

## تغییرات miR-204، گلوکز سرمی و نیمرخ لیپیدی متعاقب هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا در مردان میانسال پیش‌دیابتی

حمیدرضا زلفی<sup>۱</sup>، امیر شکیب<sup>۲\*</sup>، عادل ولیپور<sup>۲</sup>

۱- استادیار، فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فنی و حرفه‌ای، تهران، ایران  
۲- دانشجوی دکتری تخصصی، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، ایران

یافته / دوره ۲۴ / شماره ۲ / تابستان ۱۴۰۱ / مسلسل ۹۱

### چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۱۴ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۵/۱۳۰

مقدمه: پیش‌دیابت یک عامل خطر مهم برای دیابت نوع ۲ بوده و زمینه ساز بیماری‌های قلبی عروقی نیز می‌باشد. لذا تحقیق حاضر با هدف بررسی تغییرات miR-204 و گلوکز سرمی متعاقب هشت هفته تمرین HIIT در مردان پیش‌دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه نیمه تجربی پیش‌آزمون-پس‌آزمون، ۲۴ مرد میانسال پیش‌دیابتی (گلوکز خون ناشتایی ۱۱۰-۱۲۵ mg/dl و دامنه سنی ۴۰-۵۰ سال) بصورت تصادفی به دو گروه تمرین و کنترل تخصیص داده شدند. گروه تمرینی هشت هفته تمرینات HIIT را بصورت دایره‌ای (زانو بلند، پروانه، بورپی، کتل بل‌اسنچ و اسکات گابلت)، با شدت ۹۰-۸۰٪ ضربان قلب اجرا کردند (چهار هفته اول: سه جلسه و چهار هفته دوم: چهار جلسه در هفته). نمونه‌های خونی ۴۸ ساعت قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی به منظور تحلیل شاخص‌های miR-204، نیمرخ چربی و گلوکز سرمی از آزمودنی‌ها دریافت شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t زوجی و تحلیل کوواریانس در سطح معناداری  $P < 0.05$  در نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: مطالعه نشان داد که هشت هفته تمرین HIIT در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش معنی‌دار سطوح miR-204 ( $P = 0.001$ )، تری‌گلیسرید ( $P < 0.001$ )، کلسترول LDL ( $P < 0.001$ )، گلوکز سرمی ( $P = 0.031$ ) شد. همچنین، متعاقب تمرینات HIIT، افزایش معنی‌داری در HDL سرمی مشاهده شد ( $P < 0.001$ ).

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد miR-204 یک نقطه کنترلی مناسب برای گلوکز خون در افراد دیابتی و پیش‌دیابتی بوده و تمرینات HIIT می‌تواند باعث بهبود نیمرخ‌های چربی خون شده و احتمالاً با کاهش میزان بیان miR-204، باعث کاهش مقادیر گلوکز سرمی گردد.

واژه‌های کلیدی: تمرینات تناوبی با شدت بالا، miR-204، گلوکز خون، نیمرخ چربی، پیش‌دیابت.

\*آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

پست الکترونیک: Amirn7373@gmail.com

## مقدمه

دیابت نوع ۲ (T2D) یک بیماری سوخت و سازی است که با هیپرگلیسمی مزمن و همراه با بیماری‌های مختلف مانند بیماری‌های قلبی عروقی، چاقی و نارسایی کلیوی مشخص می‌شود (۱). به موازات افزایش شیوع T2D در سطح جهان، بروز پیش دیابت نیز به طور قابل توجهی افزایش یافته است و تخمین زده می‌شود که بروز پیش دیابت تا سال ۲۰۴۰ بر ۴۸۲ میلیون نفر تأثیر بگذارد (۲). پیش دیابت که معمولاً به عنوان غلظت گلوکز خون بالاتر از حد طبیعی، اما کمتر از آستانه دیابت تعریف می‌شود، یک حالت پرخطر برای ابتلا به دیابت است (۳، ۲) تشخیص پیش دیابت بر اساس وجود اختلال در گلوکز ناشتا، اختلال در تحمل گلوکز و یا افزایش سطح هموگلوبین A1C (HbA1c) بین ۵/۷ تا ۶/۴ درصد است (۲). اختلال در تحمل گلوکز (GI) به عنوان سطوح گلوکز خون ۱۴۰ تا ۱۹۹ میلی گرم در دسی لیتر در طول آزمایش تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرم و اختلال گلوکز ناشتا به عنوان سطوح گلوکز خون ۱۱۰ تا ۱۲۵ میلی گرم در دسی لیتر تعریف می‌شود (۴-۲). در حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد افراد مبتلا به پیش دیابت به T2D پیشرفت می‌کنند (۴). علاوه بر آن در افراد مبتلا به دیابت، اختلال در نیمرخ چربی خون رخ می‌دهد که اغلب به عنوان "دیس لیپیدمی دیابتی" نامیده می‌شود و معمولاً با کلسترول تام بالا، تری گلیسرید بالا (TG)، کاهش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) و افزایش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) مشخص می‌شود (۴).

پاتوژنز T2D پیچیده است و شامل تعامل بین عوامل ژنتیکی، اپی ژنتیکی و محیطی است (۵، ۶). اخیراً نشان داده شده است که میکروRNAها (miRNAs) پس از رونویسی از طریق اتصال به مکمل 3'UTR

mRNA های هدف و سرکوب تولید پروتئین، بیان ژن را کنترل می‌کنند (۶). ماهیت تنظیم کنندگی ژن miRNA ها، آنها را قادر می‌سازد تا چندین فرآیند مهم سلولی را کنترل کنند و اختلال در تنظیم آنها ممکن است مسیر اصلی پیام رسانی سلولی را تحت تأثیر قرار دهد (۷، ۶). miRNA ها می‌توانند از طریق ساختارهایی به نام وزیکول خارج سلولی به داخل گردش خون منتقل شده و همچنین می‌توانند به مجموعه‌های پروتئینی یا لیپوپروتئین های با چگالی بالا متصل شوند (۷). اگرچه پیش سازهای miRNA های بالغ یا نابالغ در خارج از سلول و در گردش خون مشاهده شده است، اما اطلاعات کمی در مورد مکانیسم انتشار miRNA در خارج از سلول به داخل جریان خون یا ثبات آن در طی این فرآیند ها وجود دارد (۷-۵).

در دیابت نوع ۲ اختلال در miRNA ها مسیر پیام رسانی انسولین و فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف مرتبط با ایجاد و توسعه بیماری مشاهده می‌شود (۸). در میان miRNA هایی که در پیام رسانی انسولین نقش دارند، miR-204 به عنوان تنظیم کننده‌های مکانیکی ترشح انسولین نشان داده شده‌اند و نقش مهمی در هومئوستاز گلوکز و پاتوژنز دیابت دارند (۱۰، ۹). در واقع، miR-204 می‌تواند هم سنتز انسولین و هم ترشح انسولین از گیرنده پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP1R) را مهار کند (۱۰). همچنین استرس شبکه آندوپلاسمی سلول  $\beta$  توسط miR-204 تنظیم می‌شود (۹). مطابق نتایج برخی تحقیقات حذف miR-204 اثرات محافظتی در زمینه دیابت دارد که منجر به بهبود کنترل گلوکز و افزایش سطح انسولین می‌شود. در واقع نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که این miRNA ممکن است به عنوان یک پایه و اساس در کنترل عملکرد سلول های  $\beta$  و پاسخ های استرس عمل کند (۹).

