

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۸
دوره ۱۱، شماره ۱، ص: ۱۲۹ - ۱۱۳
تاریخ دریافت: ۲۰ / ۰۵ / ۹۷
تاریخ پذیرش: ۰۱ / ۱۰ / ۹۷

اثر ۴ هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ موش‌های صحرایی دیابتی عنوان کوتاه: اثر تمرین هوازی بر نئورگولین-۴ موش‌های دیابتی

سیدپدرام روحانی دوست^۱ - رزیتا فتحی^{۲*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران،
بابلسر، ایران. ۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران،
بابلسر، ایران

چکیده

دیابت با افزایش لیپوژنز و بیان ژن‌های آن در کبد و فعالیت نئورگولین-۴ با تضعیف لیپوژنز کبدی همراه است. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۴ هفته تمرین هوازی بر تغییرات سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ و نیمرخ لیپیدی موش‌های دیابتی بود. ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ، به صورت تصادفی به گروه‌های هشت‌تایی کنترل سالم، کنترل دیابتی، تمرین و دیابتی تمرین تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق درون‌صفاقی محلول استریوتوزوتوسین (۵۵ mg/kg) انجام گرفت. فرایند تمرین به مدت ۴ هفته (۵ جلسه در هفته) با سرعت ۱۵ تا ۱۸ متر در دقیقه و برای ۲۵ تا ۴۴ دقیقه اجرا شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، خون‌گیری و بافت‌برداری انجام گرفت و سطوح نئورگولین-۴ اندازه‌گیری شد. تفاوتی در سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ بین گروه‌های دیابتی و غیردیابتی مشاهده نشد ($P > 0.05$). سطوح سرمی کلسترول و HDL بین گروه‌های مذکور تفاوت معناداری نداشت ($P > 0.05$). تری‌گلیسرید و LDL بین این گروه‌ها با افزایش معنادار همراه بود ($P < 0.05$). ۴ هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ موش‌های دیابتی و سالم تأثیری نداشت ($P > 0.05$). همچنین ۴ هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL در موش‌های سالم مؤثر نبود ($P > 0.05$). تمرین در موش‌های دیابتی موجب کاهش معنادار سطوح سرمی کلسترول و تری‌گلیسرید شد ($P < 0.05$)، ولی تفاوت معناداری در HDL و LDL ایجاد نکرد ($P > 0.05$). با اینکه سطوح نیمرخ لیپیدی دچار تغییرات محسوس شد، احتمالاً تمرینات ورزشی هوازی در ۴ هفته نمی‌تواند محرک افزایش نئورگولین-۴ گردشی و بافتی کبد باشد.

واژه‌های کلیدی

تمرین هوازی، دیابت، لیپوژنز کبدی، نئورگولین-۴، نیمرخ لیپیدی.

مقدمه

دیابت در دو دهه گذشته به عنوان یک تهدید بزرگ برای سلامت انسان، بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱). اختلال عملکرد سلول‌های جزایر بتای پانکراس به اختلال متابولیکی قند و چربی منجر می‌شود. مسمومیت گلوکز و مسمومیت لیپیدی نیز میزان ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس را کاهش می‌دهند یا مختل می‌کنند (۲). بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد دیابتی با افزایش عوامل خطر آترواسکلروزیس، افزایش سطوح لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید و افزایش لیپوئنز کبدی مرتبط است. همچنین اختلال لیپیدها^۳ با دیابت نوع ۱ ارتباط دارد که هر دو مورد، عوامل خطر افزایشی کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)^۴ محسوب می‌شوند (۳، ۴). افزایش غلظت گلوکز خون به افزایش لیپوئنز و بیان ژن‌های لیپوئنز منجر می‌شود (۵). گزارش شده است که فعالیت نئورگولین-۴ در کبد به تضعیف سیگنالینگ لیپوئنز کبدی می‌انجامد (۶). افزایش سطوح نئورگولین-۴ در گردش، در بیماران دیابتی ارتباط مثبتی با سطوح سرمی گلوکز، تری‌گلیسرید و سطوح انسولین دارد. نئورگولین-۴، ترشح انسولین را از سلول‌های بتا تحریک کرده و سنتز چربی کبدی در شرایط استرس متابولیکی را کنترل می‌کند (۷، ۸). نئورگولین-۴ در ریه، قلب و بافت چربی موش بیان می‌شود که بیشترین سطح بیان آن در بافت چربی قهوه‌ای گزارش شده است (۹). سطوح سرمی نئورگولین-۴ به‌طور معناداری با دیابت تازه تشخیص داده شده مرتبط است (۱۰). چن^۵ و همکاران (۲۰۱۷) یافتند که سطوح گردشی نئورگولین-۴ در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بالاست که همبستگی مثبتی با شاخص چاقی نشان می‌دهد (۱۱). همچنین گزارش شده است که غلظت نئورگولین-۴ در گردش ارتباط معکوسی با خطر سندروم متابولیک در افراد چاق بالغ دارد (۱۲). گیرنده‌های نئورگولین-۴ از جمله ErbB3^۶ و ErbB4^۷ (ErbB^۷/HER) گیرنده نئورگولین-۴ که گیرنده پروتئین تیروزین کیناز است، به‌طور گسترده‌ای در بافت‌های انسان وجود دارد؛ اما تحقیقات پیشین گزارش کردند که احتمالاً کبد بافت هدف اصلی برای نئورگولین-۴ در موش است (۱۳، ۱۴). در

1. Glucose Toxicity
2. Lipotoxicity
3. Dyslipidaemia
4. Nonalcoholic Fatty Liver Disease
5. Neuregulin-4 (NRG4)
6. Chen
7. Receptor tyrosine-protein kinase erbB-3
8. Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4
9. Receptor tyrosine-protein kinase
10. Human Epidermal Growth Factor Receptor 3

مطالعات پیشین، بیان بیش از حد نئورگولین-۴ در موش، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش استئاتوز کبدی را پس از مصرف رژیم غذایی پرچرب به همراه داشت و نشان داده شده که سطوح نئورگولین-۴ در بافت چرب انسان با توده چربی بدن و توده چربی کبد مرتبط است (۸). با اینکه کاهش بیان نئورگولین-۴ در بافت چربی ممکن است با چاقی و عدم تحمل گلوکز مرتبط باشد، نقش نئورگولین-۴ در انسان هنوز کاملاً درک نشده است. در مطالعه‌ای یافته متناقض مبنی بر کاهش بیان نئورگولین-۴ در بافت چربی بیماران دیابتی گزارش شده است (۱۵، ۱۰، ۸).

