه، یافته‌های پژوهش نشان داد که القای دیابت همچنین موجب افزایش معنی‌دار میزان بیان ژن‌های $TNF-\alpha$ در بافت عروقی موش‌های دیابتی شد، به‌طوری که انجام هشت هفته تمرین تناوبی شدید در گروه دیابت + ورزش سبب کاهش معنادار ($P = 0.001$) میزان بیان ژن‌های $TNF-\alpha$ در بافت عروقی موش‌های دیابتی شد ($P = 0.001$) (نمودار ۳). همچنین، در این تحقیق القای دیابت باعث کاهش معنادار میزان بیان ژن آدروپین در بافت عروقی موش‌های دیابتی شد و به دنبال آن، هشت هفته تمرین تناوبی شدید در گروه دیابت + ورزش باعث افزایش معنادار میزان بیان ژن آدروپین در بافت عروقی موش‌های دیابتی شد ($P < 0.05$) (نمودار ۴).

شد و به مدت یک دقیقه با دست به هم زده شد. وقتی این دو با هم مخلوط شوند، مایع کداری را به وجود می‌آورند. پس از افزودن ایروپروپرانول، نمونه‌ها در سانتیفریوژ با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ده دقیقه قرار داده شدند. RNA استخراج شده تا زمان استفاده در دمای ۸۰- قرار گرفت. در این روش با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطه زیر، می‌توان درجه خلوص نمونه RNA را بررسی کرد:

$$C (\mu\text{g}/\mu\text{l}) = A_{260} \times \epsilon \times d/1000$$

پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه‌های مورد مطالعه، مراحل سنتز cDNA برطبق پروتکل شرکت سازنده (Fermentas, USA) انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. ابتدا، تمام پرایمرهای طراحی شده مربوط به تمامی ژن‌ها، بررسی شد. سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام گرفت. برای این منظور، ابتدا با استفاده از محلول کیزول، RNA کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد و برای اطمینان از آلودگی با DNA ژئومیک، در معرض (DNase I Fermentas) قرار گرفت. سپس کیفیت RNAهای استخراج شده با دستگاه اسپکتروفتومتری (DPI-1, Kiagen) ارزیابی شد. برای تهیه cDNA تک‌رشته‌ای از پرایمر Oligo dt MWG-Biotech, Germany و آنزیم نسخه‌برداری معکوس (Fermentas) استفاده و براساس پروتکل مربوطه انجام شد. هر واکنش PCR با استفاده از PCR master mix Applied Biosystems و SYBER Green در دستگاه ABI Step Biosystems, Sequences Detection One Applied Biosystems, Foster City, CA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. چهل سیکل برای هر چرخه Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی گراد برای بیست ثانیه، ۵۸-۶۰ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. نمودار Melting برای بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام شده و به صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی برای بررسی وجود آلودگی در هر واکنش ارزیابی شد. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Threshold Cycle: CT) ارزیابی شدند.

با استفاده از قراردادن داده‌ها در فرمول زیر

$$R = 2^{-(\Delta\Delta CT)}$$

$$\Delta\Delta CT = (CT_{\text{target}} - CT_{\text{reference}})_{\text{Time X}} - (CT_{\text{target}} - CT_{\text{reference}})_{\text{Time 0}}$$

منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن با استفاده از حداقل پنج غلظت لگاریتمی به ترتیب رقیق‌شونده از کنترل مثبت هر ژن رسم شد. میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمالیز شده و بیان ژن‌های گروه سالم به عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد.

جدول ۳. میانگین سطوح سرمی گلوکز، انسولین گروه‌های مختلف بعد از اجرای تمرین تناوبی

گروه‌ها	کنترل	شم	تمرین تناوبی	تمرین تناوبی+سالین	دیابت	دیابت+تمرین تناوبی	P
گلوکز (mg/dl)	۱۰۸/۰۱±۳/۵۲*	۱۰۶/۱۰±۴/۴۸*	۸۸/۷۹±۳/۱۸**	۹۲/۸±۳/۴۹**	۲۶۸/۸۲±۲۲/۴۵*	۱۸۳/۴۳±۱۲/۴۸**	P<۰/۰۰۱
انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)	۹/۹۴±۰/۳۲b*	۹/۹۷±۰/۱۴b*	۹/۴۶±۰/۳۲b*	۹/۵۰±۰/۳۱b*	۱۳/۰۲±۰/۷۱#	۱۲/۳۷±۰/۳۵#	P<۰/۰۰۱

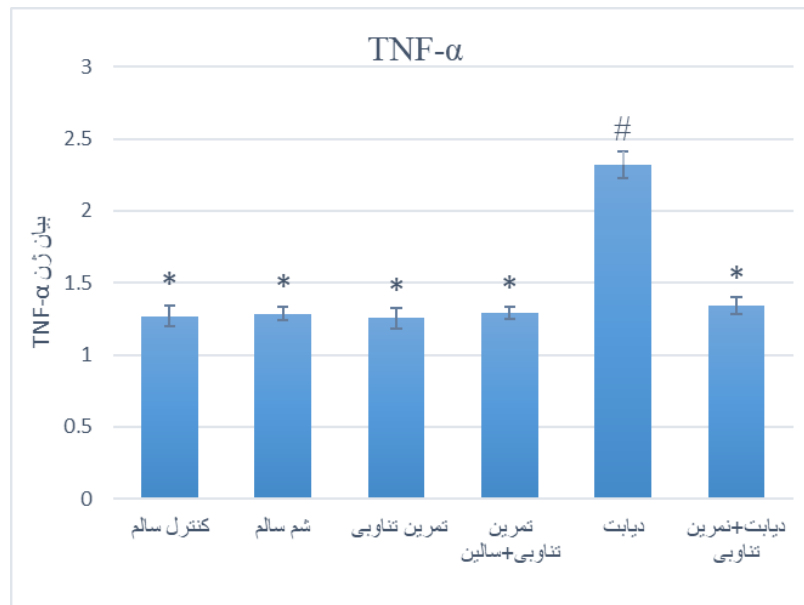
(معنی‌داری مقایسه میانگین گروه‌ها در گروه‌های مختلف؛ #: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه کنترل؛ *: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه دیابت)