هزینه مراقبت از بیماران دیابتی فشار زیادی را بر اقتصاد کشورها وارد می‌کند. به منظور مدیریت و درمان بیماری دیابت، رویکردها باید مؤثر، پایدار و مقرون به صرفه باشند. از بین تمام گزینه‌های درمانی موجود، تمرینات ورزشی به عنوان بخشی از رویکرد سبک زندگی، راهکاری است که اکثر این معیارهای بالا را برآورده می‌کند. مشخص شده است که انواع مختلف فعالیت‌های ورزشی با شدت، مدت، تواتر و زمانبندی‌های متفاوت، به عنوان یک دارو نقش مهمی در مدیریت گلوکز و جلوگیری از T2D ایفاء می‌کند (۱۱) و انجام تمرینات ورزشی با هدف پیشگیری و یا تأخیر در شروع T2D منجر به کاهش قابل توجه خطر دیابت در افراد پیش‌دیابتی می‌شود (۱۲). دستورالعمل‌های فعالیت بدنی معمولاً حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت با شدت متوسط را برای بهبود سلامت توصیه می‌کنند. متأسفانه اکثریت قریب به اتفاق افراد در رسیدن به این هدف ناکام هستند. ممکن است اشکال جایگزین از فعالیت بدنی که تعهد و ثابت قدم بودن در تمرینات ورزشی را افزایش می‌دهند، برای پیشگیری از T2D مناسب باشند (۱۳).

تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) شامل دوره‌های کوتاهی از تمرینات شدید است که با دوره‌های استراحت یا ریکاوری جدا می‌شوند. مزایای HIIT جالب توجه است چرا که به نظر می‌رسد سازگاری با HIIT با صرف زمان تمرین بسیار کمتری نسبت به دستورالعمل‌های تمرین سنتی رخ می‌دهد (۱۴). این حجم کمتر از تمرینات ورزشی شدید برای تعهد و پایبندی به تمرینات از اهمیت بالقوه‌ای برخوردار است زیرا کمبود زمان رایج‌ترین مانع درک شده برای مشارکت منظم در فعالیت‌های ورزشی است. تمرینات HIIT از ورزش تداومی با شدت بالا متفاوت است و ممکن است یک گزینه جایگزین و امکان‌پذیرتر برای

فعالیت‌های شدید به منظور ارتقای سلامت در افراد مبتلا به پیش‌دیابت باشد (۱۵، ۱۴). به عنوان مثال، نشان داده شده است که تمرینات HIIT میزان کنترل گلوکز در افراد مبتلا به پیش‌دیابت و T2D را بهبود می‌بخشد (۱۲). همچنین شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که تمرینات HIIT و تمرینات سرعتی تناوبی (SIT) کنترل قند خون را در طول سندرم متابولیک و T2D بهبود می‌بخشد (۱۶). لیو و همکاران (۲۰۲۱) نیز در مطالعه‌ای بر روی افراد T2D و پیش‌دیابتی اظهار داشتند که هر دوی تمرینات HIIT و تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) با بهبود گلوکز ناشتایی خون و نیمرخ چربی، راهکار ورزشی مناسب برای این دسته از افراد می‌باشد که در این بین، تمرینات HIIT شیوه کارآمدتر از نظر زمانی است (۱۷). از سویی دیگر، لیو و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ای دیگر گزارش کردند که علیرغم اینکه تمرینات HIIT نسبت به تمرینات MICT با بهبود آمادگی قلبی - تنفسی در بیماران مبتلا به T2D همراه بود اما تأثیری قطعی بر شاخص‌های پیش‌بینی‌کننده دیابت مانند HbA1c و وزن بدن ندارد (۱۸). با در نظر گرفتن تناقضات بین مطالعات انجام شده در رابطه با تاثیر تمرینات HIIT بر روی افراد دیابتی و همچنین تحقیقات بسیار محدودی که به بررسی رابطه بین تمرینات HIIT و miRNA‌های مرتبط با دیابت و پیش‌دیابت پرداخته‌اند و با توجه به اینکه تا زمان نگارش مقاله براساس جستجوی محققان، تأثیر تمرینات HIIT روی miRNA‌های مرتبط با دیابت و پیش‌دیابت، به ویژه miR-204 و نحوه کنترل گلوکز خون مرتبط با آن‌ها بررسی نشده است لذا هدف تحقیق حاضر بررسی تغییرات miR-204، گلوکز و نیمرخ‌های چربی خون متعاقب هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا در مردان پیش‌دیابتی می‌باشد.

## مواد و روش ها

## طرح تحقیق و جامعه آماری

پژوهش حاضر در قالب طرح های نیمه تجربی با دو گروه به صورت پیش آزمون و پس آزمون، پس از دریافت مجوز اخلاق در پژوهش از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی ((R1) SSRI.REC-2110-1322)) و اخذ مجوز کارآزمایی بالینی (IRCT20220128053844N1) انجام پذیرفت. جامعه آماری پژوهش حاضر را مردان چاق میانسال (شاخص توده بدنی بالای ۳۰ با دامنه سنی ۴۰ تا ۵۰ سال)، غیرفعال (بدون فعالیت ورزشی منظم در ۶ ماه گذشته)، سالم (بدون ابتلا به بیماری های اسکلتی-عضلانی و سابقه بیماری های مزمن و خاص)، عدم مصرف دخانیات و مصرف مکمل یا داروهای خاص در شهر تبریز تشکیل می دادند که به دنبال هماهنگی های مرسوم ابتدایی از طریق فراخوان عمومی در طرح پژوهشی - ورزشی، افراد حائز شرایط به صورت دواطلبانه در طرح ثبت نام و شرکت کردند. به دنبال تشریح خطرات احتمالی و فواید ناشی از تمرینات ورزشی در جلسه هماهنگی برای داوطلبین، تعداد ۲۴ نفر از افراد حائز شرایط شرکت در طرح (از جمله اخذ سه نوبت مقادیر گلوکز ناشتایی در روزهای مختلف با استفاده از دستگاه گلوکومتر و اطمینان از پیش دیابتی بودن آزمودنی ها) انتخاب و بعد از تکمیل فرم رضایت نامه مشارکت آگاهانه در طرح در حضور شاهد (آشنایی کامل با نحوه و شرایط فعالیت در طرح پژوهشی)، یادآمد تغذیه ای ۲۴ ساعته، پرسشنامه سلامتی -PARmed- X و پرسشنامه فعالیت بدنی و سبک زندگی -PAR-Q تکمیل گردید (۱۹) و تخصیص آزمودنی ها به گروه ها براساس شاخص های حداکثر اکسیژن مصرفی (VO<sub>2</sub>max)، درصد چربی و مقدار شاخص توده بدنی (BMI) صورت پذیرفت و آزمودنی ها به صورت تصادفی طبقه ای (با استفاده از جدول اعداد تصادفی برای تخصیص افراد در هر طبقه) در دو گروه همگن ۱۲ نفری تمرین HIIT و کنترل قرار گرفتند. لازم به ذکر است حجم نمونه برای تحقیق حاضر

