

The Effect of Two Types of Aerobic Training (Continuous and Interval) and Vanadium-Zinc Complex Supplementation on Antioxidant Genes Expression in the Testicular Tissue of Rats Fed With Fructose Solution

Nader Hamedchaman¹, Alireza Safarzade², Gholamreza Hamidian³,
Khadijeh Nasiri⁴

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
E-mail: n.hamedchaman@stu.umz.ac.ir
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
E-mail: a.safarzade@umz.ac.ir
3. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
E-mail: a.safarzade@umz.ac.ir
4. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
E-mail: kh.nasiri@umz.ac.ir

Article Info

Article type:
Research Article

Article history:

Received:
27 July 2023
Received in revised form:
14 September 2023
Accepted:
1 October 2023
Published online:
22 Desember 2023

Keywords:

*Aerobic Training,
Insulin Resistance,
Stress Oxidative,
Vanadium,
Zinc.*

ABSTRACT

Introduction: Excessive fructose consumption induces insulin resistance and elevates oxidative stress levels in various body tissues, including the testicular tissue. The present study aimed to investigate the effects of aerobic training (continuous and interval) and vanadium-zinc supplementation on the expression of antioxidant genes in testicular tissue in rats fed with fructose syrup.

Methods: fifty-six male rats were divided into seven groups including normal control (NC), fructose control (FC), moderate-intensity continuous training (FCT), high-intensity interval training (FIT), vanadium-zinc supplement (FS), moderate-intensity continuous training + vanadium-zinc supplement (FSCT) and high-intensity interval training + vanadium-zinc supplement (FSIT). The GPX, SOD, and CAT genes expression in testicular tissue and serum levels of TAC, TOC, glucose, insulin, and HOMA-IR were measured. One-way ANOVA and Bonferroni post-hoc tests were used for data analysis at a significant level of $P \leq 0.05$.

Results: Sixteen weeks of fructose syrup consumption led to a significant increase in serum glucose, HOMA-IR, and TOC levels and a significant decrease in serum TAC, and the levels of GPX, SOD, and CAT gene expression in the testicular tissue of the FC group compared with NC group ($P < 0.05$). Eight weeks of vanadium-zinc supplementation and aerobic training (continuous and interval) were associated with a decrease in serum glucose, HOMA-IR, and TOC levels and an increase in serum TAC and levels of GPX, SOD, and CAT gene expression compared with the FC group ($P < 0.05$).

Conclusion: The results of this research showed that aerobic training (continuous and interval) and vanadium-zinc supplementation improve the metabolic status and subsequently improve the oxidative status in subjects suffering from insulin resistance.

Cite this article: Hamedchaman N., Safarzade A., Hamidian G & Nasiri K. The Effect of Two Types of Aerobic Exercise (Continuous and Interval) and Vanadium-Zinc Complex Supplementation on Antioxidant Genes Expression in the Testicular Tissue of Rats Fed With Fructose Solution. *Journal of Sport Biosciences*. 2023; 15 (4): 21-38.
[DOI: https://doi.org/10.22059/jsb.2023.361255.1594](https://doi.org/10.22059/jsb.2023.361255.1594)



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).
| Web site: <https://jsb.ut.ac.ir/> | Email: jsb@ut.ac.ir

© The Author(s).

Publisher: The University of Tehran Press.

Extended Abstract

Introduction

Diet-induced prediabetes, known as the prodromal stage of metabolic syndrome (MeS), is characterized by the incidence of systemic hyperglycemia in the body that causes progressive insulin resistance in target tissues, such as skeletal muscle, adipose tissue, and liver, which is a major risk factor for insulin resistance. In recent years, evidence has emerged for the presence of a bidirectional opposing relationship between insulin sensitivity and testicular dysfunction. Abnormal function of the testis that leads to disrupted sperm quality, would promote marked alterations in overall testicular metabolism and ionic homeostasis. It has been proposed that dysregulated glucose metabolism and hyperglycemia cause testicle disturbance and subsequently degrade sperm viscosity, and motility, intensifying sperm DNA fragmentation, and cell death. Regarding the non-invasive and non-pharmacological approach, and anti-inflammatory effects of training and vanadium-zinc supplementation, this study aimed to investigate the effect of vanadium-zinc supplementation along with aerobic training on modulating the oxidative and antioxidant status in the serum levels and testicular tissue of rats fed with fructose syrup.

Methods

In this experimental study, 56 male Wistar rats (aged 4-6 weeks, 130-150 grams) were randomly categorized into 7 groups ($n = 8$ per group), including normal control (NC), fructose control (FC), moderate-intensity continuous training (FCT), high-intensity interval training (FIT), vanadium-zinc supplement (FS), moderate-intensity continuous training + vanadium-zinc supplement (FSCT) and high-intensity interval training + vanadium-zinc supplement (FSIT). 55% corn fructose solution (HFCS) diluted with deionized water to a 20% solution administered as ad libitum syrup from the beginning to the 16th week. The training groups implemented Moderate Intensity Continuous Training (MICT) or High-Intensity Interval Training (HIIT) for the last eight weeks of the study design. MICT protocol was 12 minutes of running in the first week increasing to 52 minutes in the last week (speed ~ 20 m/min and slope ~ 15°) and HIIT protocol was equal to MICT in terms of distance covered that includes six three-minute bouts of running at a speed of 40 m/min and three minutes of active rest at a speed of 20 m/min between bouts. About 48 hours after the last training session, serum Insulin and Glucose levels and testis GPX, SOD, and Catalase levels were measured using the Elisa method. Data were

analyzed by one-way ANOVA and Bonferroni post-hoc test at a significant level of $P < 0.05$.

Results

According to the results of one-way ANOVA, the main effects of eight weeks of HFCS consumption significantly increased serum glucose and TOC levels that lead to increased systemic HOMA-IR and down-regulated the gene expression of GPX, TAC, and SOD levels in testis tissue and serum TAC levels ($P < 0.05$). Meanwhile, eight weeks of aerobic training program and vanadium-zinc supplementation significantly modulated serum glucose, TAC, TOC, and insulin resistance (HOMA-IR) levels and up-regulated levels of GPX, SOD, and CAT gene expression in testis tissue ($P \leq 0.05$). The results of the Bonferroni post hoc test showed that there was no significant difference between the effects of the two training groups.