اختلال لیپیدها ناشی از افزایش سطح LDL، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کاهش سطح HDL، افزایش مقاومت به انسولین و کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، در بین بیماران دیابتی شایع است (۱۷). افزایش مقادیر لیپوپروتئین‌های پلاسما به آترواسکلروز منجر می‌شود (۱۸). شایع‌ترین الگوی اختلال لیپیدها، افزایش LDL و تری‌گلیسرید و کاهش HDL است (۱۹). وانگ و همکاران (۲۰۱۴)، با ناکامد کردن نئورگولین-۴، ارتباط معناداری را با افزایش چربی خون، وزن بدن، افزایش مقاومت به انسولین و کبد چرب مشاهده کردند. مطالعات پیشین، به وضوح اثر نئورگولین-۴ را در کاهش تری‌گلیسرید در کبد و پلاسما توصیف کرده‌اند. نئورگولین-۴ تنظیم‌کننده بالقوه آپولیپوپروتئین است که تنظیم‌کننده غلظت تری‌گلیسرید پلاسما و کبد در انسان و موش محسوب می‌شود (۲۰).

درمان‌های فعلی برای دیابت به دلیل اثربخشی پایین و عوارض جانبی محدود شده‌اند؛ بنابراین، شناخت پاتوژنز عوارض ناشی از دیابت بسیار پراهمیت است تا روش‌های درمانی جدید به منظور اثربخشی درمانی بیشتر و کنترل اختلالات متابولیسمی دیابتی توسعه یابد. انجام ورزش‌های هوازی و مقاومتی نیز به افراد دیابتی برای کنترل بیماری توصیه شده است (۲۱). تمرینات منظم ورزشی موجب بهبود انتقال گلوکز و سیگنالینگ انسولین و مولکول‌های انتقال‌دهنده گلوکز به درون سلول می‌شوند (۲۲). اطلاعات کافی در مورد پاسخ نئورگولین‌ها و ایزوفرم‌های آن به ورزش یا تمرین بدنی (حاد/مزمن) موجود نیست. نتایج پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد که تغییرات هموستاز گلوکز و چربی و تأثیرات متابولیکی تمرینات ورزشی هوازی به طول دوره تمرینی وابسته است و سازگاری‌های ایجادشده در دوره‌های کوتاه‌مدت، میان‌مدت و بلندمدت متفاوت است (۲۳، ۲۴). با توجه به اختلالات متابولیسمی ناشی از دیابت و همچنین نقش نئورگولین-۴ در تنظیم متابولیسم کبدی، در پژوهش حاضر به بررسی تغییرات سطوح در گردش (سرمی) و کبدی نئورگولین-۴ و تغییرات نیمرخ لیپیدی پس از اجرای ۴ هفته تمرین هوازی در موش‌های دیابتی پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار شش هفته‌ای با میانگین وزنی $(195 \pm 24/3)$ گرم) از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل سالم، گروه کنترل دیابتی، گروه تمرین، گروه دیابتی تمرین. آزمودنی‌ها به‌صورت گروه‌هایی با ۴ سر موش در هر قفسه، در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. غذای حیوانات به‌صورت پلت خریداری‌شده از مرکز انستیتو پاستور آمل و آب با دسترسی آزاد در اختیار نمونه‌ها قرار گرفت. موش‌ها به مدت یک هفته برای آشنایی با محیط جدید در خانه حیوانات دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران نگهداری شدند.

القای دیابت با تزریق درون‌صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (STZ)، خریداری‌شده از شرکت Sigma Aldrich کشور آلمان، حل‌شده در بافر سیترات ($\text{PH} = 4/5$ و غلظت $0/1$ مولار) و به مقدار ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان انجام گرفت (۲۵). برای اطمینان از دیابتی شدن حیوانات، ۴۸ ساعت پس از تزریق، نمونه‌های خونی از دم حیوانات در حالت ناشتایی جمع‌آوری شد و غلظت گلوکز خون با استفاده از گلوکومتر EASY GLUCO مدل IGM-0002A ساخت کره جنوبی اندازه‌گیری شد. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (mg/dl) در نظر گرفته شد. برای گروه کنترل نیز به‌منظور یکسان‌سازی اثر تزریق، بافر سیترات $0/1$ مولار با همان حجم مشابه به‌صورت درون‌صفاقی تزریق شد (۲۶). پس از تأیید القای دیابت تأیید، به‌منظور ایجاد عوارض ناشی از دیابت، یک هفته بعد تمرینات آغاز شد.

پیش از اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. جدول ۱ جزئیات برنامه تمرینی هوازی پژوهش حاضر را نشان می‌دهد. برای گرم کردن، آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویدند و سپس برای رسیدن به سرعت موردنظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده شد (۲۷، ۲۸). برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوار گردان به‌طور معکوس کاهش داده شد تا به سرعت اولیه برسد. جدول ۱ جزئیات برنامه تمرینی هوازی پژوهش حاضر را نشان می‌دهد.