براساس افراد حائز شرایط در دسترس و با توجه به مطالعات مشابه قبلی (۲۰) تعداد ۲۴ نفر (۱۲ نفر در هر گروه) تعیین گردید. سلامت عمومی آزمودنی ها در ابتدا و حین انجام فعالیت های تمرینی توسط یک پزشک مجرب تایید و پایش گردید. در طی اجرای دوره تمرینی دو نفر از گروه تمرین و یک نفر از گروه کنترل به دلیل عدم تمایل به همکاری از مطالعه کنار گذاشته شدند. یک هفته قبل از شروع پژوهش، ویژگی های فردی و فیزیولوژیکی و برخی از شاخص های پیکرسنجی مثل سن، قد، وزن بدن، درصد چربی و BMI مورد بررسی قرار گرفت و همچنین میزان هزینه انرژی روزانه (TEE) افراد محاسبه شد و بر اساس آن، رژیم غذایی هر نفر اصلاح شد تا تنها مداخله صرفاً مربوط به تمرینات منتخب ورزشی باشد. ۴۸ ساعت قبل از شروع دوره تمرینی، نمونه های خونی ناشتا به منظور اندازه گیری شاخص های miR-204 و گلوکز خون استراحتی و نیمرخ های چربی، از آزمودنی ها دریافت و سپس هشت هفته تمرین HIIT اجرا شد. همچنین، ۴۸ ساعت بعد از اتمام آخرین جلسه تمرینی نمونه های خونی شرکت کنندگان مجدداً اخذ شد.

## قرارداد تمرینی

آزمودنی ها در ابتدای برنامه تمرینی HIIT و به منظور آماده سازی به مدت دو هفته تمرینات هوازی با شدت ۶۵-۵۵ درصد ضربان قلب ذخیره (کاروونن) را انجام دادند و سپس متعاقب آشنایی کامل و کسب آمادگی لازم، قرارداد ورزشی هشت هفته ای به اجرا در آمد. قرارداد تمرینی به این صورت بود که گروه تمرینی در چهار هفته نخست سه جلسه تمرینی و در چهار هفته دوم چهار جلسه تمرینی را اجرا کردند. در هر جلسه تمرینی آزمودنی ها پس از ۱۰ دقیقه گرم کردن به اجرای حرکات کششی پرداخته و در ادامه پنج حرکت ۱- زانو بلند ۲- پروانه ۳- بورپی ۴- کتل بل اسنچ و ۵- اسکات گابلت را پنج ست به صورت دایره ای و هر کدام را ۱۵ ثانیه انجام دادند (۲۲، ۲۱،

۱۹). با توجه به اینکه رسیدن به ضربان قلب تعیین شده هدف اصلی بود لذا آزمودنی‌ها تشویق می‌شدند تا حرکات را به صورت مداوم و تا حد امکان سریع انجام

بدهند تا به ضربان قلب تعیین شده دست یابند (۲۳)، جزئیات بیشتر برنامه تمرین ورزشی در جدول ۱ (۱۹). نشان داده شده است.

جدول ۱. مشخصات و زمانبندی برنامه تمرینات تناوبی با شدت بالا

هفته	مدت هر حرکت	استراحت بین حرکات	تعداد استراحت بین ست	استراحت بین ست	شدت	نسبت کار به استراحت	تعداد جلسات هفتگی
۱	۱۵ ثانیه	۴۵ ثانیه	۵	۲ دقیقه	۸۰٪	۱ به ۳	۳
۲	۱۵ ثانیه	۴۵ ثانیه	۵	۲ دقیقه	۸۰٪	۱ به ۳	۳
۳	۱۵ ثانیه	۳۰ ثانیه	۵	۲ دقیقه	۸۰٪	۱ به ۲	۳
۴	۱۵ ثانیه	۳۰ ثانیه	۵	۲ دقیقه	۸۰٪	۱ به ۲	۳
۵	۱۵ ثانیه	۳۰ ثانیه	۵	۲ دقیقه	۸۵٪	۱ به ۲	۴
۶	۱۵ ثانیه	۳۰ ثانیه	۵	۲ دقیقه	۸۵٪	۱ به ۲	۴
۷	۱۵ ثانیه	۳۰ ثانیه	۵	۱ دقیقه	۹۰٪	۱ به ۲	۴
۸	۱۵ ثانیه	۳۰ ثانیه	۵	۱ دقیقه	۹۰٪	۱ به ۲	۴

### نمونه گیری و تجزیه و تحلیل خونی

نمونه های خونی از ورید پیش آرنجی دست چپ آزمودنی در دو مرحله، (۴۸ ساعت قبل از شروع دوره تمرینی و همچنین ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی) به میزان ۱۰ میلی لیتر تهیه شد و به لوله های آزمایش اضافه شد بلافاصله در محل دریافت نمونه سانتریفیوژ گردید و سرم بدست آمده به میکروتیوب ها اضافه گردید و در اسرع وقت برای اندازه گیری های بعدی در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد فریز و نگهداری شد. به منظور اندازه گیری سطح سرمی گلوکز از کیت شرکت پارس آزمون و با حساسیت کیت، ۵ میلی گرم در دسی لیتر و سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید و لیپوپروتئین کلسترول پرچکال (HDL-C) به شیوه رنگ سنجی آنزیمی در دو نوبت با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Abbott, model Alcyon 300, USA) و کیت های تخصصی شرکت پارس آزمون اندازه گیری شد. غلظت سرمی لیپوپروتئین کلسترول کم چکال (LDL-C) نیز توسط معادله فریدوالد محاسبه شد. همچنین به منظور اندازه گیری miR-204 نیز مراحل استخراج RNA و سنتز cDNA و بیان ژن دنبال شد.

### استخراج RNA

به منظور استخراج RNA کل از معرف Tripure isolation reagent ساخت شرکت Roche آلمان (Roche, Cat No.11667165001) طبق دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. به منظور تعیین کیفیت و کمیت RNA های استخراج شده، از دستگاه Nano Drop (Nano Drop ND-) ساخت شرکت Thermo Fisher Scientific (2000C, Thermo Fisher Scientific) ایالات متحده امریکا استفاده شد و تا زمان سنتز cDNA در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد قرار داده شد.

### سنتز cDNA و ارزیابی بیان microRNA به روش

#### Real-time PCR

در ادامه بعد از مشخص شدن غلظت و خلوص RNA های استخراج شده، miRNA با استفاده از روش stem-loop مطابق دستورالعمل کیت سنتز cDNA شرکت سازنده (TAKARA Cat No. 6130) به cDNA تبدیل شدند. تجزیه و تحلیل میزان بیان (سنجش میزان miRNA) طی واکنش Real-time PCR بوسیله 96 light cycler ساخت شرکت Roche آلمان به همراه توالی پرایمر اختصاصی

میزان Ct مربوط به ژن هدف (miR-204) و ژن کنترل داخلی، میزان دلتا Ct (Ct کنترل - Ct هدف) =  $\Delta Ct$  بدست آمده تغییرات بیان (fold change) براساس فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  محاسبه شد (۲۴).

miR-204 انجام شد. توالی پرایمرهای اختصاصی در جدول ۲ آورده شده است. در نهایت از سطح رونوشت ژن مرجع miR-U6 برای استانداردسازی سطح بیان ژن هدف استفاده شد. در ادامه، براساس داده های بدست آمده از واکنش Real-time PCR و شناسایی

جدول ۲- توالی پرایمرها در Real-time PCR

Primer (Genes)	Sequence 5'→ 3' (10-50 bp)	Length
miR-204 stem	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGAAGGCAT	49
miR-204 forward	CGTGCTCATCCCTTTGTC	19

نمودارهای مورد نیاز نیز از نرم افزار Excel میکروسافت آفیس نسخه ۲۰۱۶ استفاده شد.