Conclusion

Implementation of eight weeks of aerobic training (moderate and high intensity) combined with vanadium-zinc supplementation, efficiently alleviated insulin resistance and metabolic dysfunctions via antioxidant defenses through enzymatic levels of GPX, TAC, and SOD in insulin resistance rats, leading to improve physiological homeostasis of testis tissue and higher adaptation of the biological system.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: This study followed the ethical standards and was approved by the Ethics Committee of the University of Mazandaran [IR.UMZ.REC.1400.028]

Funding: This study was extracted from the Ph.D. thesis of the first author. No funding was received for this study.

Authors' contribution: all authors contribute to the study design.

Nader Hamedchaman and Khadijeh Nasiri collected the data.

Alireza safarzade and Gholamreza Hamidian revised the final version of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Acknowledgments: We hereby sincerely thank and appreciate all the people who have cooperated in this research.

تأثیر دو شیوه تمرین هوازی (تداومی و تناوبی) و مکمل یاری با کمپلکس وانادیم- روی بر بیان ژن های آنتی اکسیدانی در بافت بیضه رت های تغذیه شده با محلول فروکتوز

نادر حامدچمن^۱، علی رضا صفرزاده^۲، غلامرضا حمیدیان^۳، خدیجه نصیری^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. رایانامه: n.hamedchaman@stu.umz.ac.ir

۲. نویسنده مسئول، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. رایانامه: a.safarzade@umz.ac.ir

۳. گروه دامپزشکی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: hamidian@tabrizu.ac.ir

۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. رایانامه: kh.nasiri@umz.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه: مصرف زیاد فروکتوز به ایجاد مقاومت به انسولین و افزایش استرس اکسایشی در بافت های مختلف بدن از جمله بافت بیضه منجر می شود. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) و مکمل یاری با وانادیم- روی بر بیان ژن های آنتی اکسیدانی بافت بیضه در رت های تغذیه شده با شربت فروکتوز بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۶	روش پژوهش: ۵۶ سر رت نر در هفت گروه شامل کنترل نرمال (NC)، کنترل فروکتوز (FC)، تمرین تداومی با شدت متوسط (FCT)، تمرین تناوبی با شدت بالا (FIT)، مکمل وانادیم- روی (FS)، تمرین تداومی با شدت متوسط + مکمل وانادیم- روی (FSCT) و تمرین تناوبی با شدت بالا + مکمل وانادیم- روی (FSIT) قرار گرفتند. بیان ژن های SOD، GPX و CAT در بافت بیضه و سطوح سرمی TAC، TOC، گلوکز، انسولین و HOMA-IR ارزیابی شد. تحلیل آماری توسط آزمون های آنوای یکسویه و تعقیبی بنفرونی در سطح معناداری ($P \leq 0.05$) تجزیه و تحلیل شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۶/۲۳	یافته ها: مصرف ۱۶ هفته شربت فروکتوز به افزایش معنادار سطوح سرمی گلوکز، HOMA-IR و TOC و کاهش معنادار TAC سرم و بیان ژن های SOD، GPX و CAT در بافت بیضه گروه FC در مقایسه با گروه NC منجر شد ($P < 0.05$). هشت هفته مصرف مکمل وانادیم- روی و تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) موجب کاهش سطوح سرمی گلوکز، HOMA-IR و TOC و افزایش TAC سرم و بیان ژن های SOD، GPX و CAT در مقایسه با گروه FC شد ($P < 0.05$).
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۰۹	نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان می دهد تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) و مصرف مکمل وانادیم- روی موجب بهبود وضعیت متابولیسمی و متعاقب آن بهبود وضعیت اکسایشی در آزمودنی های مبتلا به مقاومت انسولینی می شود.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۱۰/۰۱	
کلیدواژه ها: استرس اکسایشی، تمرین هوازی، روی، مقاومت به انسولین، وانادیم.	

استناد: حامدچمن، نادر؛ صفرزاده، علی رضا؛ حمیدیان، غلامرضا و نصیری، خدیجه. اثر مکمل یاری وانادیم- روی به همراه فعالیت ورزشی هوازی بر تعدیل وضعیت اکسایشی و ضد اکسایشی سرم و بافت بیضه در رت های تغذیه شده با محلول فروکتوز. نشریه علوم زیستی ورزشی. ۱۴۰۲؛ ۱۵(۴): ۲۱-۳۸.

DOI: <https://doi.org/10.22059/jsb.2023.361255.1594>

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کپی رایت (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است. آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> ایمیل: jsb@ut.ac.ir



© نویسندگان.

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

مقدمه

شیوع مقاومت به انسولین تحت اثر رژیم‌های غذایی پرکالری و الگوهای غذایی مدرن، با افزایش چشمگیر چاقی همراه است [۱]. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که رژیم‌های غذایی سرشار از فروکتوز در قالب شربت ذرت با فروکتوز بالا، به‌عنوان یک شیرین‌کننده در بسیاری از نوشیدنی‌ها و غذاهای آماده استفاده می‌شود [۱، ۲]. مطالعات اپیدمیولوژیکی رابطهٔ مصرف مواد غذایی با قندهای افزوده فروکتوز و ابتلا به اختلال سندروم متابولیک و استرس اکسایشی را گزارش کرده‌اند [۳]. محلول شربت فروکتوز ۵۵ درصد (حاوی ۵۵ درصد فروکتوز، ۴۲ درصد گلوکز، و ۳ درصد ساکاریدهای دیگر) به‌دلیل محتوای بالای فروکتوز، با سرعت بیشتری به فرایند لیپوژنز در بدن منجر می‌شود [۱-۴]. سنتتیک و فرایند جذب فروکتوز در بدن به‌صورت مستقل از انسولین است و توسط حامل GLUT5 به کبد منتقل می‌شود [۵]. همچنین فروکتوز توسط آنزیم فسفوفروکتوکیناز^۱ متابولیزه نمی‌شود، بنابراین با سرعت بیشتری موجب سنتز نوپدید چربی می‌شود [۶]. از طرفی، این امر موجب اختلال در هموستاز گلوکز و شیوع عوارضی همچون استرس اکسایشی، التهاب سیستمیک و اختلالات متابولیکی مختلفی از جمله مقاومت به انسولین می‌شود [۶]. نشان داده شده است که رابطهٔ مستقیمی بین مصرف بالای فروکتوز و استرس اکسایشی وجود دارد [۷-۹]. آنزیم‌های سوپراکسیداز دیسموتاز^۲، گوتاتینون پراکسیداز^۳ و کاتالاز^۴ به‌عنوان آنزیم‌های اولیهٔ دفاع آنتی‌اکسیدانی در شرایط التهاب شناخته می‌شوند [۸، ۹]، چنانکه مصرف فروکتوز با افزایش گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیتروژن موجب کاهش این آنزیم‌ها شده و مسیرهای التهابی سیستمیک و موضعی را فعال‌سازی می‌کند [۸، ۹] و موجب اختلال در وضعیت آنتی‌اکسیدانی بافت بیضه می‌شود [۱۰، ۱۱].