جدول ۱. جزئیات برنامه تمرینی فزاینده در پژوهش

جلسات تمرین	عوامل تمرین	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم
اول	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸
	مدت (دقیقه)	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰
دوم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸
	مدت (دقیقه)	۲۶	۳۱	۳۶	۴۱
سوم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸
	مدت (دقیقه)	۲۷	۳۲	۳۷	۴۲
چهارم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸
	مدت (دقیقه)	۲۸	۳۳	۳۸	۴۳
پنجم	سرعت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸
	مدت (دقیقه)	۲۹	۳۴	۳۹	۴۴

تمام گروه‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در شرایط ناشتایی ۱۲ ساعته با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۵۰-۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند، سپس قفسه سینه شکافته شده و خون از طریق ورید کبدی گرفته شد و بلافاصله بافت کبد جمع‌آوری شد. پس از لخته شدن خون، به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و سرم به‌دست‌آمده از آن جمع‌آوری و در میکروتیوب‌های ۲ میلی‌لیتری قرار داده شد. همچنین، کبد پس از جداسازی از بدن حیوان، با آب دیونیزه شست‌وشو و سپس در دمای ۷۰- فریز شد. بافت کبد درون هاون با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس ۰/۱ گرم از پودر ساخته‌شده با ۱ میلی‌لیتر بافر PBS هموژنیزه شد. سپس محلول به‌دست‌آمده از آن به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد و سرم به‌دست‌آمده برای سنجش شاخص پژوهش استفاده شد.

سطوح سرمی شاخص‌های نیمرخ لیپیدی کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، HDL به‌وسیله کیت شرکت پارس‌آزمون طبق دستورالعمل خود کیت با روش فتومتریک اندازه‌گیری شدند و برای اندازه‌گیری شاخص نئورگولین-۴ که هم در بافت کبد و هم در سرم خون با استفاده از کیت الایزا شرکت Zellbio با شماره کاتالوگ ZB-16315C-R9648 ساخت آلمان (با حساسیت: ۰/۱ ng/ml و درصد تغییرات > ۱۰٪) و به روش کمی ساندریجی اندازه‌گیری شد.

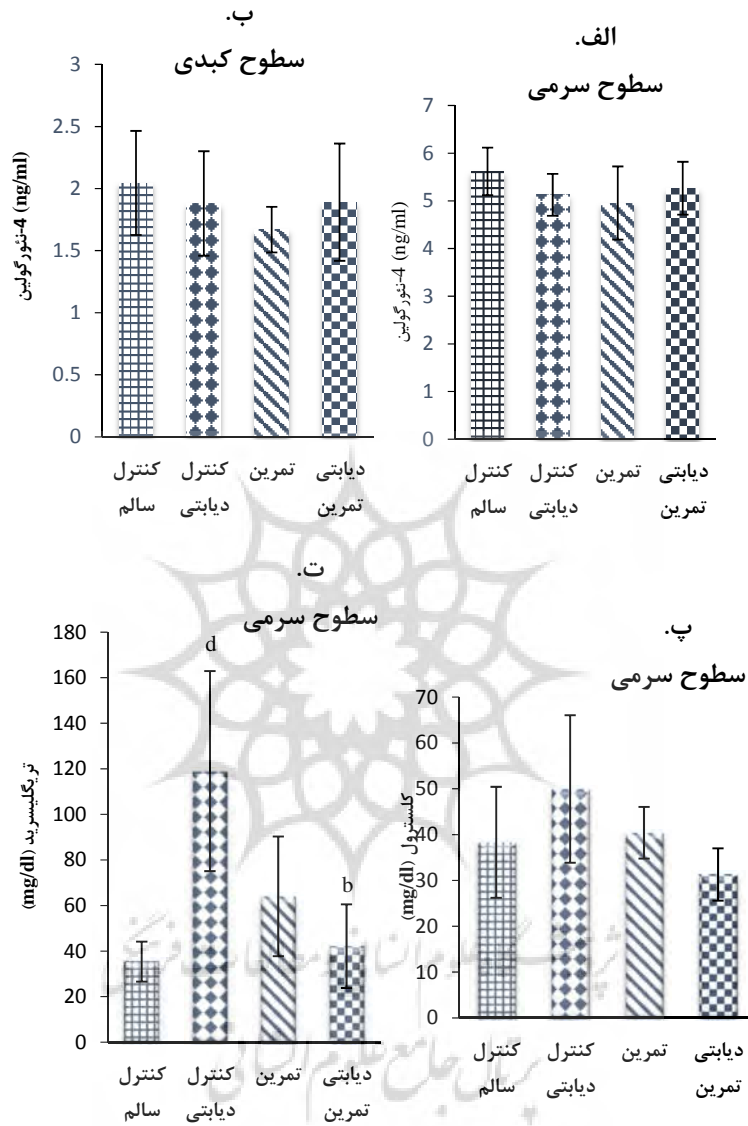
برای بررسی تغییرات معناداری هر یک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف تحقیق حاضر، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲، نرمال بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد و پس از مشخص شدن نرمال بودن توزیع داده‌ها، از روش آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار $P \leq 0/05$ به معنای رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