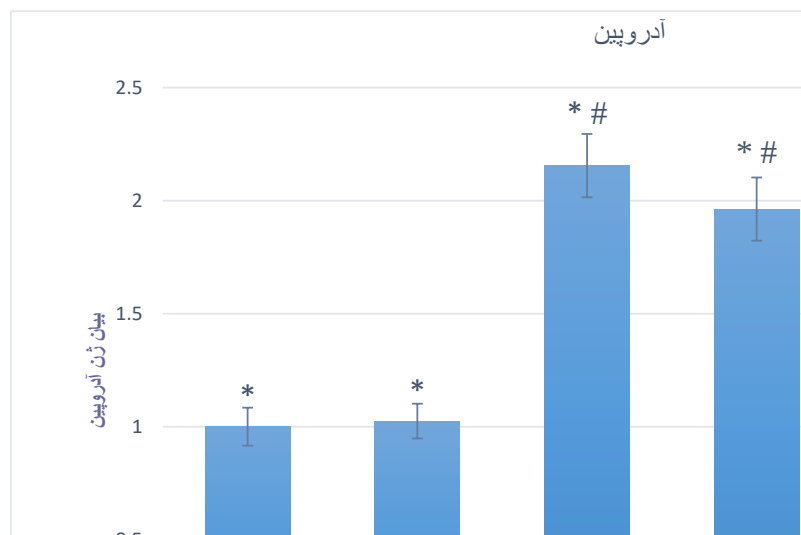
نمودار ۱. مقایسه میانگین سطوح مقاومت به انسولین در گروه‌های مختلف (#: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه کنترل؛ *: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه دیابت)



نمودار ۲. مقایسه میانگین سطوح سرمی NO در گروه‌های مختلف (#: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه کنترل؛ *: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه دیابت)



نمودار ۳. مقایسه میانگین سطوح سرمی $TNF-\alpha$ در گروه‌های مختلف (#): وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه کنترل؛ *: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه دیابت



نمودار ۴. مقایسه میانگین سطوح سرمی آدروپین در گروه‌های مختلف (#): وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه کنترل؛ *: وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه دیابت

و این تغییر از لحاظ آماری معنادار بود ($P < 0.05$) که با تحقیق فرزانی هم‌خوان است (۴۹).

تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی از هشت روش مقاومت به انسولین را تعدیل می‌کنند: ۱. افزایش گیرنده‌های انسولین؛ ۲. افزایش پروتئین و mRNA ناقل گلوکز (GLUT4)، ۳. افزایش گلیکوژن سنتتاز، پروتئین کیناز-B و هگزوکیناز، ۴. بهبود پیام‌رسان داخل سلولی انسولین و تأثیر در مولکول‌های واسطه در سیگنال انسولین نظیر

بحث

در پژوهش نیمه‌تجربی حاضر، اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید در بیان ژن آدروپین و TNF بافت عروقی، سطح سرمی نیتریک اکساید، گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های نر دیابتی مطالعه شد. در مطالعه حاضر، سطح گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین پس از هشت هفته تمرین تناوبی شدید در موش‌های دیابتی کاهش یافت

مطالعات نشان داده‌اند که فاکتورهای التهابی مثل $TNF-\alpha$ می‌توانند سوبسترای گیرنده انسولین (IRS) در سرین را از طریق مسیرهای JNK و IKK-B/NF-KB فسفوریله و در نتیجه، مسیر سیگنالینگ انسولین را تخریب کنند (۶۵). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که $IL-6$ و $TNF-\alpha$ در ژن پروتئین $GULT4$ اثر مهاری دارد (۶۶) و میزان $GLUT4$ در سلول را کاهش می‌دهد (۶۷). به علاوه، به نظر می‌رسد تأثیر التهاب در متابولیسم گلوکز از طریق اثر مستقیم در پانکراس نیز باشد (۶۸). تمامی این تغییرات به توسعه مقاومت به انسولین، کاهش برداشت گلوکز و در نهایت، دیابت نوع دو منجر می‌شود (۶۷). همچنین، پیکی و همکاران (۶۹) نشان داده‌اند که اختلال در عملکرد اندوتلیال عروق در سندرم متابولیک پیش‌دیابتی ناشی از آثار $TNF-\alpha$ و متعاقب آن تولید رادیکال سوپر اکساید است. گائو و همکاران نشان داده‌اند افزایش بیان $TNF-\alpha$ باعث تولید ROS می‌شود که به اختلال در عملکرد اندوتلیال عروق افراد دیابتی منجر می‌شود (۷۰).