### یافته ها

مشخصات فردی و آنتروپومتریکی آزمودنی ها از جمله سن، قد، وزن، درصد چربی، BMI و  $\dot{V}O_2\max$  به صورت توصیفی در جدول ۳ و همچنین مقادیر گلوکز، miR-204 سرمی و نیمرخ های چربی قبل و بعد از هشت هفته تمرینات HIIT به ترتیب در جدول ۴ نشان داده شده است.

### تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع آوری داده ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری در آغاز برای اطمینان از وضعیت نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. در ادامه به منظور بررسی تغییرات درون گروهی و بین گروهی در شاخص های مورد مطالعه، به ترتیب از آزمون های تی زوجی و آزمون تحلیل کوواریانس بهره گرفته شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ در سطح معناداری ۰/۰۵ صورت پذیرفت. به منظور ترسیم

جدول ۳. مقایسه میانگین مشخصات فردی و آنتروپومتریکی آزمودنی ها قبل و بعد از هشت هفته تمرینات HIIT

بین گروهی	درون گروهی	تغییر Mean±SD	پس آزمون Mean±SD	پیش آزمون Mean±SD	گروه	شاخص
-	-	-	-	۱۲۷/۷۷ ± ۵/۹۳	تمرین	قد
-	-	-	-	۱۷۴/۲۰ ± ۸/۳۷	کنترل	(cm)
-	-	-	-	۴۳/۷۷ ± ۳/۵۲	تمرین	سن
-	-	-	-	۴۴/۳۰ ± ۴/۲۱	کنترل	(year)
P=۰/۰۰۱	P=۰/۰۰۱*	-۳/۷۸ ± ۲/۳۹	۹۵/۱۴ ± ۱۰/۰۴	۹۸/۹۷ ± ۹/۷۵	تمرین	وزن
	P=۰/۸۸۳	۰/۰۷ ± ۱/۴۵	۹۹/۷۰ ± ۱۵/۱۳	۹۹/۶۳ ± ۱۴/۶۵	کنترل	(kg)
	P<۰/۰۰۱*	-۲/۱۸ ± ۰/۹۶	۲۹/۲۲ ± ۱/۸۸	۳۲/۴۳ ± ۲/۱۷	تمرین	درصد چربی
P<۰/۰۰۱#	P=۰/۹۸۹	-۰/۱۶ ± ۱/۵۶	۳۱/۸۶ ± ۳/۲۶	۳۱/۷۴ ± ۲/۷۵	کنترل	(%)
	P<۰/۰۰۱*	-۲/۱۸ ± ۰/۹۶	۳۰/۸۶ ± ۱/۹۶	۳۳/۰۵ ± ۲/۲۸	تمرین	شاخص توده بدنی
P<۰/۰۰۳#	P=۰/۷۵۳	-۰/۱۶ ± ۱/۵۶	۳۲/۱۷ ± ۲/۷۴	۳۲/۳۳ ± ۱/۷۰	کنترل	(kg/m <sup>2</sup> )
	P=۰/۰۱۱*	۱/۱۴ ± ۰/۷۴	۳۷/۷۱ ± ۱/۰۹	۳۶/۵۷ ± ۱/۴۳	تمرین	حداکثر اکسیژن مصرفی
P=۰/۰۷۹	P=۰/۳۱۲	۰/۵۴ ± ۰/۱۴	۳۶/۷۰ ± ۱/۲۶	۳۶/۶۵ ± ۰/۸۳	کنترل	(min/kg/ml)

Mean±SD: انحراف معیار ± میانگین. #: معنی داری درون گروهی. \*: معنی داری بین گروهی

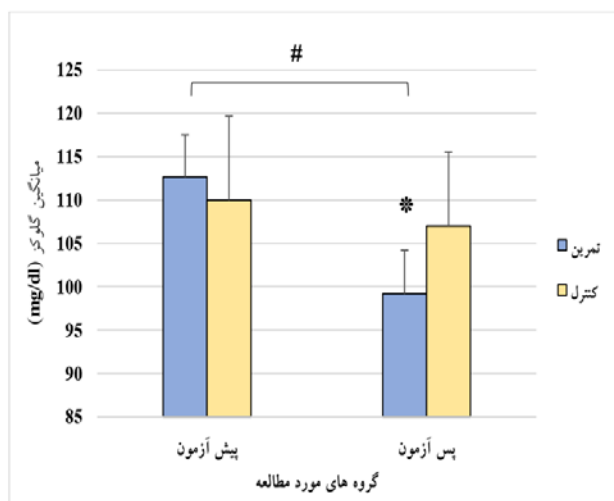
جدول ۴. مقایسه میانگین مقادیر گلوکز، miR-204 و نیمرخ چربی سرمی قبل و بعد از هشت هفته تمرینات HIIT

شاخص	گروه	پیش آزمون Mean±SD	پس آزمون Mean±SD	تغییر Mean±SD	درون گروهی	بین گروهی
گلوکز (mg/dl)	تمرین	۱۱۲/۶۶ ± ۴/۸۴	۹۹/۲۲ ± ۴/۹۹	-۱۳/۴۴ ± ۵/۹۳	P=۰/۰۰۱*	P=۰/۰۰۱#
	کنترل	۱۱۰ ± ۹/۶۸	۱۰۷ ± ۸/۵۶	-۳/۰۰ ± ۱۱/۹۰	P=۰/۴۴۶	
miR-204 (بیان)	تمرین	۶۶۹۵/۷۵ ± ۱۸۶۲/۲۲	۳۰۲۱/۷۹ ± ۱۷۲۰/۱۷	-۳۶۷۳/۹۵ ± ۷۹۴/۷۵	P=۰/۰۰۱*	P=۰/۰۰۱#
	کنترل	۶۳۹۵/۹۱ ± ۲۳۴۵/۶۷	۶۰۰۷/۱۰ ± ۲۰۵۴/۴۹	-۳۸۸/۸۱ ± ۴۲/۱۹	P=۰/۵۴۳	
تری گلیسرید (mg/dl)	تمرین	۱۱۲/۶۶ ± ۴/۸۴	۱۹۰/۷۳ ± ۲۴/۸۳	-۲۵/۷۴ ± ۲۳/۷۴	P=۰/۰۱۲*	P<۰/۰۰۱#
	کنترل	۱۱۰ ± ۹/۶۸	۲۲۹/۶۵ ± ۳۵/۷۹	-۱/۰۹ ± ۲/۱۵	P=۰/۱۴۴	
HDL-C (mg/dl)	تمرین	۶۶۹۵/۷۵ ± ۱۸۶۲/۲۲	۴۱/۵۷ ± ۱/۹۹	۲/۸۱ ± ۱/۴۲	P=۰/۰۰۱*	P<۰/۰۰۱#
	کنترل	۶۳۹۵/۹۱ ± ۲۳۴۵/۶۷	۳۸/۷۷ ± ۳/۳۳	-۰/۰۳ ± ۰/۶۳	P=۰/۸۵۹	
LDL-C (mg/dl)	تمرین	۱۱۲/۶۶ ± ۴/۸۴	۱۰۹/۳۷ ± ۸/۴۸	-۹/۱۷ ± ۶/۴۹	P=۰/۰۰۳*	P<۰/۰۰۱#
	کنترل	۱۱۰ ± ۹/۶۸	۱۲۳/۷۵ ± ۱۰/۷۵	-۰/۸۵ ± ۱/۶۲	P=۰/۱۳۳	
کلسترول (mg/dl)	تمرین	۶۶۹۵/۷۵ ± ۱۸۶۲/۲۲	۱۶۹/۷۱ ± ۱۲/۶۲	-۲۲/۶۷ ± ۱۵/۹۴	P=۰/۰۰۳*	P<۰/۰۰۱#
	کنترل	۶۳۹۵/۹۱ ± ۲۳۴۵/۶۷	۱۹۲/۶۳ ± ۳۰/۰۹	۴/۷۰ ± ۶/۷۷	P=۰/۰۵۶	