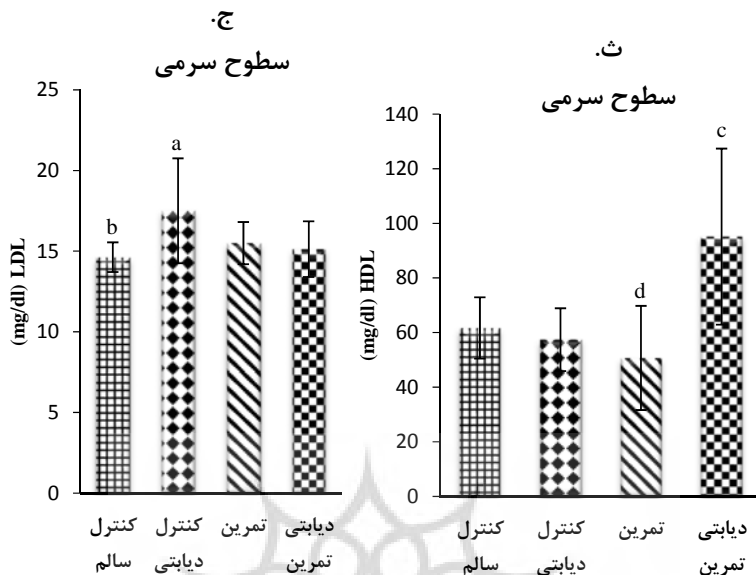
نتایج

همان‌طور که در نمودار ۱-الف مشاهده می‌شود، آزمون آنالیز واریانس یکطرفه ($F=1/894$) نشان داد که تفاوت معناداری بین سطوح سرمی نئورگولین-۴ در گروه‌های پژوهش وجود ندارد ($P=0/153$). همچنین در نمودار ۱-ب سطوح کبدی نئورگولین-۴ مشاهده می‌شود، براساس آزمون آنالیز واریانس یکطرفه ($F=1/253$) بین سطوح کبدی نئورگولین-۴ در گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری وجود ندارد ($P=0/310$). نمودار ۱-پ سطوح سرمی کلسترول در گروه‌های پژوهش را نشان می‌دهد. بر مبنای نتایج به‌دست‌آمده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه ($F=2/617$) مشخص شد که تفاوت معناداری در سطوح سرمی کلسترول بین گروه‌های پژوهش وجود دارد ($P=0/049$). نتایج آزمون توکی برای فاکتور کلسترول بیانگر عدم تفاوت معنادار در سطوح سرمی کلسترول بین دو گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی بود ($P=0/384$)، همچنین در بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین تفاوت در سطوح سرمی کلسترول معنادار نبود ($P=0/999$). سطوح سرمی کلسترول بین گروه‌های کنترل دیابتی و دیابتی تمرین تفاوت معناداری داشت ($P=0/035$) و گروه دیابتی تمرین در سطوح سرمی کلسترول در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ۳۷/۴ درصد کاهش داشت. در بین گروه‌های تمرین و دیابتی تمرین، سطوح سرمی کلسترول تفاوت معناداری نداشت ($P=0/649$). به‌علاوه، نمودار ۱-ت سطوح سرمی تری‌گلیسرید در گروه‌های پژوهش را نشان می‌دهد. نتایج آزمون آنالیز واریانس یکطرفه ($F=5/653$) نشان داد که بین سطوح سرمی تری‌گلیسرید در گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/004$). نتایج آزمون توکی برای فاکتور تری‌گلیسرید نشان داد که بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابت تفاوت در سطوح سرمی تری‌گلیسرید معنادار بود ($P=0/001$) و گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم ۲۳۶/۳ درصد افزایش در سطوح سرمی تری‌گلیسرید داشت. در سطوح سرمی تری‌گلیسرید بین دو گروه کنترل سالم و تمرین تفاوت معنادار نبود ($P=0/642$). در بین گروه‌های دیابتی تمرین و کنترل دیابتی تفاوت در سطوح سرمی تری‌گلیسرید معنادار بود ($P=0/002$) و سطوح سرمی تری‌گلیسرید در گروه دیابتی تمرین در مقایسه با

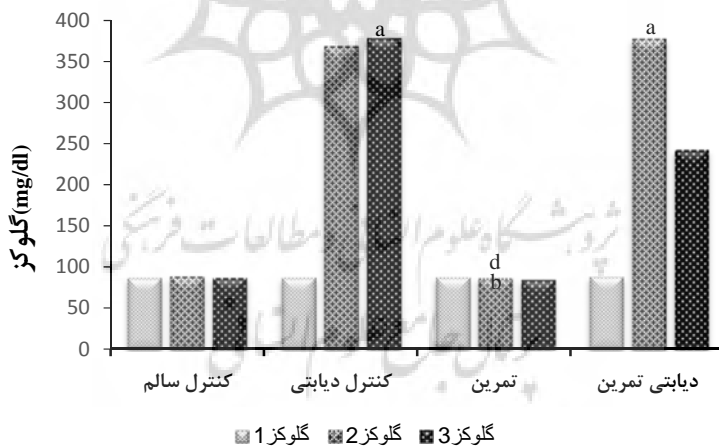
گروه کنترل دیابتی ۶۴/۵ درصد کاهش یافت. سطوح سرمی تری‌گلیسرید بین دو گروه تمرین و دیابتی تمرین تفاوت معنادار نداشت ($P=0/846$). همچنین سطوح سرمی HDL در گروه‌های پژوهش در نمودار ۱-ث نشان داده شده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس یکطرفه ($F=3/739$) بیانگر وجود تفاوت معنادار بین سطوح سرمی HDL در گروه‌های پژوهش است ($P=0/022$). در نتایج آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد که بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی سطوح سرمی HDL تفاوت معنادار نداشت ($P=0/991$). سطوح سرمی HDL در بین گروه کنترل سالم و گروه تمرین تفاوت معنادار نداشت ($P=0/969$). همچنین در بین گروه‌های کنترل دیابتی و دیابتی تمرین سطوح سرمی HDL تفاوت معناداری نداشت ($P=0/102$). ولی تفاوت در سطوح سرمی HDL بین گروه تمرین و دیابتی تمرین معنادار بود ($P=0/033$) و سطوح سرمی HDL در گروه دیابتی تمرین در مقایسه با گروه تمرین ۸۷/۶ درصد افزایش یافت. نمودار ۱-ج سطوح سرمی LDL در گروه‌های پژوهش را نشان می‌دهد. بنابر نتیجه آزمون آنالیز واریانس یکطرفه ($F=3/156$)، تفاوت معناداری بین سطوح سرمی LDL در گروه‌های پژوهش وجود دارد ($P=0/04$). نتایج به‌دست‌آمده از آزمون توکی بیانگر تفاوت معنادار بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی در سطوح سرمی LDL بود ($P=0/023$) و سطوح سرمی LDL در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم ۱۹/۶ درصد افزایش یافت. سطوح سرمی LDL در بین دو گروه کنترل سالم و تمرین تفاوت معناداری نداشت ($P=0/915$). علاوه بر این تفاوت معناداری در سطوح سرمی LDL بین گروه‌های کنترل دیابتی و دیابتی تمرین وجود ندارد ($P=0/092$). همچنین این سطوح بین گروه‌های دیابتی تمرین و تمرین تفاوت معناداری نداشت ($P=0/998$).