از دیدگاه فیزیولوژیکی، سوخت‌وساز کربوهیدرات‌ها، برای سلامت باروری مردان حیاتی است، بنابراین حفظ هومئودینامیک متابولیسم گلوکز در بافت بیضه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، در غیر این صورت اسپرم‌زایی دچار اختلال می‌شود [۱۰، ۱۱]. الگوی متابولیکی در بافت بیضه تحت عنوان متابولیسم شبه واربرگ^۵ شناخته می‌شود [۱۲-۱۴] که در آن سلول‌های لیدیک^۶ به‌طور عمده از چرخهٔ اسیدسیتریک^۷ نسبت به گلیکولیز استفاده می‌کنند [۱۵]. با این حال، تمام سلول‌های لیدیک در بافت بیضه به متابولیسم اکسیداتیو متکی نیستند؛ برای مثال اسپرماتوگونی ممکن است بیشتر به گلیکولیز وابسته باشد، اسپرماتوسیت‌ها مصرف بینابینی از هر دو منبع انرژی دارند و می‌توانند تا حدی به گلیکولیز وابسته باشند، درحالی‌که اسپرماتیدها از چرخهٔ اسیدسیتریک منحصراً برای کسب انرژی خود استفاده می‌کنند. با این حال، اسپرم‌ها به‌عنوان سلول‌های پرتوان^۸، توانایی استفاده از گلوکز/فروکتوز را مجدداً به‌دست می‌آورند [۱۵]. بنابراین، عدم حفظ هموستاز گلوکز موجب اختلال در عملکرد آنتی‌اکسیدانی بافت بیضه و بروز عوامل ناباروری در مردان می‌شود [۱۶، ۱۷].

از طرفی سازگاری‌های ناشی از تمرینات هوازی دارای فواید ضد اکسایشی است [۱۸-۲۹]؛ از جملهٔ این تمرینات می‌توان به تمرینات هوازی تداومی با شدت متوسط اشاره کرد؛ این تمرینات شامل اجرای وهله‌های تمرینی با شدت متوسط و طولانی است که اجرای آنها دارای منافع متابولیکی از جمله تعدیل شاخص‌های التهابی در گردش خون افراد سالم و بیمار [۱۹]، بهبود مقاومت انسولینی [۲۰]، کاهش التهاب مزمن سیستمیک [۲۱]، افزایش محتوا و تراکم میتوکندریایی [۲۲]، تحریک بیشتر لیپولیز [۲۳]، کاهش پروفایل لیپیدی [۲۴]، تقویت سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی [۲۵]، کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو [۲۶] و بهبود ترکیب بدن در شدت‌های زیربیشینه است [۲۷]، [۲۸]. طبق پژوهش امیدفر و همکاران (۲۰۲۱) و گروسارد^۹ و همکاران (۲۰۱۹)، تمرینات هوازی تداومی با مکانیسم افزایش بیوژنز میتوکندریایی و فعالیت آنزیم‌های اکسایشی در رت‌های تغذیه‌شده با محلول فروکتوز و چاق، به افزایش آنزیم‌های ضد اکسایشی SOD، GPX و Catalase منجر شد و استرس اکسایشی را کاهش داد [۱۹، ۲۰]. همچنین پروتکل تمرینی دیگر که سبب سازگاری در بافت‌های مختلف بدن، به‌ویژه بافت چربی می‌شود، تمرینات هوازی تناوبی با شدت بالا^{۱۰} معرفی شده است [۲۹]. این تمرینات نیز شامل اجرای

1. High fructose corn syrup

2. HFCS-55%

3. PFK: Phosphofructokinase

4. De novo Lipogenesis

5. Superoxidase dismutase

6. Glathation peroxidase

7. Catalase

8. Warburg-like metabolism

9. Leydig Cells

10. TCA: Tricarboxylic acid

11. Pluripotent

12. Groussard

13. High Intensity Interval Training

متناوب دوره‌های تمرین شدید و کوتاه‌مدت به‌همراه دوره‌های ریکاوری و استراحت بین آن است [۳۰]، که به‌طور چشمگیری به بهبود مقاومت انسولین منجر می‌شود [۳۱]. تحقیقات نشان دادند که شدت بالای تمرین به‌واسطهٔ اثرگذاری بر کاهش اندازهٔ آدیپوسیت‌ها [۳۲]، موجب کاهش استرس اکسایشی می‌شود. همسو با این فرضیه، کاهش تودهٔ چربی، اندازهٔ آدیپوسیت‌ها و همچنین بهبود مقاومت به انسولین در پی ۸ هفته تمرین تداومی هوازی تناوبی با شدت متوسط در رت‌های صحرایی گزارش شده است [۳۲]. کارامن^۱ و همکاران (۲۰۲۲) نیز اثر ۸ هفته تمرینات هوازی، را به‌صورت کاهش معنادار بر تودهٔ چربی و شاخص‌های استرس اکسایشی به همراه بهبود وضعیت مقاومت به انسولین و عملکرد بافت بیضه ناشی از مصرف مزمن شربت ذرت با فروکتوز بالا در رت‌های نژاد ویستار گزارش کردند [۳۳].