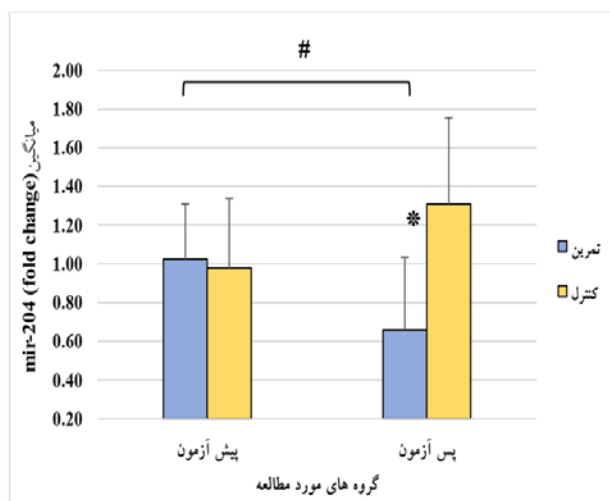
Mean±SD: انحراف معیار ± میانگین. \*: معنی داری درون گروهی # معنی داری بین گروهی

است ( $P < 0.05$ ). همچنین بر اساس آزمون تحلیل کوواریانس مقادیر تری گلیسرید، کلسترول، LDL، HDL، گلوکز، miR-204 و درصد چربی بین گروه کنترل و تمرین تفاوت معنی داری داشته است که در جدول ۴ و شکل های ۱ و ۲ نشان داده شده است.

بر اساس آزمون تی زوجی وزن، درصد چربی و شاخص توده بدنی، گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و miR-204 سرمی آزمودنی ها در گروه تمرینی پس از هشت هفته تمرین HIIT به طور معنی داری کاهش و HDL به طور معنی داری افزایش پیدا کرده

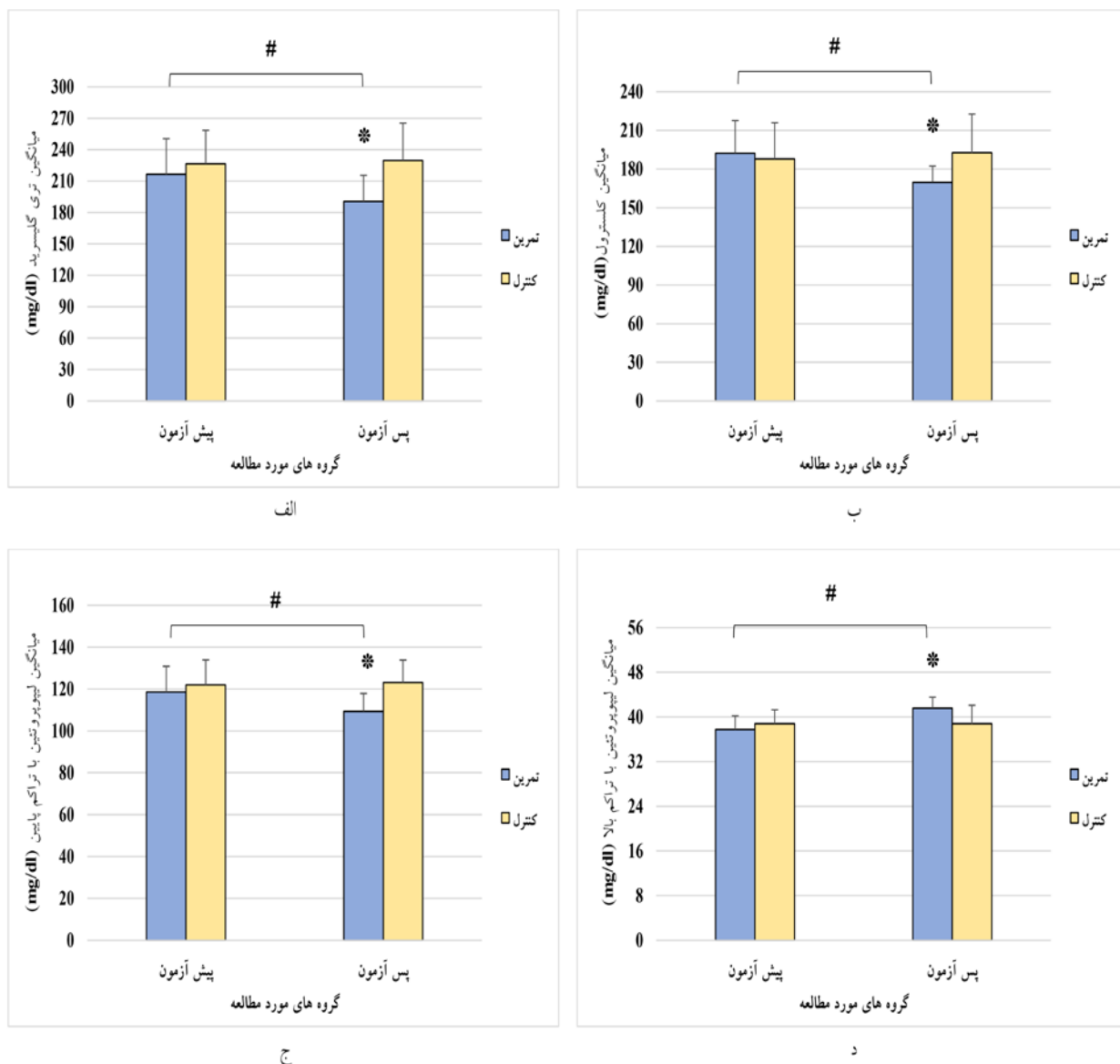


الف



ب

شکل ۱. میزان تغییرات غلظت گلوکز سرمی (شکل الف). میزان تغییرات (fold change) بیان miR-204 سرمی (شکل ب) در گروه های مورد مطالعه. Mean±SD: انحراف معیار ± میانگین. \*: معنی داری درون گروهی. # معنی داری بین گروهی بعد از مداخله



شکل ۲. میزان تغییرات غلظت تری گلیسرید سرمی (شکل الف)، میزان تغییرات غلظت کلسترول سرمی (شکل ب)، میزان تغییرات غلظت LDL سرمی (شکل ج) و میزان تغییرات غلظت HDL سرمی (شکل د) در گروه های مورد مطالعه.