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری و بررسی تغییرات سطوح گلوکز خون بین گروهی نشان داد که مقادیر گلوکز در زمان ($P<0/001$)، گروه ($P<0/001$) و گروه*زمان ($P<0/001$) تفاوت معناداری دارد. آزمون بونفرونی برای بررسی تغییرات زمان نشان داد که بین زمان اول با زمان دوم ($P<0/001$)، زمان اول با زمان سوم ($P<0/001$) و زمان دوم با زمان سوم ($P<0/001$) تفاوت معناداری وجود دارد. همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطوح گلوکز بین گروه‌های کنترل دیابتی و کنترل سالم ($P<0/001$) بود، که سطوح آن در گروه کنترل دیابتی ۳۳۲ درصد افزایش یافته بود. سطوح گلوکز در بین گروه‌های کنترل سالم و گروه تمرین تفاوت معناداری نداشت ($P<0/001$)، اما بین گروه کنترل دیابتی و گروه دیابتی تمرین اختلاف معناداری وجود داشت ($P<0/001$) که این اختلاف نشان‌دهنده کاهش ۳۵/۹ درصدی سطوح گلوکز در گروه دیابتی تمرین بود.





نمودار ۱. میانگین مقادیر سرمی و کبدی نئورگولین-۴ و مقادیر سرمی نیمرخ لیپیدی در گروه‌های پژوهش. (a) تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم، (b) تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی، (c) تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین و (d) تفاوت معنادار نسبت به گروه دیابتی تمرین.



نمودار ۲. میانگین سطوح گلوکز در گروه‌های پژوهش. (a) تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم، (b) تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی، (c) تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین و (d) تفاوت معنادار نسبت به گروه دیابتی تمرین. گلوکز ۱: گلوکز قبل از دیابتی شدن و تمرین، گلوکز ۲: گلوکز بعد از دیابتی شدن و قبل از تمرین، گلوکز ۳: گلوکز بعد از دیابتی شدن و بعد از تمرین.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ بین گروه‌های دیابتی و سالم تفاوتی نداشت. علاوه بر این در میان فاکتورهای نیمرخ لیپیدی، سطوح سرمی کلسترول و HDL بین گروه‌های دیابتی و سالم تفاوت معناداری نداشت، ولی سطوح سرمی تری‌گلیسرید و LDL در گروه دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی با افزایش معنادار همراه بود. ۴ هفته تمرین هوازی تغییر معناداری را در سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ موش‌های دیابتی و سالم ایجاد نکرد. همچنین اجرای ۴ هفته تمرین بر سطوح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL در موش‌های سالم تأثیر معناداری نداشت، متقابلاً تمرین در موش‌های دیابتی کاهش معناداری را در سطوح سرمی کلسترول و تری‌گلیسرید در پی داشت، ولی با تغییر معنادار در سطوح HDL و LDL همراه نبود.

راهکارهای متفاوتی مانند دارو و رژیم غذایی برای کنترل دیابت در نظر گرفته شده است که ورزش نیز یکی از روش‌های مؤثر و بدون عارضه محسوب می‌شود (۳۰، ۲۹). براساس نتایج مطالعات گذشته، نئورگولین-۴ در بهبود دیابت و هیپرگلیسمی تأثیرگذار است (۳۱، ۱۱). در این پژوهش مشاهده شد که این نوع دیابت به‌وجودآمده با تزریق STZ با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در آزمودنی‌ها موجب کاهش غیرمعنادار نئورگولین-۴ می‌شود. با توجه به مطالعات پیشین که ارتباط قوی‌تری را بین دیابت نوع ۲، چاقی، حساسیت به انسولین و مقاومت به انسولین با تغییرات نئورگولین-۴ گزارش کردند (۳۲، ۱۲)، می‌توان گفت که افزایش گلوکز ناشتا به‌تنهایی نمی‌تواند محرک کافی برای تغییرات معنادار در سطوح نئورگولین-۴ باشد. در تحقیق ژانگ^۱ و همکاران (۲۰۱۷) سطوح گردشی نئورگولین-۴ در بیمار دیابتی نوع ۲ کاهش یافت و گزارش شد که نئورگولین-۴ همبستگی معکوسی با گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین داشت (۳۲). در پژوهش حاضر نیز گروه کنترل دیابت کاهش غیرمعناداری را در مقدار نئورگولین-۴ نشان داد که همراستا با مطالعه مذکور است. نتایج متناقضی در گزارش‌های دیگر مبنی بر اینکه سطوح گردشی نئورگولین-۴ در بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش یافته بود، وجود دارد و این افزایش همبستگی مثبت با پارامترهای گلوکز و روند چاقی داشته است. کنگ^۲ و همکاران (۲۰۱۶) نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند (۱۱، ۱۰). براساس نتایج پژوهش حاضر دیابت تأثیر معناداری بر سطوح تری‌گلیسرید و LDL در موش‌ها داشت که موجب افزایش در هر دو آنها شد، ولی بر سطوح کلسترول و

1 . Zhange L

2 . Kang

HDL تأثیر معناداری نداشت. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که بیماران دیابتی نوع ۲ با سطوح گلوکز ناشتا بالا و هموگلوبین گلیکوزیله بالا ارتباط مستقیمی با سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و ارتباط معکوسی با سطوح HDL دارند و این ارتباط به میزان گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بستگی دارد که میزان کنترل دیابت را نشان می‌دهد (۳۳). بنا به نتیجه پژوهش حاضر احتمالاً نوع دیابت القاشده با توجه به دوز مورد استفاده از STZ و نحوه دیابتی کردن نمونه‌ها ممکن است موجب عدم تغییرات معنادار در سطوح کلسترول و HDL شده باشد. در دیابت نوع ۱ نیز افزایش تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و کاهش HDL مشاهده شده و با توجه به میزان هموگلوبین گلیکوزیله در بیمار قابل اصلاح است (۳۴). عدم تغییر معنادار در کلسترول و HDL در پژوهش حاضر را می‌توان به مدت زمان داشتن بیماری مرتبط دانست که بالا بودن قند خون در طولانی‌مدت و افزایش هموگلوبین گلیکوزیله را نشان می‌دهد. همچنین در مطالعه‌ای مشاهده شد که در بیماران دیابتی نوع ۲ میزان تری‌گلیسرید و میزان LDL بالاست (۳۵)، که با نتایج تحقیق حاضر همسوست.