همچنین، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که اثر مستقیم $TNF-\alpha$ در NO از طریق تنظیم کاهشی بیان eNOS و تقلیل تولید NO در عروق مختلف است (۶۹-۷۲). گودوین و دیگران (۸۸) نشان داده‌اند که $TNF-\alpha$ بیان mRNA و پروتئین ASS (آرژنین سوکسینات سنتتاز) در سلول‌های اندوتلیال عروقی آنورت را کاهش می‌دهد و به‌طور مستقیم به کاهش تولید NO منجر می‌شود. گائو و همکاران (۶۹-۷۰) گزارش داده‌اند که $TNF-\alpha$ وازودیلاسیون عروقی وابسته به NO را در آرتریول‌های کرونری دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد. همچنین، عبدالکرا و همکاران در تحقیق «مقایسه تأثیر تمرین ورزشی با دو شدت مختلف (سه بار در هفته به مدت سه ماه) بر سیتوکین‌های التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ چاق» نشان دادند که میانگین مقادیر $TNF-\alpha$ ، HOMA-IR در هر دو گروه به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. همچنین، آن‌ها نشان دادند که تمرین ورزشی با شدت بالاتر سیتوکین التهابی را بیشتر از تمرینات ورزشی با شدت پایین در بیماران دیابتی نوع ۲ چاق تعدیل می‌کند (۶۱).

پژوهش‌ها همچنین نشان داده‌اند تمرینات ورزشی با تأثیرات ضدالتهابی (مهار مسیرهای پیام‌رسانی پیش‌التهابی و القای مسیرهای ضدالتهابی)، در بهبود التهاب و مقاومت به انسولین در مبتلایان به دیابت نوع دوم نقشی اساسی دارند (۷۳، ۷۴). در نمونه‌های حیوانی، مشخص شد که شش هفته تمرین شدید با حجم کم به بهبود التهاب ناشی از دیابت منجر شد (۷۵). همچنین، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی موجب کاهش مقدار $TNF-\alpha$ در بیماران دیابتی، افراد سالم و بیماران قلبی عروقی می‌شود، هرچند در برخی از پژوهش‌ها، کاهش $TNF-\alpha$ پس از تمرین ورزشی

افزایش بیان ERK2، افزایش فعالیت PI3K یا Akt/PKB و بهبود سیگنال AMPK (۵۰)؛ ۵. افزایش تحویل گلوکز به عضله؛ ۷. کاهش تجمع تری‌گلیسرید در سلول عضلانی؛ ۸. کاهش رهایش اسیدهای چرب و افزایش اکسیداسیون و پاک‌سازی آن‌ها (۵۱).

همچنین، در مطالعه حاضر، سطح NO بعد از القای دیابت به‌طور معناداری کاهش یافت، اما پس از هشت هفته تمرین تناوبی شدید سطح NO به‌طور معناداری افزایش پیدا کرد ($P < 0.05$). گریاجاوا و همکاران نشان دادند نه هفته دویدن روی تردمیل موجب افزایش NO در موش‌های دیابتی می‌شود (۵۲). ژانگ و همکاران نیز در مطالعه خود، افزایش در سطوح NO، متعاقب ده هفته تمرین را مشاهده کردند. ورزش موجب افزایش تولید NOx می‌کارد، میزان پروتئین eNOS و افزایش حساسیت به فسفوریلاسیون eNOS ناشی از تحریک انسولین می‌شود (۵۳). همان‌طور که نشان داده شد، القای دیابت باعث هایپرگلیسمی، افزایش مقادیر LDL (به‌صورت غیرمعنادار) و مقاومت به انسولین می‌شود که هرکدام از این فاکتورها به روشی باعث اختلال در عملکرد اندوتلیال افراد دیابتی می‌شوند (۵۴). یکی از این روش‌ها اختلال در مسیر تولید NO در بیماران دیابتی است که در مطالعات مختلف گزارش شده است (۵۵، ۵۶).

تحقیقات نشان داده‌اند که هایپرگلیسمی می‌تواند باعث فعال‌سازی پروتئین کیناز C و افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژنی شود که تولید نیتریک اکساید را مهار می‌کنند و این پدیده مکانیسم مهمی در اختلال عملکرد اندوتلیالی در دیابت است (۴۶، ۵۷، ۵۸). مطالعات نیز نشان داده‌اند که انسولین در شرایط فیزیولوژیکی باعث رهایش نیتریک اکساید می‌شود، درحالی‌که در هنگام مقاومت انسولینی، مسیر رهایش NO آسیب می‌بیند و میزان رهایش NO کاهش می‌یابد (۵۹). همچنین، کاهش تولید و فعالیت زیستی NO ناشی از مقاومت به انسولین در دیابت، سبب انبساط‌نیافتن عروقی و پرفشار خونی می‌شود (۶۰). در نتیجه، افزایش تولید و فعالیت NO سبب کاهش فشار خون و بهبود حساسیت انسولینی می‌شود.

همچنین، نتایج تحقیق ما نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید باعث کاهش بیان ژن $TNF-\alpha$ در بافت عروقی موش‌های دیابتی می‌شود. در خصوص آثار ورزش در بیان $TNF-\alpha$ ، نتایج این مطالعه با نتایج تحقیق عبدالکرا و همکاران (۶۱)، کاظمی و همکاران (۶۲) و سمایی و همکاران هم‌خوان و با نتایج جورج و همکاران (۶۳) و ارسلان و همکاران (۶۴) ناهم‌خوان است که از دلایل ناهم‌خوانی می‌تواند نوع دیابتی شدن موش‌ها یا نوع متفاوت پروتکل تمرینی یا نوع متفاوت نمونه‌ها باشد.

درمان با آدروپین باعث کاهش قابل توجه در سطح گلوکز خون، HbA1C، HOMA-IR و افزایش HOMA- β سطح انسولین سرم می شود. علاوه بر این، تزریق داخل صفاقی آدروپین می تواند باعث کاهش سطح سرمی TC، TG، LDL-C و افزایش سطوح HDL-C شود.