بهره‌گیری از مکمل‌های غذایی، روش دیگری برای بهبود وضعیت متابولیسم است که به کاهش و بهبود استرس اکسایشی منجر می‌شود. عنصر روی (Zn) به‌عنوان یک کوفاکتور در بسیاری از آنزیم‌ها و پروتئین‌های دخیل در دفاع آنتی‌اکسیدانی، انتقال الکترون و ترمیم DNA عمل می‌کند [۳۴]؛ اعمال متابولیسمی این عنصر نیز شامل سنتز، ذخیره‌سازی و ترشح انسولین توسط سلول‌های β پانکراس است [۳۵]. عنصر روی به‌عنوان یک پیش‌ساز در ساختار آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز شرکت می‌کند و به همین واسطه موجب تعدیل وضعیت اکسایشی می‌شود [۳۶]، بنابراین، استرس اکسیداتیو در شرایط کمبود عنصر روی در بدن اتفاق می‌افتد که این امر ناشی از افزایش تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیتروژن در بدن و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی است [۳۷]. در همین زمینه مارتینز^۲ و همکاران (۲۰۲۲) در پژوهش مروری خود مکمل روی را به‌عنوان یک پیش‌ساز شرکت‌کننده در ساختار آنزیم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی معرفی کردند که در شرایط مقاومت به انسولین، موجب تنظیم افزایشی دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود [۳۸]. از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده است که غلظت وانادیم به‌طور مثبت با عملکرد سلول‌های β مرتبط است، و اثر محافظتی بالقوه دارد، زیرا این نشانگر زیستی در نهایت با کاهش خطر مقاومت به انسولین مرتبط بوده است [۳۷]. طبق پژوهش‌های مختلف، مکمل‌یاری وانادیم به‌طور چشمگیری تعداد سلول‌های β و حجم کل آن را در موش‌های صحرایی نر بالغ دیابتی اسپراگ داوولی افزایش داد [۳۹]، بنابراین، محققان بیان کردند که وانادیم ممکن است به هموستاز گلوکز در داخل بدن کمک کند [۴۰]. وانادیم‌درمانی به مدت شش هفته به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم در روز به کاهش ۱/۵ برابری آنزیم گلیکوژن سنتتاز و کاهش آنزیم گلیکوژن فسفاتاز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر شد؛ بنابراین، در نمونه‌های دیابتی حیوانات و انسان، مصرف وانادیم، تولید گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد [۳۷-۴۰]. در همین زمینه کورت^۳ و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که مکمل‌یاری وانادیم، تحت مکانیسم اثر افزایش سطوح دفاع آنتی‌اکسیدانی SOD، GPX، و Catalase موجب تعدیل وضعیت HOMA-IR در رت‌های مبتلا به مقاومت به انسولین می‌شود [۴۱].

علی‌رغم نتایج پژوهش‌های جدید که استرس اکسیداتیو را با اختلال در عملکرد بافت بیضه مرتبط می‌کند، اطلاعات ناقص و پراکنده‌ای در خصوص اثربخشی انحصاری و متقابل کمپلکس وانادیم-روی و تمرینات هوازی در طول بازهٔ بلندمدت بر تعدیل هموستاز متابولیک و پاسخ‌های اکسایشی و ضداکسایشی وجود دارد [۱، ۷، ۱۲، ۱۶، ۲۹]. بنابراین پژوهش حاضر با هدف مقایسهٔ اثر دو شیوهٔ مختلف تمرین هوازی همراه با کمپلکس وانادیم-روی بر بهبود وضعیت مقاومت به انسولین و وضعیت سیستم اکسایشی/ضد اکسایشی انجام گرفت.

روش‌شناسی پژوهش

در این پژوهش، ۵۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (محدودهٔ سنی ۴-۶ هفته و میانگین وزنی ۱۳۰-۱۵۰ گرم) از انستیتو پاستور خریداری شده و به‌صورت گروه‌های هشت‌تایی در قفس‌های پلی‌اتیلنی استاندارد (۴ سر در هر قفس)، با دمای محیط 22 ± 2 درجهٔ سانتی‌گراد و چرخهٔ نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در فاز اول، حیوانات پس از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه بر اساس همسان‌سازی وزنی میانگین + خطای استاندارد وزن اولیه، به دو گروه ۱. تغذیه‌شده با غذای نرمال (۸ رت) و ۲. تغذیه با محلول فروکتوز شربت ذرت (۴۸ رت) تقسیم شدند. محلول فروکتوز ذرت ۵۵ درصد توسط آب یونیزه‌شده به‌صورت محلول ۲۰ درصد رقیق‌سازی شده و در

¹ Karaman

² Martins

³ Kurt

بطری‌های مجزا به صورت نوشیدن اختیاری (Ad Libitum) بر روی قفس رت‌ها قرار داده می‌شد. پس از ۸ هفته رت‌های تغذیه‌شده با محلول فروکتوز (۴۸ رت) به شش گروه: ۱. کنترل فروکتوز (FC)، ۲. تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط (FCT)، ۳. تمرین هوازی تناوبی با شدت بالا (FIT)، ۴. مکمل وانادیم-روی (FS)، ۵. تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط + مکمل وانادیم-روی (FSCT)، ۶. تمرین هوازی تناوبی با شدت بالا + مکمل وانادیم-روی (FSIT) تقسیم شدند. پروتکل‌های تمرینی و مکمل‌دهی به مدت هشت هفته دیگر ادامه یافت. تمامی مراحل انجام طرح اعم از نگهداری حیوانات و اجرای تمرینات ورزشی در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران و زیر نظر متخصص مربوطه انجام گرفت و همهٔ مراقبت‌ها و اصول اخلاقی بر اساس راهنمای استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی رعایت و به تأیید کمیتهٔ اخلاقی دانشگاه مازندران با کد [IR.UZM.REC.1400.028] رسید.