براساس نتایج پژوهش حاضر تمرین هوازی ۴ هفته‌ای تأثیر معناداری بر سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ در موش‌های سالم و دیابتی نداشت. همچنین نتایج نشان‌دهنده کاهش ۳۵/۹ درصدی گلوکز خون متعاقب تمرین هوازی میان‌مدت در نمونه‌های دیابتی بود که بین گروه کنترل دیابتی و گروه دیابتی تمرین در سطوح گلوکز کاهش معناداری دیده شد. همچنین گلوکز بعد از تمرین نسبت به گلوکز قبل از تمرین در گروه دیابتی تمرین، کاهش ۳۵/۸ درصدی داشت که معنادار بود. طبق نتایج با توجه به کاهش سطوح گلوکز پس از ۴ هفته تمرین هوازی و مطالعاتی که بیانگر رابطه‌ای همسو بین گلوکز و نئورگولین-۴ هستند (۱۱، ۱۰)، می‌توان افزایش غیرمعنادار نئورگولین-۴ را به کاهش گلوکز خون پس از تمرین تعمیم داد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که غلظت در گردش نئورگولین-۴ به‌طور معکوس با گلوکز ناشتا، توده چربی بدن و خطر دیابت در افراد بالغ چاق مرتبط است (۱۰-۱۲). با توجه به اینکه دیابت موجب از بین رفتن سلول‌های بتا پانکراس می‌شود و سطوح در گردش انسولین را کاهش می‌دهد (۳۶، ۳۷) و از طرفی به‌علت وجود ارتباط معکوس و دوطرفه بین سطوح انسولین و گلوکز در مطالعات (۳۲)، می‌توان دلیل دیگر عدم افزایش معنادار نئورگولین-۴ طی ۴ هفته فعالیت ورزشی هوازی را به کاهش انسولین در نمونه‌های پژوهش حاضر نسبت داد، زیرا همبستگی معکوسی بین دو پارامتر گلوکز و نئورگولین-۴ وجود دارد. تاکنون براساس جست‌وجوی محققان مطالعه حاضر، در مورد پاسخ‌های نئورگولین به ورزش به‌صورت کلی مطالعاتی انجام گرفته است (۳۱)، ولی پیشینه ورزشی در مورد ایزوفرم نئورگولین-۴ به‌طور اختصاصی

و تغییرات آن در پاسخ به ورزش یافت نشد. با توجه به موارد ذکرشده و اطلاعات اندک موجود در این زمینه، احتمالاً مؤلفه‌های تمرین از جمله نوع، شدت، دوره و مدت آن بر تغییرات نئورگولین-۴ و گیرنده‌های آن تأثیرگذار است. مطالعات گذشته نشان دادند که چهار هفته تمرین مقاومتی بر روی موش‌های صحرایی موجب تنظیم افزایشی بیان پروتئین نئورگولین-۱ در قلب و عضله اسکلتی شد و بیان ErbB2, ErbB4 تنظیم افزایشی داشت (۳۸). در مطالعه دیگری محققان یافتند که چهار هفته تمرین استقامتی موجب افزایش بیان نئورگولین-۱ شد. تمرین استقامتی تنها موجب افزایش معنادار ErbB2, ErbB4, PI3K, Akt شد. این مسئله نشان می‌دهد که تمرین استقامتی سیگنالینگ NRG1/ErbB را فعال می‌کند (۳۹). وارینگ و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که تغییرات در سطوح نئورگولین-۱ در پی ورزش شدت بالا مشاهده شد و نقطه اوج این تغییرات در روز هفتم بود و تا روز چهاردهم بالا ماند (۴۰). لیراسو و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که در بیان ErbB2, ErbB4 و بیان نیمرخ‌های نئورگولین-۱ در یک هفته بعد و هشت هفته بعد برنامه تمرینی تغییراتی در مقایسه با مقادیر پایه نداشت (۴۱). همچنین در پژوهشی دیگر نشان دادند که سطوح نئورگولین-۱ در پاسخ به ورزش و رژیم غذایی نرمال تغییر نشان نداد (۴۲).

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تمرین هوازی ۴ هفته‌ای در موش‌های سالم تأثیر معناداری بر سطوح نیمرخ لیپیدی نداشت، ولی تأثیر معناداری بر سطوح تری‌گلیسرید و کلسترول داشت که موجب کاهش در هر دو آنها بین گروه‌های کنترل دیابت و دیابتی تمرین شد، ولی بر سطوح HDL و LDL تأثیر معناداری نداشت. یافته‌های پژوهش‌ها بیانگر تغییرات در سطوح HDL و LDL، تری‌گلیسرید و کلسترول بر اثر فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی و ترکیبی از هر دو آنها در شرایط غیر پاتولوژیکی است. تمرینات هوازی موجب بهبود سطوح نیمرخ لیپیدی می‌شود. با توجه به اینکه مطالعات بسیاری در این زمینه انجام گرفته است (۴۳)، نتایج ضد و نقیض بسیاری وجود دارد که دلیل آن می‌تواند دوره‌های تمرینی متفاوت، شدت و مدت تمرین، ماهیت تمرین، تغذیه و سایر موارد باشد. در مطالعه‌های دیگر نیز به تأثیرات مثبت ورزش هوازی (جاگینگ روی تردمیل، ۳ روز در هفته، با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره، به مدت ۱۵ تا ۴۰ دقیقه، در پروسه‌ای ۶ ماهه) بر سطوح نیمرخ لیپیدی، بهبود فشارخون و متابولیسم گلوکز اشاره شده است (۴۴، ۴۵). با توجه به نتایج پژوهش حاضر، ممکن است عدم تغییر معنادار در سطوح