آدروپین همچنین می تواند به طور مؤثری تغییرات در $TNF-\alpha$ و IL-6 و بیان mRNA iNOS را اصلاح کند. بنابراین، نتایج این مطالعه نشان داد که آدروپین دارای آثار ضد دیابتی و ضد دیس لیپیدی در بیماران T2DM است (۸۴). از آنجا که عملکرد رگ ها و حساسیت به انسولین به شدت با هم ارتباط دارند، به این نتیجه می رسیم که آدروپین می تواند در اندوتلیوم تأثیر مستقیم داشته باشد. بر این اساس، این پروتئین جدید ماده ای بالقوه برای سلامت رگ ها است و می تواند به عنوان ماده ای مهم در بیماری های قلبی عروقی در نظر گرفته شود (۸۵). به نظر می رسد آدروپین با چندین مکانیسم احتمالی آثار خود را اعمال کند:

۱. آدروپین می تواند پروتئین Akt کیناز را فعال کند و این پروتئین از سه مسیر، فعال سازی eNOS از طریق فسفوریلاسیون آمینواسید ser177، مسیرهای مستقل از NO مانند Foxo، P21/P27، GSK3 و تجمع سلول های پایه اندوتلیوم که از مغز استخوان به وجود می آیند، به تنظیم دوام و عملکرد اندوتلیوم عروقی و تولید شبکه ای از مویرگ ها پس از تولد و در نتیجه ارتقای عملکرد عروقی کمک می کند. همچنین، آدروپین می تواند تا حدودی فعالیت زیستی eNOS را از طریق فعال سازی VEGFR2 و در نتیجه فعال سازی PI3K-Akt و ERK1/2 تنظیم کند.

۲. علاوه بر این، داده ها نشان می دهد که آدروپین به تنظیم کاهشی ژن تحریک کننده $PGC-1\alpha$ منجر می شود که شامل Pdk4 و CPT1b است. CPT1b و Pdk4 از طریق PDH نقش دروازانی در اکسیداسیون اسید چرب و اکسیداسیون گلوکز بازی می کنند (۸۶). بنابراین، آدروپین، از طریق تنظیم کاهشی مهار کننده های پیروات دهیدروژناز (مانند PDK4)، موجب افزایش فعالیت پیروات دهیدروژناز و در نتیجه، افزایش مصرف گلوکز می شود. همچنین، گزارش شده است که آدروپین با تنظیم کاهشی PTEN، سبب افزایش فسفوریلاسیون AKT ناشی از انسولین می شود که آن نیز با یک افزایش بالقوه در سطوح پایه PIP3 و بیان سطح سلولی GLUT4 همراه است (۸۷). همه این یافته ها نشان می دهد که آدروپین ممکن است کاندیدای متعددی برای توسعه درمان به منظور بهبود مقاومت انسولین در دیابت نوع ۲ باشد (۸۹).

نتیجه گیری

به طور کلی، داده ها نشان داد که آدروپین علاوه بر آثار متابولیکی مهم،

گزارش نشده است (۷۶). در مطالعه ای دیگر، گزارش شد که افزایش میزان اپی نفرین در نتیجه ورزش می تواند پاسخ $TNF-\alpha$ را تقلیل دهد و از این طریق، به کاهش التهاب منجر شود (۷۷). همچنین، تمرین منظم می تواند از طریق افزایش فاکتورهای ضد التهابی، نظیر IL-4 و IL-10، باعث کاهش $TNF-\alpha$ شود (۷۸). در مجموع، این مطالعات نشان می دهند که فعالیت ورزشی منظم می تواند غلظت های نشانگرهای التهابی را در افراد با مقادیر زیادی از التهاب کاهش دهد.

نتایج این تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید باعث افزایش معنی دار بیان ژن آدروپین در عروق موش های دیابتی می شود. ما هیچ مطالعه ای مشاهده نکردیم که به بررسی اثر ورزش بر آدروپین عروق در افراد دیابتی بپردازد. این مطالعه اولین مطالعه در این زمینه است، اما درباره آثار ورزش در آدروپین، نتایج این مطالعه با نتایج تحقیق فوجی و همکاران (۴۲)، فوجی و همکاران (۲۰)، سوری و همکاران (۴۳) و وسدی و همکاران (۷۹) همسو است. داوودی و همکاران به بررسی اثر تمرینات HIIT در میزان آدروپین و NO در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند و به این نتیجه رسیدند که دوازده هفته تمرین HIIT باعث افزایش آدروپین و NO و در نتیجه، بهبود عملکرد عروق و کاهش فشار خون در افراد دیابتی می شود (۸۰).

وسدی و همکاران در تحقیق خود نشان دادند که سطح سرمی آدروپین و عملکرد عروقی بعد از دوازده هفته تمرین هوازی در زنان یائسه دیابتی افزایش یافته است (۷۹). فوجی و همکاران نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی سبب افزایش آدروپین می شود و افزایش آدروپین شریانی با افزایش فسفوریلاسیون eNOS شریانی و تولید NO در ارتباط بود (۸۱). همچنین، فوجی و همکاران (۲۰۱۵) در تحقیقی نشان دادند سطح سرمی آدروپین بعد از هشت هفته تمرین ورزشی هوازی در افراد میان سال و مسن افزایش یافته بود و سطح آدروپین با سختی شریانی کاروتید ارتباط منفی و با سطح پلاسمایی NO و آمادگی قلبی تنفسی ارتباط مثبتی داشت. بنابراین، نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش در آدروپین ممکن است در کاهش سختی شریانی ناشی از ورزش شرکت کند (۴۱).