پروتکل تمرین

تمرین هوازی تناوبی با شدت بالا: این تمرینات شامل شش وهلهٔ سه‌دقیقه‌ای دویدن با سرعت ۴۰ متر در دقیقه و استراحت فعال سه‌دقیقه‌ای با سرعت ۲۰ متر در دقیقه بین وهله‌ها با شیب ۱۵ درجه بود. در این پروتکل، سرعت، شیب و مدت فعالیت به صورت تدریجی افزایش پیدا کرد. جلسهٔ اول تمرینی با سرعت اولیه با ۱۵ متر در دقیقه شروع و سپس در هر جلسه ۱-۲ متر در دقیقه به سرعت بر اساس توانایی موش‌ها به سرعت نوار گردان اضافه شد. در انتهای هفتهٔ پنجم سرعت به ۴۰ متر در دقیقه رسید و تا پایان دورهٔ تمرینی ثابت باقی ماند. سرعت نوار گردان در ریکاوری فعال نیز با سرعت ۱۲ متر در دقیقه برای جلسهٔ اول شروع و هر هفته ۱-۲ متر در دقیقه به سرعت نوار گردان اضافه شد. تمرینات به مدت ۱۰ هفته و تواتر آن پنج جلسه در هفته بود [۴۲] (جدول ۱). بر اساس تحقیقات قبلی سرعت ۴۰ متر بر دقیقه معادل با شدت مساوی یا بیشتر از ۹۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی در موش صحرائی است [۴۳، ۴۴].

تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط: این تمرینات با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و شیب ۱۵ درجه بود که از نظر مسافت طی شده با تمرین تناوبی با شدت بالا برابر بود. مدت زمان فعالیت از ۱۲ دقیقه در هفتهٔ اول شروع و به ۵۴ دقیقه در هفته‌های آخر رسید. هر جلسه شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بدون شیب بود (جدول ۱) [۴۲].

جدول ۱. برنامهٔ تمرین تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط

هفته	وهله‌ها (تعداد)	سرعت (متر در دقیقه)	شیب (درجه)	مدت زمان فعالیت (دقیقه)
۱	۲	تناوبی: ۱۵-۲۰	۵	۱۲
	۱	ریکاوری: ۱۲-۱۴		
۲	۳	تناوبی: ۲۰-۲۵	۱۰	۱۵-۱۲/۵
	۱	ریکاوری: ۱۴-۱۶		
۳	۴	تناوبی: ۲۵-۳۰	۱۵	۲۴
	۱	ریکاوری: ۱۶-۱۸		
۴	۵	تناوبی: ۳۰-۳۵	۱۵	۲۰-۲۸
	۱	ریکاوری: ۱۸-۲۰		
۵	۶	تناوبی: ۳۰-۳۵	۱۵	۳۰
	۱	ریکاوری: ۲۰-۱۸		
۶-۱۰	۶	تناوبی: ۳۰-۳۵	۱۵	۳۶
	۱	ریکاوری: ۲۰-۱۸		
	۱	تناوبی: ۴۰		۳۹-۲۸
	۱	ریکاوری: ۲۰		۳۶
	۱	تناوبی: ۲۰		۵۴-۴۰
	۱	ریکاوری: ۲۰		۵۴

مصرف مکمل وانادیم-روی

کمپلکس وانادیم-روی با دوز مصرفی ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (وزن بدن)/روز به صورت گاوآژ خوراکی استفاده خواهد شد [۴۵، ۴۶].

سنجش شاخص‌های بیوشیمیایی خون

در انتهای اعمال پروتکل‌های تحقیق (۱۶ هفته مصرف محلول فروکتوز و هشت هفته پروتکل تمرین + مصرف مکمل)، رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. بیضه را ست پس از برش شکمی جدا شده و بلافاصله توسط نیتروژن مایع فریز شده و در یخچال ۸۰- نگهداری شد. حدود ۵ میلی‌گرم خون از بطن چپ رت‌ها گرفته شده و پس از جداسازی سرم به وسیله سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه)، به فریزر با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد. اندازه‌گیری سطوح سرمی گلوکز توسط کیت (پارس‌آزمون، کرج، ایران) انجام شد و تکنیک الیزا به منظور اندازه‌گیری سطوح سرمی TAC، TOC، ZellBio, Germany, Cat. No: ZB-48A) و انسولین (ZellBio, Germany, Cat. No: ZB-10707C-R9648) استفاده شد. شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) نیز توسط فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{fasting insulin (mU/l)}] \times [\text{fasting glucose (mg/dl)}]}{405} \quad (۱) \text{ رابطه}$$

ارزیابی بیان ژن

برای استخراج RNA از نمونه‌های بافت بیضه، ابتدا بافت بیضه راست به میزان ۵ میلی‌گرم جدا شده و پس از غوطه‌وری در نیتروژن مایع به کمک هاون همگن (هموژن) شده و در نهایت پودر یکنواختی از آن تهیه شد. استخراج RNA تام از بافت بیضه موش صحرائی با استفاده از کیت دنایزست ساخت ایران بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت. کیفیت و کمیت RNA استخراج‌شده با روش الکتروفورز روی ژل آگارز و UV اسپکتروفتومتری (نانودراپ مبنا ایرانیان، ایران) ارزیابی شد. RNA استخراج‌شده تا انجام مراحل بعدی آزمایش در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. به منظور حذف آلودگی‌های DNA ژنومی از RNA استخراج‌شده نمونه‌ها با استفاده از آنزیم DNaseI، free-RNase تیمار شدند. در این تحقیق سنتز cDNA با استفاده از کیت یکتا تجهیزآزما (ایران) و با توجه به شیوه‌نامه شرکت سازنده صورت گرفت. در این پژوهش آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر ژن‌های GPX، SOD و CAT و ژن معیار (مرجع) با استفاده از نرم‌افزار Premier Primer 5 طراحی شدند و در ادامه توالی آغازگرها توسط شرکت Bioneer (کره جنوبی) ساخته شدند. توالی آغازگرهای رفت و برگشت برای ژن‌های مذکور در جدول ۲ نشان داده شده است. تعیین کمیت نسبی ژن هدف در Real Time PCR از طریق اندازه‌گیری افزایش تشعشع نور فلورسنس، در نتیجه اتصال رنگ SYBR Green انجام گرفت. طی این مرحله، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز برای نمونه‌های cDNA برای ژن‌های GPX، SOD و CAT و ژن مرجع β -Actin با استفاده از کیت سایبرگرین شرکت امپلیکون (دانمارک) در دستگاه Corbett gene Rotor 6000 انجام گرفت. مقادیر به دست آمده توسط ژن طبیعی β -Actin شد و میزان بیان نسبی با روش $(2^{-\Delta\Delta ct})$ محاسبه شد.