1 . Waring

2 . LeBrasseur

نیمرخ لیپیدی در نمونه‌های سالم پژوهش به دوره تمرینی در نظر گرفته شده مرتبط باشد. در پژوهشی دیگر مشاهده شد که تمرین هوازی دویدن، با دوره ۱۲ تا ۱۶ هفته‌ای با شدت متوسط به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه، ۳ تا ۵ روز در هفته موجب کاهش سطوح LDL و افزایش سطوح HDL در بیماران دیابتی نوع ۱ شد و بهبود نسبت این دو نمایه لیپیدی را به همراه داشت (۴۶)، با توجه به دوره تمرینی طولانی مدت در مطالعه مذکور ممکن است عدم تغییر در سطوح LDL و HDL در پژوهش ما با دوره تمرینی میان مدت اجرا شده قابل توجه باشد. در مطالعه دیگری که روی بیماران دیابتی نوع ۲ صورت گرفت، محققان دریافتند که فعالیت بدنی مزمن (یوگا، ۲۴ هفته، ۳-۴ جلسه در هفته به مدت ۲ ساعت در هر جلسه) موجب کاهش معنادار سطوح کلسترول شد، همچنین کاهش تری‌گلیسرید و LDL و افزایش HDL مشاهده شد، ولی معنادار نبود (۴۷). در پژوهش حاضر علاوه بر سطوح کلسترول، سطوح تری‌گلیسرید نیز کاهش معناداری داشت که با توجه به دوره کوتاه‌تر تمرین، می‌تواند روشی به مراتب نتیجه‌بخش‌تر در مواجهه با محدودیت‌های زمانی برای افراد با هدف کاهش چربی باشد. در گزارشی دیگر عدم تغییر کلسترول و تری‌گلیسرید و کاهش LDL در پاسخ به ترکیب ورزش هوازی، مقاومتی و انعطاف‌پذیری به مدت ۱۲ هفته با تواتر ۳ بار در هفته در بیماران دیابتی نوع ۱ بیان شد (۴۸)، که با وجود ماهیت تمرینی ترکیبی و طول دوره و شدت تمرینی متفاوت، احتمالاً دلیل کاهش معنادار در سطوح کلسترول و تری‌گلیسرید و عدم تغییر معنادار در سطوح LDL، وجود همین تفاوت‌هاست. از آنجا که دیابت و اختلال لیپیدها با افزایش لیپوئنز کبدی همراه است و نیز افزایش نئورگولین-۴ در کبد به تضعیف این فرایند منجر می‌شود (۵، ۶)، می‌توان تغییر در کلسترول و تری‌گلیسرید را به تغییرات اندک نئورگولین-۴ نسبت داد. از طرفی مطالعات حاکی از آن است که چندین عامل مهم، از جمله حجم تمرین ورزشی (ارزیابی شده با انرژی مصرفی طی ورزش)، تغییرات وزن و ترکیب بدن، تأثیرات رژیم غذایی و طول مداخله تمرینی به‌هنگام ارزیابی تأثیر فعالیت ورزشی باید مورد توجه قرار گیرد. از این‌رو عواملی همچون رژیم غذایی و حجم تمرین ورزشی می‌تواند عامل محدودکننده مطالعه باشد که نیز می‌توانست بر تغییرات این فاکتور اثر بگذارد. همچنین در این مطالعه به اثر آنزیم LPL که به دیواره مویرگ‌ها متصل بوده و در بافت چرب فعال است، اشاره شده که می‌تواند تری‌گلیسرید را هیدرولیز کند و در تغییرات سطوح آن تأثیرگذار باشد (۴۵). بنابراین با وجود عدم اندازه‌گیری این آنزیم، می‌توان تغییر یا عدم تغییر نیمرخ لیپیدی را به تغییرات احتمالی این آنزیم نسبت داد.

نتایج پژوهش حاضر حاکی از افزایش غیرمعنادار نئورگولین-۴ در سرم و کبد در پی تمرین هوازی میان مدت است. این یافته با توجه به اثر واضح نئورگولین-۴ بر کاهش تری گلیسرید در کبد و پلاسما (۲۰)، می تواند کاهش معنادار تری گلیسرید را توجیه کند. همچنین در مطالعات ارتباط معناداری بین کمبود نئورگولین-۴ با افزایش چربی خون وجود دارد (۸)، که با این رابطه معکوس شاید بتوان کاهش معنادار تری گلیسرید و کلسترول بعد از تمرین را تا حدودی به افزایش اندک نئورگولین-۴ نسبت داد. با توجه به محدودیت پیشینه پژوهش مرتبط، به نظر می رسد که نمی توان به طور قطع تأثیرات دیابت و ۴ هفته تمرین هوازی را بر سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ مشخص کرد؛ اما به سبب بررسی اثر فعالیت بدنی بر سطوح نئورگولین-۴، پژوهش حاضر می تواند اطلاعات زمینه ای مفیدی را در اختیار محققان قرار دهد.

نتیجه گیری

با اینکه سطوح نیمرخ لیپیدی پس از القای دیابت و انجام تمرینات هوازی دچار تغییرات محسوس شد، اما سطوح سرمی و کبدی نئورگولین-۴ تغییر چشمگیری نداشت. احتمالاً تمرینات ورزشی هوازی در ۴ هفته نمی تواند محرک تولید و رهایی نئورگولین-۴ از سلول های بافت چربی باشد، اما برای تعیین تغییرات نئورگولین-۴ در اثر ورزش و دیابت به تحقیقات بیشتری نیاز است.