نوری و غفرانی در تحقیقی نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی و تداومی سبب افزایش معنادار مقادیر آدروپین و نیتریک اکساید و کاهش فشار خون در جوانان چاق می شود (۸۲)، اما در خصوص میزان آدروپین در افراد دیابتی، وو و همکاران در تحقیقی نشان دادند که سطح سرمی آدروپین در افراد دیابتی در مقایسه با افراد غیر دیابتی، به طور قابل توجهی کمتر است (۸۳). آکیلار و همکاران نیز در تحقیقی به مدت ده روز آدروپین را به موش های دیابتی تزریق کردند. نتایج تحقیق آن ها نشان داد که

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

تشکر و قدردانی

از همه کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند تشکر و قدردانی می کنیم.

اختصارات

دیابت نوع ۲	T2DM
فدراسیون بین المللی دیابت	IDF
ژن مرتبط با هموستاز انرژی	Enho
نیتريت/نیترات	NOx
گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ۲	VEGFR2
فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز	PI3K-Akt
کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی ۱ و ۲	ERK1/2
گیرنده ی ناقل گلوکز ۴	GLUT4
فاکتور نکروز تومور آلفا	TNF α
تمرینات تناوبی با شدت بالا	HIIT

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش با تصویب کمیته اخلاق در پژوهش با کد IR.UMA.REC.1403.084 اجرا شده است.

حامی مالی

بخشی از هزینه های این کار تحقیقاتی با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی تامین شده است.

مشارکت نویسندگان

طراحی و نظارت: رقیه افرونده و رضا فرضی زاده؛ جمع آوری داده ها: حسین تیموری زمانه و حمید ملکشاهی نیا؛ آنالیز و تفسیر داده ها: حسین تیموری زما، رقیه افرونده و حمید ملکشاهی نیا.

References

1. Naseri K, Saadati S, Ghaemi F, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Sadeghi A, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammation, oxidative stress, and circulating adiponectin and leptin concentration in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *European J Nutr*. 2023;62(2):543-61. [[10.1007/s00394-022-03012-9](#)] [[PMID](#)]
2. Tan A, Li T, Yang J, Yu J & Chen H. Irisin attenuates pyroptosis in high glucose-induced pancreatic beta cells via the miR-133a-3p/FOXO1 axis. *Endokrynologia Polska*. 2023;74(3):277-84. [[10.5603/ep.a2023.0035](#)] [[PMID](#)]
3. Balducci S, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, Vitale M, et al. Relationships of changes in physical activity and sedentary behavior with changes in physical fitness and cardiometabolic risk profile in individuals with type 2 diabetes: the Italian diabetes and exercise study 2 (IDES_2). *Diabetes Care*. 2022;45:213-21. [[10.2337/dc21-1505](#)] [[PMID](#)]
4. Soltani S, Beigrezaei S, Malekhamdi M, Clark CCT & Abdollahi S. Circulating levels of adropin and diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*. 2023; 23(1):73. [[10.1186/s12902-023-01327-0](#)] [[PMID](#)]
5. Hadi AH, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health Risk Manage*. 2007;3(6):853-76. [[PMID](#)]
6. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction-A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2013;1832 (12):2216-31. [[10.1016/j.bbadis.2013.08.006](#)] [[PMID](#)]
7. Hua J, Malinski T. Variable effects of LDL subclasses of cholesterol on endothelial nitric oxide/peroxynitrite balance-the risks and clinical implications for cardiovascular disease. *Int J Nanomed*. 2019;18(14): 8973-87. [[10.2147/ijn.s223524](#)] [[PMID](#)]
8. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2444-52. [[10.1093/eurheartj/ehi142](#)] [[PMID](#)]
9. Byrkjeland R, Njerve IU, Arnesen H, Seljeflot I, Solheim S. Reduced endothelial activation after exercise is associated with improved HbA1c in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Vascular Dis Res*. 2017;14(2):94-103. [[10.1177/147916411667 90 77](#)] [[PMID](#)]
10. Ghardashi Afousi A, Gaeini A, Gholami Borujeni B. The effect of aerobic interval training on endothelial vascular function in type 1 diabetes patients. *Rehabil Res Nurs*. 2016;2(3): 27-39. [[Link](#)]
11. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab*. 2008;8:468-81. [[10.1016/j.cmet.2008.10.011](#)] [[PMID](#)]
12. Butler AA, Zhang J, Price CA, Stevens JR, Graham JL, Stanhope KL, et al. Low plasma adropin concentrations increase risks of weight gain and metabolic dysregulation in response to a high-sugar diet in male nonhuman primates. *J Biol Chem*. 2019;294(25):9706-19. [[10.1074/jbc.RA119.007528](#)] [[PMID](#)]
13. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110. [[10.1016/j.peptides.2014.03.021](#)] [[PMID](#)]
14. Caf F, Algul S, Koyun M. Investigation of the irisin, preptin and adropin levels in the blood serum of Albarnus tarichi. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand)*. 2017;63(8):95-99. [[10.14715/cmb/2017.63.8.20](#)] [[PMID](#)]
15. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122:S185-92. [[10.1161/circulationaha.109.931782](#)] [[PMID](#)]
16. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(5):751-8. [[10.1515/cclm-2013-0844](#)] [[PMID](#)]
17. Zhang C, Zhao L, Xu W, Li J, Wang B, Gu X, et al. Correlation of serum adropin level with coronary artery disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(16):1255-7. [[PMID](#)]
18. Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, et al. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PLoS One*. 2014;9(4):e93545. [[10.1371/journal.pone.0093545](#)] [[PMID](#)]
19. Fujie S, Hasegawa N, Horii N, Uchida M, Sanada K, Hamaoka T, et al. Aerobic exercise restores aging-associated reductions in arterial adropin levels and improves adropin-induced nitric oxide-dependent vasorelaxation. *J Am Heart Association*. 2021; 10(10): e020641. [[10.1161/jaha.120.020641](#)] [[PMID](#)]
20. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 1 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(5):751-8. [[10.1515/cclm-2013-0844](#)] [[PMID](#)]
21. Fujie S, Hasegawa N, Kurihara T, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M. Association between aerobic exercise training effects of serum adropin level, arterial stiffness, and adiposity in obese elderly adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(1):9-14. [[10.1139/apnm-2016-0310](#)] [[PMID](#)]
22. Oruc CU, Akpınar YE, Dervişoğlu E, Amikishiyev S, Salmaslıoğlu A, Gurdol F, et al. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*. 2017;55(1):44-139. [[10.1515/cclm-2016-0329](#)] [[PMID](#)]
23. Neethu A, Jayashree K, Senthilkumar GP, Ramesh Babu K, Vadivelan M. Circulating adropin and vascular endothelial growth factor receptor-1 levels in age-related macular degeneration and T1DM patients: A cross-sectional study. *J Fam Med Primary Care*. 2020; 9(9):4875-9. [[10.4103/jfmpc.jfmpc 813 20](#)] [[PMID](#)]
24. Örnek N, Örnek K, Aydin S, Yilmaz M, Ölmez Y. Serum