جدول ۲. آغازگرهای مورد استفاده در فرایند PCR Time Real

نام ژن	توالی	شماره دسترس	طول محصول (جفت باز)
GPX1	F-5'-AGTGCGAGGTGAATGGTGAAGA-3' R-5'-CCAGGAAATGTCGTTGCG-3'	NM_030826.4	۱۴۶
SOD2	F-5'-CCCTGACCTGCCTTACGAC-3' R-5'-CGTGGTACTTCTCCTCGGTG-3'	NM_017051.2	۱۲۸
CAT	F-5'-ATCAGGTTACTTTCTTGTTCAGCG-3' R-5'-TGATGCCCTGGTCAGTCTTG-3'	NM_012520.2	۱۴۷
β -Actin	F-5'-GTGTGACGTTGACATCCGTAAGAC-3' R-5'-TGCTAGGAGCCAGGGCAGTAAT-3'	NM_031144.3	۱۱۹

روش آماری

به منظور تأیید توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری و بررسی تأثیر هر یک از متغیرها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی بنفرونی^۳ استفاده شد. تمامی داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شدند. محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ انجام گرفت و سطح معناداری آزمون‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

جدول ۳ سطوح گلوکز، انسولین و HOMA-IR رت‌ها را در انتهای ۱۶ هفته بین گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد. نتایج آزمون آنووا (یکطرفه) نشان می‌دهد که بین شاخص‌های گلوکز ($P = 0.001$) و HOMA-IR ($P = 0.001$) در بین گروه‌های مورد بررسی، اختلاف معناداری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد سطوح گلوکز و HOMA-IR در گروه کنترل فروکتوز (FC) در مقایسه با کنترل نرمال (NC) بالاتر بود (جدول ۳). همچنین کاهش سطوح سرمی گلوکز و HOMA-IR بر اثر تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) و مکمل یاری با کمپلکس وانادیم-روی به طور مجزا یا ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل فروکتوز (FC) مشاهده شد ($P < 0.05$).

جدول ۳. میانگین \pm انحراف از استاندارد شاخص‌های مقاومت به انسولین

معناداری	تمرین تداومی با شدت متوسط + وانادیم-روی	تمرین تداومی با شدت بالا + وانادیم-روی	مکمل وانادیم-روی	تمرین تداومی با شدت متوسط	تمرین تناوبی با شدت بالا	کنترل فروکتوز	کنترل نرمال	انسولین (میلی‌واحد در لیتر)
۰/۸۳	۷/۵۳ \pm ۰/۱۸	۷/۸۸ \pm ۰/۱۸	۷/۵۷ \pm ۰/۱۸	۷/۷۲ \pm ۰/۲۹	۷/۸ \pm ۰/۲۳	۷/۸۴ \pm ۰/۳۵	۷/۴۷ \pm ۰/۱۶	انسولین (میلی‌واحد در لیتر)
۰/۰۰۱**	۱۰۳/۸۵ \pm ۴/۶۲ ^b	۱۰۶/۵۸ \pm ۵/۳ ^b	۱۰۷/۸ \pm ۴/۲۹ ^b	۱۱۲/۴۳ \pm ۶/۶۷ ^b	۱۰۷/۷۱ \pm ۷/۰۸ ^b	۲۰۶/۷۷ \pm ۵/۵۲ ^a	۱۰۸/۶۷ \pm ۸/۸۷	گلوکز (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۰۰۱**	۱/۹۳ \pm ۰/۰۸ ^b	۲/۰۶ \pm ۰/۰۸ ^b	۲/۰۱ \pm ۰/۱ ^b	۲/۱۴ \pm ۰/۱۵ ^b	۲/۰۶ \pm ۰/۰۹ ^b	۳/۹۹ \pm ۰/۱۹ ^a	۲ \pm ۰/۱۵	مقاومت به انسولین

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف از استاندارد گزارش شده است. * معناداری در سطح ($P \leq 0.05$) و ** معناداری در سطح ($P \leq 0.01$).^a در مقایسه با گروه نرمال کنترل،^b در مقایسه با گروه فروکتوز کنترل.

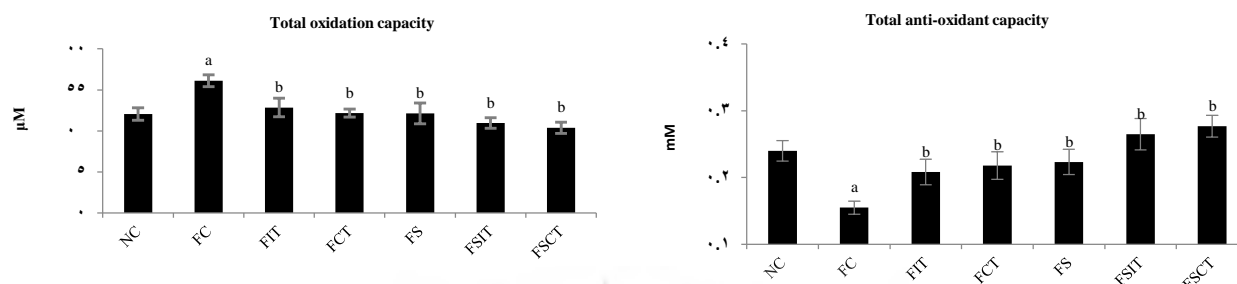
شکل ۱ تغییرات ظرفیت اکسایشی تام و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در سرم رت‌ها را در انتهای ۱۶ هفته بین گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد. نتایج آزمون آنووا (یکطرفه) نشان می‌دهد که بین شاخص‌های ظرفیت اکسایشی تام ($P = 0.001$) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام ($P = 0.001$) در بین گروه‌های تحقیق، اختلاف معناداری وجود دارد. نتایج آزمون بنفرونی نشان داد که ۱۶ هفته مصرف HFCS به