Mean ± SD: انحراف معیار ± میانگین. \*: معنی داری درون گروهی. # معنی داری بین گروهی بعد از مداخله

## بحث و نتیجه گیری

هدف تحقیق حاضر بررسی تغییرات miR-204 و گلوکز سرمی و نیمرخ لیپیدی متعاقب هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا در مردان پیش دیابتی بود. نتایج تحقیق نشان داد مقادیر گلوکز و miR-204 سرمی پس از انجام هشت هفته تمرینات HIIT نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش می یابد.

سه تعدیل کننده عمده اپی ژنتیکی تنظیم بیان ژن ها شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و فعالیت miRNA است. طبق مطالعات جدید این سه عامل با هم دیگر تعامل داشته و در این بین متیلاسیون DNA تنظیم کننده اپی ژنتیکی مهم بیان miRNAs است (۲۵). گزارش شده است که تمرینات HIIT می توانند هر سه عامل تعدیل کننده اپی ژنتیکی ذکر شده را تغییر دهند (۲۶، ۲۷). یکی از سازوکارهای احتمالی تاثیر گذاری تمرینات HIIT، متابولیت های تولید شده هنگام انجام این



کنترل گلوکز و افزایش سطح انسولین شد، که این نشان می‌دهد حداقل برخی از اثرات مفیدی که از مهار TXNIP توضیح داده شد ممکن است با کاهش miR-204 میانجیگری شود (۲۹). در مطالعه حاضر نیز هرچند مقادیر انسولین خون اندازه‌گیری نشد اما هشت هفته تمرین HIIT باعث کاهش مقادیر miR-204 و بهبود مقادیر گلوکز ناشتایی گردید که با مطالعات اشاره شده در بالا هم سو است. سازوکار دیگری که ممکن است کاهش گلوکز خون در مطالعه ما را توجیه کند گیرنده پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP1R) است (۱۰). GLP1R یک گیرنده غشایی جفت شده با پروتئین G است که به مقدار زیادی در روی سلول های بتای پانکراس بیان می‌شود که نقش مهمی در ایجاد اثرات پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP1) و سلول های جزایر  $\alpha$  پانکراس ایفا می‌کند (۱۰). پپتید GLP-1 در پاسخ به مصرف غذا ترشح شده و به GLP1R متصل می‌شود و منجر به افزایش تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) می‌شود که باعث تحریک ترشح انسولین سلول بتای ناشی از گلوکز می‌شود و به حفظ هومئوستاز گلوکز کمک می‌کند (۱۰). در اصل miR-204 می‌تواند هم سنتز انسولین و هم ترشح انسولین که به واسطه GLP1R تحریک می‌شود را مهار کند. گزارش شده است که miR-204 ناشی از TXNIP بیان گیرنده پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP1R) را تنظیم می‌کند و عدم وجود miR-204 یا TXNIP پاسخ سلول های بتا به آگونیست های GLP1R را افزایش داده، و همچنین، ترشح انسولین و هومئوستاز گلوکز را افزایش می‌دهد که خود موجب اثرات محافظتی در زمینه دیابت می‌شود (۳۰، ۱۰).

سازوکار دیگری که ممکن است در بهبود گلوکز خون و miR-204 ناشی از تمرینات HIIT نقش داشته باشد می‌تواند به RNA های طویل غیر کد کننده (lncRNA)، به ویژه ژن تنظیم کننده تورین ۱ (TUG1)

دسته از تمرینات بویژه لاکتات است. لاکتات تأثیرات اپی ژنتیکی خود را هم در بافت عضلانی و هم در سایر بافت های بدن با اثرگذاری بر متیلاسیون DNA و بیان miRNA انجام می‌دهد (۲۶). در واقع تمرینات ورزشی فرآیندهای اپی ژنتیکی به ویژه متیلاسیون DNA و بیان miRNA را تغییر می‌دهد که در مطالعه حاضر بیان miR-204 متعاقب اجرای تمرینات HIIT کاهش یافت. هم راستا با یافته های تحقیق حاضر، گارسیا و همکاران (۲۰۲۲) گزارش دادند که هشت هفته تمرین ورزشی متیلاسیون DNA ژن ها و بیان miRNA مسیرهای خاص را در افراد با درجات متفاوتی از حساسیت به انسولین تغییر می‌دهد (۲۵). همچنین، مک فرسون و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که تمرینات شنا در موش هایی که از رژیم های غذایی پرچرب استفاده می‌کردند از تغییرات مورفولوژیکی جزایر پانکراس جلوگیری کرده و بیان برخی miRNA های پانکراسی را افزایش می‌دهد (۲۸).

در سلول های  $\beta$  پانکراس، miR-204 فراوان ترین نوع بوده و براساس تنظیم مثبت آن در یک مطالعه که در آن پروتئین میانکنش کننده با تیوردوکسین (TXNIP) در سلول بتا بیش از حد بیان شده بود، برای اولین بار با دیابت مرتبط شد (۹). در واقع افزایش بیان miR-204 از طریق کاهش فاکتور رونویسی انسولین MafA، باعث کاهش تولید انسولین در سلول INS-1 می‌شود (۲۹). وانگ و همکاران (۲۰۲۱) گزارش نمودند که گلوکز و دیابت باعث به تنظیم TXNIP و آپوپتوز سلول های بتا می‌شود و مهار TXNIP را به عنوان یک رویکرد جدید برای محافظت در برابر مرگ سلول های بتا، افزایش توده سلول های بتا و جلوگیری از دیابت پیشنهاد دادند (۳۰). همچنین گادام و همکاران (۲۰۲۰) اظهار داشتند که حذف ژنتیکی miR-204 اثرات محافظتی در زمینه دیابت داشت و مانند حذف TXNIP، منجر به بهبود

مرتبط باشد (۳۲، ۳۱). اخیراً، چندین مطالعه نشان داده‌اند که مهار بیان TUG1 ترشح انسولین را در سلول‌های بتا پانکراس موش تعدیل می‌کند که بیانگر این است که ممکن است TUG1 فرآیندهای سوخت و ساز را تنظیم کند. در این زمینه ژانگ و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که TUG1 به طور قابل توجهی در موش‌های چاق کاهش می‌یابد و بیان بیش از حد TUG1 می‌تواند به طور قابل توجهی مقادیر انسولین و گلوکز را کاهش دهد (۳۱). بیان بیش از حد miR-204 هنگام چاقی نه تنها می‌تواند به طور مستقیم بیان TUG1 را کاهش دهد، بلکه اثر TUG1 را در موش‌های چاق معکوس می‌کند و با کاهش میزان التهاب باعث بهبود حساسیت انسولینی و کاهش مقادیر گلوکز سرمی شود (۳۲، ۳۱). از آنجایی که در مطالعه حاضر درصد چربی آزمودنی‌ها در گروه تمرینی کاهش یافته بود، می‌توان استدلال کرد که هم راستا با کاهش مقادیر درصد چربی ناشی تمرینات HIIT، مقادیر miR-204 و بیان TUG1 کاهش یافته و از این طریق باعث بهبود حساسیت انسولینی شده است که با مطالعه ژانگ و همکاران هم سو است. علاوه بر آن تغییر بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم کربوهیدرات و انتقال گلوکز، از جمله انتقال دهنده گلوکز GLUT-4 در بافت چربی موش‌ها پس از تمرینات ورزشی گزارش شده است. به طور خاص، هیستون داستیلاز ۵ (HDAC5) به عنوان یک واسطه مهم تغییرات در سطوح Glut4 mRNA در پاسخ به تمرینات ورزشی در بافت چربی احشایی موش نقش دارد (۳۱).