- vascular endothelial growth factor receptor-1 and adropin levels in age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(4):556-60. [[10.18240/ijo.2016.04.13](#)] [[PMID](#)]
24. Hosseini H, Abedi B, Fatollahi H. The Effect of Aerobic water-based training on Adiponectin levels, insulin resistance and Lipid profile in ageing Men. *Yafte*. 2019;21(1):99-11. [[Link](#)]
25. Wei W, Liu H, Qiu X, Zhang J, Huang J, Chen H, et al. The association between serum adropin and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndrome*. 2022;14(1):27. [[10.1186/s13098-022-00796-y](#)] [[PMID](#)]
26. Skrzypski M, Kołodziejki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Wojciechowski T, Janicka P, Krazek M, et al. Daily treatment of mice with type 2 diabetes with adropin for four weeks improves glucolipid profile, reduces hepatic lipid content, and restores elevated hepatic enzymes in serum. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9807. [[10.3390/ijms23179807](#)] [[PMID](#)]
27. Ali II, D-Souza C, Singh J, Adeghate E. Adropin's role in energy homeostasis and metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8318. [[10.3390/ijms23158318](#)] [[PMID](#)]
28. Ghoshal S, Stevens JR, Billon C, Girardet C, Sitaula S, Leon AS, et al. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Mol Metab*. 2018;8(1):51-64. [[10.1016/j.molmet.2017.12.002](#)] [[PMID](#)]
29. Jasaszewili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin as a fat-burning hormone with multiple functions—Review of a decade of research. *Mol*. 2020;25(3):549. [[10.3390/molecules25030549](#)] [[PMID](#)]
30. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, Stecco C, Malendowicz LK, De Caro R. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem*. 2010 Sep;58:825-37. [[10.1369/jhc.2010.956300](#)] [[PMID](#)]
31. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exercise*. 2010;42(5):879-85. [[10.1249/mss.0b013e3181c3aa7e](#)] [[PMID](#)]
32. Valipour F, Khadem Ansari MH, Valizadeh N, Rasmi Y. Endothelial function biomarkers and lipid profile in women and men with metabolic syndrome. *Stud Med Sci*. 2011;22(5):474-9. [[Link](#)]
33. Boomi Ghuchane Atigh M, Malekaneh M, Mashreghi Moghaddam H, Anani Sarab G. Evaluation of oxidative stress and homocysteine level in patients with acute myocardial infarction: a case-control study. *J Birjand Univ Med Sci*. 2016;23(2):141-8. [[Link](#)]
34. Lopez-Domenech S, Martinez-Herrera M, Rocha M. Dietary weight loss intervention improves subclinical atherosclerosis and oxidative stress markers in leukocytes of obese humans. *Int J Obesity*. 2019;43(11):2200-9. [[10.1038/s41366-018-0309-5](#)] [[PMID](#)]
35. Hua J, Malinski T. Variable effects of LDL subclasses of cholesterol on endothelial nitric oxide/peroxynitrite balance- the risks and clinical implications for cardiovascular disease. *Int J Nanomed*. 2019;18(14):8973-87. [[10.2147/ijn.s223524](#)] [[PMID](#)]
36. Hosseini H, Abedi B, Fatollahi H. The Effect of Aerobic water-based training on Adiponectin levels, insulin resistance and Lipid profile in ageing Men. *Yafte*. 2019;21(1):99-11. [[Link](#)]
37. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*. 2009;39(10):797-812. [[10.2165/11317750-000000000-00000](#)] [[PMID](#)]
38. Wang S, Li J, Zhang C, Xu G, Tang Z, Zhang Z, et al. Effects of aerobic exercise on the expression and activities of nitric oxide synthases in the blood vessel endothelium in prediabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2019;17(5):4205-12. [[10.3892/etm.2019.7437](#)] [[PMID](#)]
39. Izadi MR, Afousi AG, Fard MA, Bigi MAB. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. *J Physiol Biochem*. 2018; 74(1):47-55. [[10.1007/s13105-017-0602-0](#)] [[PMID](#)]
40. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro-and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian J Med Sci Sports*. 2014;24(2):e69-76. [[10.1111/sms.12112](#)] [[PMID](#)]
41. Fujie S, Hasegawa N, Sato K, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(10):H1642-7. [[10.1152/ajpheart.00338.2015](#)] [[PMID](#)]
42. Fujie S, Sato K, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T. Serum adropin level is associated with exercise training-induced improvement of arterial stiffness in obese adults. *Circulation*. 2015;132 (Suppl_3):A17026. [[10.1161/circ.132.suppl_3.17026](#)]
43. Soori R, Ramezankhani A, Ravasi AA, Akbarnejad A. Effect of aerobic exercise and caloric restriction on serum adropin levels and HOMA-IR in obese sedentary women. *Sport Physiol*. 2017;9(34):49-62. [[Link](#)]
44. Davoodi M, Hesamabadi BK, Ariabood E, Izadi MR, Ghardashi-Afousi A, Bigi MAB, et al. Improved blood pressure and flow-mediated dilatation via increased plasma adropin and nitrate/nitrite induced by high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Exp Physiol*. 2022;107:813–824. [[10.1113/ep089371](#)] [[PMID](#)]
45. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011;111(6):1554-60. [[10.1152/japplphysiol.00921.2011](#)] [[PMID](#)]
46. Wisløff U, Støylen A, Loennechen J, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram P, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: A randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94. [[10.1161/circulationaha.106.675041](#)] [[PMID](#)]
47. Silva CAD, Lopes Vasconcelos-Filho FS, Serafim M, Botura E, Rocha-e-Silva RCD, Pacheco C, et al. Effect of high-intensity exercise on endothelial function in patients with T2DM. *Revista Brasileira de*