1. Kolmogorov-Smirnov

2. One-way ANOVA

3. bonferroni

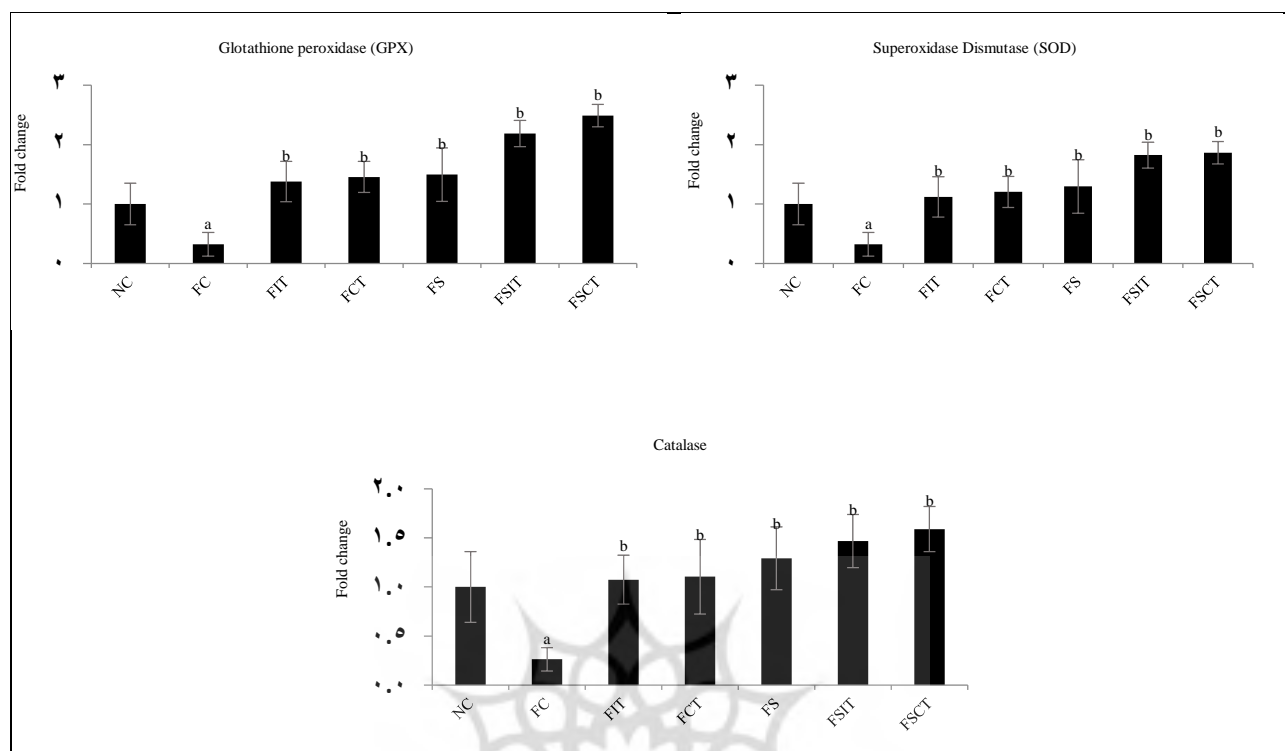
افزایش سطوح ظرفیت اکسایشی تام و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در سرم گروه کنترل فروکتوز (FC) نسبت به گروه کنترل نرمال (NC) منجر شد (شکل ۱). همچنین کاهش سطوح سرمی ظرفیت اکسایشی تام و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام بر اثر تمرینات هوازی (تداومی و تناوبی) و مکمل یاری با کمپلکس وانادیوم-روی به طور مجزا یا ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل فروکتوز (FC) مشاهده شد ($P < 0.05$) (شکل ۱).



شکل ۱. تأثیر فعالیت ورزشی و کمپلکس وانادیوم-روی بر سطوح سرمی TOC و TAC

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش شده است. NC: نرمال کنترل؛ FC: فروکتوز کنترل؛ FIT: تمرین با شدت بالا؛ FCT: تمرین با شدت متوسط؛ FS: مکمل وانادیوم-روی؛ FSIT: تمرین با شدت بالا + مکمل وانادیوم-روی؛ FSCT: تمرین با شدت متوسط - مکمل وانادیوم-روی. ^a در مقایسه با گروه نرمال کنترل، ^b در مقایسه با گروه فروکتوز کنترل، میزان معناداری ≥ 0.05 گزارش شده است.

شکل ۲ بیان ژن‌های سوپراکسیداز دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در بافت بیضه رت‌ها را در انتهای ۱۶ هفته بین گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد. نتایج آزمون آنووا (یکطرفه) نشان می‌دهد که بین شاخص‌های سوپراکسیداز دیسموتاز ($P = 0.001$)، گلوتاتیون پراکسیداز ($P = 0.001$) و کاتالاز ($P = 0.001$) در گروه‌های تمرین، اختلاف معناداری وجود دارد. از طرفی، نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که ۱۶ هفته مصرف HFCS به کاهش بیان ژن سوپراکسیداز دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در بافت بیضه گروه FC نسبت به گروه NC منجر شد (شکل ۲). همچنین هر دو شدت تمرین به همراه مکمل وانادیوم-روی بیشترین اثر تعدیل‌کنندگی ($P < 0.001$) را بر افزایش بیان ژن سوپراکسیداز دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز را نسبت به گروه کنترل فروکتوز (FC) داشتند (شکل ۲).