منابع و مأخذ

1. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the US population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes care*. 2006;29(6):1263
2. Pi J, Bai Y, Zhang Q, Wong V, Floering LM, Daniel K, et al. Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*. 2007;56(7):1783-91
3. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Kupich C, Ahmed N, Thornalley P. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2004;47(12):2235-46
4. Singh A, Le P, Lopez R, Alkhouri N. The utility of noninvasive scores in assessing the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in type 1 diabetic patients. *Hepatology international*. 2018:1-7

5. Roche E, Farfari S, Witters LA, Assimacopoulos-Jeannet F, Thumelin S, Brun T, et al. Long-term exposure of beta-INS cells to high glucose concentrations increases anaplerosis, lipogenesis, and lipogenic gene expression. *Diabetes*. 1998;47(7):1086-94
6. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(1):26-35
7. South JC, Blackburn E, Brown R, Gullick WJ. The neuregulin system of ligands and their receptors in rat islets of langerhans. *Endocrinology*. 2013;154(7):2385-92
8. Wang G-X, Zhao X-Y, Meng Z-X, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nature medicine*. 2014;20(12):1436-43
9. Pfeifer A. NRG4: an endocrine link between brown adipose tissue and liver. *Cell metabolism*. 2015;21(1):13-4
10. Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Lee JH, Kim HJ, et al. Comparison of serum Neuregulin 4 (Nrg4) levels in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and controls without diabetes. *diabetes research and clinical practice*. 2016;117:1-3
11. Chen LL, Peng MM, Zhang JY, Hu X, Min J, Huang QL, et al. Elevated circulating Neuregulin4 level in patients with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017;33(4):1-22
12. Cai C, Lin M, Xu Y, Li X, Yang S, Zhang H. Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: a cross-sectional study. *BMC medicine*. 2016;14(1):165-72
13. Hayes NV, Newsam RJ, Baines AJ, Gullick WJ. Characterization of the cell membrane-associated products of the Neuregulin 4 gene. *Oncogene*. 2008;27(5):715-20
14. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *Journal of cellular physiology*. 2009;218(3):460-6
15. Nugroho DB, Ikeda K, Barinda AJ, Wardhana DA, Yagi K, Miyata K, et al. Neuregulin-4 is an angiogenic factor that is critically involved in the maintenance of adipose tissue vasculature. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018
16. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes care*. 1998;21(1):160-78
17. Mudalair S, Edelman S, LeRoith D, Taylor S, Olefsky J. *Diabetes Mellitus: a Fundamental and Clinical Text*. 2000
18. Connelly MA, Shalurova I, Otvos JD. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. *Translational Research*. 2016;173:7-18
19. Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2006;35(3):491-510
20. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart J-C, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001;294(5540):169-73
21. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta diabetologica*. 2010;47(1):15-22

22. Broderick TL, Poirier P, Gillis M. Exercise training restores abnormal myocardial glucose utilization and cardiac function in diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2005;21(1):44-50
23. Horton ES. Role and management of exercise in diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1988;11(2):201-11
24. Boule N, Haddad E, Kenny G, Wells G, Sigal R. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2002;12(1):60-1
25. Dalia O, Saleh ARBa, Wafaa I, El-Eraky a, Aiman S, El-Khatib. Streptozotocin-induced vascular and biochemical changes in rats: Effects of rosiglitazone vs. metformin. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 2013; 51: 131-8
26. Bugger H, Ad ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Disease Models & Mechanisms*. 2009;2(9-10):454-66
27. Dabidi Roshan V, Ranjbar S, Hosseinzadeh M, Myers J. Left ventricular oxidant and antioxidant markers induced by lifestyle modification in rats exposed to lead acetate. *European Journal of Sport Science*. 2012;12(6):485-90
28. Shirinbayan V, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. The therapeutic effect of endurance training on adriamycin-induced cardiac stress in rats. *Iranian Journal of Health and Physical Activity*. 2013;4(2):8-17
29. Röhlings M, Herder C, Roden M, Stemper T, Müsigg K. Effects of long-term exercise interventions on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2016;124(0): 1-11
30. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(5):377-90
31. Ghanbari-Niaki A. *Neuregulins Response to Exercise*. 2016
32. Zhang L, Fu Y, Zhou N, Cheng X, Chen C. Circulating neuregulin 4 concentrations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Endocrine*. 2017;57(3):535-8
33. Khan H, Sobki S, Khan S. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA_{1c} predicts dyslipidaemia. *Clinical and experimental medicine*. 2007;7(1):24-9
34. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and Lipoprotein Profiles in Youth with and Without Type 1 Diabetes: The SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008
35. Thagele SN, Sharma AK, Singh N, Kumar M, Rawat D, Sharma S. Impact of Disease Duration on Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Hip (cm)*.100:3-4
36. Kantharidis P, Wang B, Carew RM, Lan HY. Diabetes complications: the microRNA perspective. *Diabetes*. 2011;60(7):1832-7
37. Moeinifard M, Hedayati M. Alloxan and Streptozotocin, Diabetes Research Tool. *Applied Sport Physiology Research*. 2015;10(20):13-22.

38. WANG Q-a, CAI M-x, TIAN Z-j. Effects of Resistance Training on NRG1 Express of Heart and Skeletal Muscle in Different Gender Rats with Myocardial Infarction. *Journal of Beijing Sport University*. 2014;11:012
39. Cai M-X, Shi X-C, Chen T, Tan Z-N, Lin QQ, Du S-J, et al. Exercise training activates neuregulin 1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model. *Life sciences*. 2016;149:1-9
40. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *European heart journal*. 2012;35(39):2722-31
41. LeBrasseur NK, Mizer KC, Parkington JD, Sawyer DB, Fielding RA. The expression of neuregulin and erbB receptors in human skeletal muscle: effects of progressive resistance training. *European journal of applied physiology*. 2005;94(4):371-5
42. Ennequin G, Boisseau N, Caillaud K, Chavanelle V, Etienne M, Li X, et al. Neuregulin 1 improves glucose tolerance in db/db mice. *PloS one*. 2015;10(7):e0130568
43. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Medicine*. 2014;44(2):211-21
44. Dengel DR, Hagberg JM, Pratley RE, Rogus EM, Goldberg AP. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese ,hypertensive middle-aged men. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 1998;47(9):1075-82
45. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2002;22(6):385-98
46. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(9):1541-8
47. Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, Young R, Fraser YTP, Zamora EM, et al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC complementary and alternative medicine*. 2008;8(1):21
48. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1998;79(6):652-7