- Medicina do Esporte. 2016;22(2):126-30. [[10.1590/1517-869220162202151254](#)]
48. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2):151-60. [[10.1177/1741826711400512](#)] [[PMID](#)]
49. Farzanegi P. The effect of regular swim training with two different time periods on serum levels of NO, VEGF, and TGF- β 1 in diabetic male rats. *Pathobiol Res*. 2017;20(2):37-48. [[Link](#)]
50. Mori T, Sakaue H, Iguchi H, Gomi H, Okada Y, Takashima Y, et al. Role of Kruppel-like factor 15 (KLF15) in transcriptional regulation of adipogenesis. *J Biol Chem*. 2005;280:12867-75. [[10.1074/jbc.m410515200](#)] [[PMID](#)]
51. Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, Kambara T, Uemura Y, Yuasa D, et al. Transcriptional regulation of an insulin-sensitizing adipokine adiponin/CTR12 in adipocytes by Kruppel-like factor 15. *PLoS One*. 2013;8(12):e83183. [[10.1371/journal.pone.0083183](#)] [[PMID](#)]
52. Grijalva J, Hicks S, Zhao X, Medikayala S, Kaminski PM, Wolin MS, et al. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:34. [[10.1186/1475-2840-7-34](#)] [[PMID](#)]
53. Zhang QJ, Li QX, Zhang HF, Zhang KR, Guo WY, Wang HC, et al. Swim training sensitizes myocardial response to insulin: Role of Akt-dependent eNOS activation. *Cardiovasc Res*. 2007;75(2): 369-80. [[10.1016/j.cardiores.2007.04.015](#)] [[PMID](#)]
54. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *The Lancet*. 2005;365(9473):1817-20. [[10.1016/s0140-6736\(05\)6 65 85-3](#)] [[PMID](#)]
55. Mehri Alvar Y, Sayevand Z, Erfani Adab F, Heydari Moghadam R, Samavat Sharif MA, Karami S. The effects of five weeks' resistance training on some vascular growth factors in sedentary men. *Sport Physiol*. 2016;8(29):15-30. [[10.22089/spj.2016.645](#)]
56. Sansbury BE, Hill BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Rad Biol Med*. 2014;73:383-99. [[10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.016](#)] [[PMID](#)]
57. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370-9. [[10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023](#)] [[PMID](#)]
58. Brouwers O, Niessen P, Haenen G, Miyata T, Brownlee M, Stehouwer C, et al. Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in rat mesenteric arteries is mediated by intracellular methylglyoxal levels in a pathway dependent on oxidative stress. *Diabetologia*. 2010;53(5):989-1000. [[10.1007/s00125-010-1677-0](#)] [[PMID](#)]
59. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1996;98(4):894. [[10.1172/jci118871](#)] [[PMID](#)]
60. Ghardashi Afousi AR, Gaeini A, Gholami Borujeni B. The effect of aerobic interval training on endothelial vascular function in type 2 diabetes patients. *IJRN*. 2016;2(3):27-39. [[Link](#)]
61. Abd El- Kader SM, Gari AM, Salah El-Den AEM. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *African Health Sci*. 2013;13(4):857-63. [[10.4314/ahs.v13i4.1](#)] [[PMID](#)]
62. Kazemi F, Ebrahim K, Zahedi Asl S. Effects of Aerobic Training on Plasma Concentration of Apelin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. *Med J Tabriz Univ Med Sci Health Services*. 2014;36(3):62-67. [[Link](#)]
63. Arslan M, Ipekci SH, Kebapcilar L, Dogan Dede N, Kurban S, Erbay E, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on MDA and TNF- α Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Sch Res Notices*. 2014; 2014: 820387. [[10.1155/2014/820387](#)] [[PMID](#)]
64. Jorge ML1, de Oliveira VN, Resende NM, Paraíso LF, Calixto A, Diniz AL, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab*. 2011;60(9):1244-52. [[10.1016/j.metabol.2011.01.006](#)] [[PMID](#)]
65. Kassem M, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflammation*. 2013;2013:139239. [[10.1155/2013/139239](#)] [[PMID](#)]
66. Yaturu S, Rains J, Jain SK. Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF- α levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine*. 2008;44(1):168-71. [[10.1016/j.cyto.2008.07.471](#)] [[PMID](#)]
67. Moller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(6):212-7. [[10.1016/s1043-2760\(00\)00272-1](#)] [[PMID](#)]
68. Strom A, Kolb H, Martin S, Herder C, Simon MC, Koenig W, et al. Improved preservation of residual beta cell function by atorvastatin in patients with recent onset type 1 diabetes and high CRP levels (DIATOR trial). *PLoS One*. 2012;7(3):e33108. [[10.1371/journal.pone.0033108](#)] [[PMID](#)]
69. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM, et al. Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res*. 2006;99:69-77. [[10.1161/01.res.000229685.37402.80](#)] [[PMID](#)]
70. Gao X, Belmadani S, Picchi A, Xu X, Potter BJ, Tewari-Singh N, et al. Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in Lepr(db) mice. *Circulation*. 2007;115(2):245-54. [[10.1161/circulationaha.106.650671](#)] [[PMID](#)]
71. De Palma C, Meacci E, Perrotta C, Bruni P and Clementi E. Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor α through neutral sphingomyelinase 2, sphingosine kinase 1, and sphingosine 1 phosphate receptors: a novel pathway relevant to the pathophysiology of endothelium. *Arterio-scler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(1):99-105. [[10.1161/01.atv.0000194074.59584.42](#)] [[PMID](#)]
72. Goodwin BL, Pendleton LC, Levy MM, Solomonson LP