مطابق مطالعات انجام یافته، آمادگی قلبی - تنفسی پایین با افزایش خطر اختلال در کنترل گلیسمیک همراه می‌باشد. تمرینات HIIT در مقایسه با سایر تمرینات از جمله تمرین مقاومتی و تداومی (تمرین بلندمدت) ضمن افزایش بیشتر اکسیژن برداشتی، بطور قابل توجهی نیز اکسیژن مصرفی اوج (VO<sub>2</sub>peak) را بهبود می‌بخشد. افزایش اکسیژن برداشتی می‌تواند منجر کاهش وزن و

تغییر ترکیب بدنی شود. در همین راستا، به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی با کاهش وزن و تغییر ترکیب بدن بهبود کنترل گلیسمیک را در پی داشته باشد. از سویی دیگر، اظهار شده است که تغییرات در HbA1c با تغییرات در وزن بدن، اندازه دور کمر و درصد چربی تنه ارتباط دارد (۱۸). همچنین، تعادل مثبت کالریایی و مقاومت به انسولین که در هر دوی افراد دیابتی و پیش دیابتی اتفاق می‌افتد منجر می‌شود که اثر مهاری انسولین بر لیپولیز کاهش یافته و در نتیجه میزان اسیدهای چربی که روانه کبد می‌شود، افزایش یافته و در ادامه تولید لیپوپروتئین‌ها از کبد بیشتر شود. این لیپوپروتئین‌ها به اندام‌های دیگری از جمله پانکراس رفته و با آسیب رساندن به سلول‌های  $\beta$  منجر به اختلال بیشتر در عملکرد انسولین و گلوکز خون می‌شوند. این چرخه که به فرضیه چرخه دوگانه معروف است، با ایجاد حالت کالری منفی در بدن بهبود می‌یابد (۳۳). در واقع می‌توان استنباط کرد که در تحقیق حاضر تمرینات HIIT با ایجاد یک تعادل منفی کالری منجر به کاهش درصد چربی و بهبود نیمرخ لیپیدی خون شده و از این مسیر نیز منجر به بهبود عملکرد انسولینی و کاهش گلوکز خون شده اند (۳۳، ۴). با این حال تحقیقات متعددی میبایست در رابطه با چرخه دوگانه انجام پذیرد.

از بین متغیرهای تمرین، شدت تمرین اهمیت بسزایی در کنترل گلوکز دارد (۳۴، ۱۸). با توجه به ماهیت تمرینات HIIT؛ شدت بالا در این نوع از تمرینات با افزایش بیان کوفاکتور ۱ آلفا گیرنده گامای فعال کننده تکثیر پروکسی زوم (PGC-1 $\alpha$ ) در عضله اسکلتی همراه است که علاوه بر افزایش متابولیسم اکسایشی و اکسیداسیون گلوکز (۳۴)، با به تنظیمی آیریزین (یک مایوکاین القا شده با فعالیت ورزشی)، می‌تواند اثر اندوکرینی بر روی بافت چربی داشته باشد و سوخت و ساز آن را بهبود بخشد. از این رو، از طریق تأثیر بر روی بافت

TXNIP، افزایش بیان GLP1R و PGC-1 $\alpha$  و همچنین افزایش GLUT-4 شده و بدین وسیله منجر به بهبود حساسیت انسولینی، کاهش مقادیر گلوکز و بهبود نیمرخ های چربی خون در افراد پیش دیابتی شده و در نتیجه از ابتلای آن ها به دیابت و اختلالات متابولیکی جلوگیری کند. فعل و انفعالات بین تغییرات اپی ژنتیکی متعدد و تنظیم آنها در طول تمرینات پیچیده است و درک جامع این سازگاری ها باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر نتیجه طرح پژوهشی در دانشگاه فنی و حرفه‌ای استان آذربایجان شرقی به شماره ۲۵/۹۸/۱۴۰۰/۴۱۰ می‌باشد. از تمامی کسانی که ما را در اجرای این طرح یاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

چربی نقش تعیین کننده ای در کاهش وزن بدن و بهبود بیماری های سوخت و سازی ایفا نماید (۳۵). در مقابل، یکی از مهمترین مسیرهای بهبود متابولیسم گلوکز در تمرینات تداومی بلندمدت با شدت متوسط افزایش پروتئین کیناز B، پروتئین AS160 و GLUT-4 است (۳۴). به عنوان نمونه، مشخص شده است که تعداد و چگالی GLUT-4 عضله اسکلتی در پاسخ به این دسته از فعالیت های ورزشی مستقل از انسولین افزایش می یابد (۳۶). لازم به ذکر است بطور کلی انجام تمرینات ورزشی مستمر کاهش حساسیت بافت محیطی به انسولین در اختلال تحمل گلوکز و T2D را بهبود بخشیده و سوخت و ساز غیرطبیعی چربی تنظیم می نماید (۳۶، ۳۷).

در نهایت می توان گفت که احتمالاً تمرینات HIIT با کاهش نیمرخ های لیپیدی خون و همچنین با کاهش مقادیر miR-204 منجر به کاهش بیان TUG1 و

## References

1. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):377–90.
2. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):615-23.
3. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42(1):10-5.
4. Al-Mrabeh A.  $\beta$ -Cell dysfunction, hepatic lipid metabolism, and cardiovascular health in type 2 diabetes: new directions of research and novel therapeutic strategies. *Biomedicines.* 2021;9(2).
5. Vasu S, Kumano K, Darden CM, Rahman I, Lawrence MC, Naziruddin B. MicroRNA signatures as future biomarkers for diagnosis of diabetes states. *Cells.* 2019;8(12).
6. Yaribeygi H, Katsiki N, Behnam B, Iranpanah H, Sahebkar A. MicroRNAs and type 2 diabetes mellitus: Molecular mechanisms and the effect of antidiabetic drug treatment. *Metabolism.* 2018;87:48-55.
7. Ding Y, Sun X, Shan PF. MicroRNAs and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4080364.
8. Al-Muhtaresh HA, Al-Kafaji G. Evaluation of two-diabetes related microRNAs suitability as earlier blood biomarkers for detecting prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2018;7(2).
9. Filios SR, Shalev A.  $\beta$ -Cell microRNAs: Small but powerful. *Diabetes.* 2015;64(11):3631-44.
10. Jo S, Chen J, Xu G, Grayson TB, Thielen LA, Shalev A. miR-204 controls glucagon-like peptide 1 receptor expression and agonist function. *Diabetes.* 2018;67(2):256-64.
11. Sgrò P, Emerenziani GP, Antinozzi C, Sacchetti M, Di Luigi L. Exercise as a drug for glucose management and prevention in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2021;1(59):95-102.
12. Rowan CP, Riddell MC, Gledhill N, Jamnik VK. Aerobic exercise training modalities and prediabetes risk reduction. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(3):403-12.
13. Jung ME, Bourne JE, Beauchamp MR, Robinson E, Little JP. High-intensity interval training as an efficacious alternative to moderate-intensity continuous training for adults with prediabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:191595.
14. Laursen P, Buchheit M. Science and application of high-intensity interval training : solutions to the programming: *Human Kinetics;* 2018.
15. Sultana RN, Sabag A, Keating SE, Johnson NA. The effect of low-volume high-intensity interval training on body composition and cardiorespiratory fitness: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2019;49(11):1687-721.
16. Jiménez-Maldonado A, García-Suárez PC, Rentería I, Moncada-Jiménez J, Plaisance EP. Impact of high-intensity interval training and sprint interval training on peripheral markers of glycemic control in metabolic syndrome and type 2 diabetes.

- Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020;1866(8):165820.
17. Liu X, Wang G. The effect of high-intensity interval training on physical parameters, metabolomic indexes and serum ficolin-3 levels in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(10):740-9.
  18. Liu JX, Zhu L, Li PJ, Li N, ., Xu YB. Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(5):575-93.
  19. Gibson AL, Wagner D, Heyward V. *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription: Human kinetics*; 2019.
  20. Tsirigkakis S, Mastorakos G, Koutedaki Y, Mougios V, Nevill AM, Pafili Z, et al. Effects of two workload-matched high-intensity interval training protocols on regional body composition and fat oxidation in obese men. *Nutrients*. 2021;13(4):1-15.
  21. Bompa T, Buzzichelli C. *Periodization training for sports*. 3 ed: Human kinetics; 2015.
  22. Bompa TO, Buzzichelli C. *Periodization: theory and methodology of training: Human kinetics*; 2019.
  23. Moghaddam M, Estrada CA, Muddle TWD, Magrini MA, Jenkins NDM, Jacobson BH. Similar anaerobic and aerobic adaptations after 2 high-intensity interval training configurations: 10:5 s vs. 20:10 s Work-to-Rest Ratio. *J Strength Cond Res*. 2021;35(6):1685-92.
  24. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(9):2003-7.
  25. Garcia LA, Zapata-Bustos R, Day SE, Campos B, Hamzaoui Y, Wu L, et al. Can exercise training alter human skeletal muscle DNA methylation? *Metabolites*. 2022;12(3):1-16.
  26. Plaza-Diaz J, Izquierdo D, Torres-Martos Á, Baig AT, Aguilera CM, Ruiz-Ojeda FJ. Impact of physical activity and exercise on the epigenome in skeletal muscle and effects on systemic metabolism. *Biomedicines*. 2022;10(1):1-29.
  27. Barrón-Cabrera E, Ramos-Lopez O, González-Becerra K, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, et al. Epigenetic modifications as outcomes of exercise interventions related to specific metabolic alterations: A systematic review. *Lifestyle Genom*. 2019;12(1-6):25-44.
  28. McPherson NO, Lane M, Sandeman L, Owens JA, Fullston T. An exercise-only intervention in obese fathers restores glucose and insulin regulation in conjunction with the rescue of pancreatic islet cell morphology and microRNA expression in male offspring. *Nutrients*. 2017;9(2):1-17.
  29. Gaddam RR, Kim YR, Li Q, Jacobs JS, Gabani M, Mishra A, et al. Genetic deletion of miR-204 improves glycemic control despite obesity in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;532(2):167-72.
  30. Wang SW, Sheng H, Bai YF, Weng YY, Fan XY, Zheng F, et al. Inhibition of

- histone acetyltransferase by naringenin and hesperetin suppresses Txnip expression and protects pancreatic  $\beta$  cells in diabetic mice. *Phytomedicine*. 2021;88:153454.
31. Zhang Y, Gu M, Ma Y, Peng Y. LncRNA TUG1 reduces inflammation and enhances insulin sensitivity in white adipose tissue by regulating miR-204/SIRT1 axis in obesity mice. *Mol Cell Biochem*. 2020;475(1-2):171-83.
  32. Liu H, Zhou G, Fu X, Cui H, Pu G, Xiao Y, et al. Long noncoding RNA TUG1 is a diagnostic factor in lung adenocarcinoma and suppresses apoptosis via epigenetic silencing of BAX. *Oncotarget*. 2017;8(60):101899-910.
  33. Taylor R. Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology. *Journal of internal medicine*. 2021;289(6):754-70.
  34. Matos MA, Vieira DV, Pinhal KC, Lopes JF, Dias-Peixoto MF, Pauli JR, et al. High-intensity interval training improves markers of oxidative metabolism in skeletal muscle of individuals with obesity and insulin resistance. *Front Physiol*. 2018;9(1451):1-15.
  35. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 $\alpha$ . *Eat Weight Disord*. 2020;25(2):17-24.
  36. Flores-Opazo M, McGee SL, Hargreaves M. Exercise and GLUT4. *Exercise and sport sciences reviews*. 2020;48(3):110-8.
  37. Messina G, Palmieri F, Monda V, Messina A, Dalia C, Viggiano A, et al. Exercise causes muscle GLUT4 translocation in an insulin-independent manner. *Biol Med*. 2015;2015:1-4.

## Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training on miR-204, Serum Glucose and Lipid Profile in Men with Prediabetes

Zolfi Hr<sup>1</sup>, Shakib A<sup>2\*</sup>, Valipour A<sup>2</sup>

1. Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Technical and Vocational University (TVU), Tehran, Iran

2. Ph.D student in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran, Amirn7373@gmail.com

Received: 2022/06/25

Accepted: 2022/08/21

### Abstract

**Background:** Prediabetes is an important risk factor for developing type 2 diabetes and cardiovascular diseases. The current study aims to investigate the changes in miR-204 and serum glucose following eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) in the men with prediabetes.

**Materials and Methods:** In this quasi-experimental study with a pre-test/post-test design, 24 middle-aged men (aged 40-50 years) with prediabetes (Fasting blood sugar= 110-125 mg/dL) were randomly assigned to the training and control groups. The training group performed the HIIT (High Knee, Butterfly, Burpee, Kettlebell Snatch, and Scott Goblet) with an intensity of 80-90% of heart rate for eight weeks (three sessions in the first four weeks and four sessions in the second four weeks). The blood samples were taken from the subjects 48 hours before and after the last training session to analyze the level of miR-204, lipid profile, and the serum glucose level. Data were analyzed by using paired t-test and ANCOVA in SPSS v.25 software, considering a significance level of  $P < 0.05$ .

**Results:** The eight weeks of HIIT significantly reduced the serum levels of miR-204 ( $P=0.001$ ), Triglyceride ( $P < 0.001$ ), Cholesterol ( $P < 0.001$ ), low-density lipoprotein ( $P < 0.001$ ), and glucose ( $P=0.031$ ) compared to the control group. Furthermore, after HIIT, a significant increase in the serum high-density lipoprotein level was observed ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** It seems that miR-204 is an appropriate indicator for regulating the blood glucose level in both diabetic and pre-diabetic men. Furthermore, HIIT can reduce the lipid profile by altering the expression of miR-204 and, subsequently, reducing the glucose level.

**Keywords:** High-intensity interval training, miR-204, Blood glucose, Lipid profile, Prediabetes.

\***Citation:** Zolfi Hr, Shakib A, Valipour A. Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training on miR-204, Serum Glucose and Lipid Profile in Men with Prediabetes. *Yafte*. 2022; 24(2):91-105.