- and Eichler DC. Tumor necrosis factor- α reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2007;293(2):1115-21. [[10.1152/ajpheart.01100.2006](#)] [[PMID](#)]
73. 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. [[10.1016/j.numecd.2009.04.015](#)] [[PMID](#)]
74. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol.* 2011 Mar;48(3):183-9. [[10.1007/s00592-011-0278-9](#)] [[PMID](#)]
75. Kim JS, Lee YH, Kim JC, Ko YH, Yoon CS, Yi HK. Effect of exercise training of different intensities on anti-inflammatory reaction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Sport.* 2014;31(1):73-9. [[10.5604/20831.862.1093775](#)] [[PMID](#)]
76. Banitalebi E, Razavi T, Nouri M, Bagheri L. The combined effects of aerobic training and green tea supplementation on serum levels of *TNF- α* and IL-6 in obese women with diabetes2. *Daneshvar Med.* 2016;23(123): 20-11. [[Link](#)]
77. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *New England J Med.* 2011;364(13):829-41. [[10.1056/nejmoa1008862](#)] [[PMID](#)]
78. Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *British J Sports Med.* 2001;35(3):170-3. [[10.1136/bjism.35.3.170](#)] [[PMID](#)]
79. Vosadi E, Akbarian Malak Kolaei F, Donyaei D. The effect of aerobic exercise and synbiotic supplementation on serum adiponectin levels and vascular function in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Sport Biosci.* 2024;16(3):69-58. [[10.22059/jsb.2024.381372.1646](#)]
80. Davoodi M, Keshtkar Hesamabadi B, Ariabood A, Izadi MR, Ghardashi-Afousi R, Babaei Bigi MA, et al. Improved blood pressure and flow-mediated dilatation via increased plasma adropin and nitrate/nitrite induced by high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Exp Physiol.* 2022;107:813-24. [[10.1113/ep089371](#)] [[PMID](#)]
81. Fujie S, Hasegawa N, Horii N, Uchida M, Sanada K, Hamaoka T, et al. Martinez-Lemus, Seiji Maeda and Motoyuki Iemitsu. Aerobic Exercise Restores Aging-Associated Reductions in Arterial Adropin Levels and Improves Adropin-Induced Nitric Oxide-Dependent Vasorelaxation. 2021;10(10):1-15. [[10.1161/JAHA.120.020641](#)]
82. Hossein Ali Nouri, Mohsen Ghofrani. The effect of eight weeks of practice of high-intensity interval (HIIT) and Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) on Adropin, Nitric Oxide (NO), and Blood pressure in obese boys. *Journal of sport science and Educational Applied Research without borders.* 2019;3(10):42. [[Link](#)]
83. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5):751-8. [[10.1515/cclm-2013-0844](#)] [[PMID](#)]
84. Akcilar R, Kocak FE, Simsek H, Akcilar A, Bayat Z, Ece E, et al. Antidiabetic and hypolipidemic effects of adropin in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Bratisl Med J.* 2016;117(2):100-5. [[10.4149/bl.2016.020](#)] [[PMID](#)]
85. McCormack SE, McCarthy MA, Harrington G, et al. Effects of exercise and lifestyle modification on fitness, insulin resistance, skeletal muscle oxidative phosphorylation and intramyocellular lipid content in obese children and adolescents. *Pediatric obesity J.* 2014;9(4):281-91. [[10.1111/j.2047-6310.2013.00180.x](#)] [[PMID](#)]
86. Sugden MC, Holness MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(5):855-62. [[10.1152/ajpendo.00526.2002](#)] [[PMID](#)]
87. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab.* 2015;4(4):310-24. [[10.1016/j.molmet.2015.01.005](#)] [[PMID](#)]
88. Goodwin BL, Pendleton LC, Levy MM, Solomonson LP, Eichler DC. Tumor necrosis factor- α reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(2):1115-21. [[10.1152/ajpheart.01100.2006](#)] [[PMID](#)]
89. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2016;453:107-13. [[10.1016/j.cca.2015.12.010](#)] [[PMID](#)]
90. Kim US, Nam JS, Yeo DW. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance in obese young males. *Clinical Endocrinology J.* 2015;82(5): 686-94. [[10.1111/cen.12601](#)] [[PMID](#)]



Authors retain the copyright and full publishing rights. Published by [Ahvaz Jundishapur University of Medical Science](#). This article is an open access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).