شکل ۲. اثر فعالیت ورزشی و کمپلکس وانادیم-روی بر بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت بیضه در گروه‌های مختلف

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف از میانگین گزارش شده است. NC: نرمال کنترل؛ FC: فروکتوز کنترل؛ FIT: تمرین با شدت بالا؛ FCT: تمرین با شدت متوسط؛ FS: مکمل وانادیم-روی؛ FSIT: تمرین با شدت بالا + مکمل وانادیم-روی؛ FSCT: تمرین با شدت متوسط - مکمل وانادیم-روی. ^a در مقایسه با گروه نرمال کنترل، ^b در مقایسه با گروه فروکتوز کنترل.

بحث

مقاومت انسولینی یک ناهنجاری متابولیکی است که با ایجاد التهاب سیستمی، موجب القای استرس اکسایشی در بافت‌های متابولیکی بدن می‌گردد. از آنجا که فعالیت بدنی و مکمل‌یاری وانادیم-روی نقش مؤثری در بهبود عملکرد ایمنولوژیک و کاهش استرس اکسایشی دارد، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیرات مزمن (هشت هفته) تمرینات هوازی (شدت بالا و متوسط)، مکمل وانادیم-روی و اثر هم‌افزایی این دو را بر پاسخ‌های مقاومت به انسولین سرم و وضعیت اکسایشی و ضد اکسایشی سرم و بافت بیضه بررسی می‌کند.

پژوهش حاضر نشان داد که ۱۶ هفته نوشیدن اختیاری شربت ذرت فروکتوز-۵۵ (رقیق شده به ۲۰ درصد)، موجب القای مقاومت به انسولین و افزایش معنادار سطوح سرمی گلوکز شد، که با نتایج پژوهش هورست^۱ و همکاران (۲۰۲۰) و سادوسکا^۲ و همکاران (۲۰۱۹) همسوست [۷، ۱]. کربوهیدرات‌ها با منشأ غذایی تنها پس از گذر اول از متابولیسم کبد، وارد گردش خون سیستمیک می‌شوند، فروکتوز نیز مانند سایر کربوهیدرات‌ها از روده به داخل سیاهرگ باب جذب شده و به‌طور مستقیم به کبد می‌رسد [۴۷]. غلظت مواد مغذی و انسولین در گردش خون پورتال ممکن است به میزان ۱۰ برابر بیشتر از گردش خون سیستمیک باشد [۴۸]. در مقایسه با گلوکز که عمدتاً در بافت‌های خارج کبدی متابولیزه می‌شود، متابولیسم فروکتوز اغلب در داخل سلول‌های کبد انجام می‌گیرد [۴۹]. این مسیر، فاقد آنزیم‌های اولیه گلیکولیتیک از جمله فسفوفروکتوکیناز^۳ است که تولید بیش از حد استیل کوآنزیم-آ برای سنتز نوپدید چربی‌ها^۴ را در بدن فراهم می‌کند

¹. Horst

². Sadowska

³. Phosphofruktokinase

⁴. De novo lipogenesis

[۸]. برداشت و متابولیسم فروکتوز توسط کبد و تبدیل آن به توده بافت چربی در بدن، مستقل از سطح انرژی پایه (سطوح ATP سیتوزولی) در بدن انجام می‌گیرد [۸]. این فرایند با عملکرد فروکتوز بر تنظیم افزایشی آنزیم SREBP-1c^۱ و به‌طور مستقل از انسولین انجام می‌گیرد که در نهایت به افزایش سنتز نوپدید چربی در بخش‌های مختلف بدن منجر می‌شود [۱۸]. به همین ترتیب، افزایش تجمع چربی ناشی از مصرف فروکتوز، موجب تولید اسیدهای چرب از جمله تری‌گلیسیرید می‌شود [۳]. این امر، اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد را از طریق تولید مالونیل کوآ محدود می‌کند و ورود اسیدهای چرب به میتوکندری را کاهش می‌دهد [۴]. از طرفی، نشان داده شده است که هاپیرگلاسیمی ناشی از مصرف فروکتوز، با مکانیسم اثر کاهش حساسیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز^۲، به کاهش حساسیت به انسولین منجر می‌شود که از عواقب آن، می‌توان به افزایش مقاومت به انسولین و همچنین افزایش تجمع چربی زیرجلدی و احشایی اشاره کرد [۶، ۷]. بافت چربی زیرجلدی نسبت به بافت چربی احشایی به تأثیرات انسولین در فعال کردن آنزیم لیپوپروتئین لیپاز حساس‌تر است [۵]. در پژوهش حاضر، القای مقاومت به انسولین بدون تغییرات معناداری در سطوح انسولین صورت گرفت که این امر می‌تواند به دلیل سازگاری در مسیر سیگنال‌دهی انسولین به دریافت طولانی‌مدت فروکتوز (۱۶ هفته) باشد؛ همچنین آتروفی پانکراس به دلیل بازخورد منفی از سطح بالای انسولین موجود در گردش خون، از دیگر سازوکارهای احتمالی عدم افزایش سطوح انسولین خون در پژوهش حاضر است. افزایش سطوح سرمی LDL و کلسترول در کنار تجمع چربی احشایی و زیرجلدی نیز از یافته‌های مهم این پژوهش است. بیان شده است که مصرف فروکتوز از طریق افزایش چربی سرم، سیاهرگ پورتال و بافت چربی احشایی و زیرجلدی، به ایجاد مقاومت به انسولین منجر شده و متعاقباً موجب القای سندروم متابولیک می‌شود [۲، ۳]. مکانیسم اثر احتمالی آن، می‌توان به افزایش دی‌اسیل گلیسرول^۴ مشتق‌شده از چربی اشاره کرد که به نوبه خود به فعال‌سازی پروتئین کیناز C و مسیرهای پایین‌دست منجر می‌شود [۴]. فعال‌سازی همزمان دی‌اسیل گلیسرول و پروتئین کیناز C به القای مقاومت به انسولین ناشی از تجمع چربی منجر می‌شود [۱، ۵].

با وجود گزارش‌های مختلف مبنی بر اثر پروتکل‌های مختلف تمرین هوازی بر تعدیل استرس اکسایشی و مقاومت به انسولین [۵۰، ۵۱]، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی (تناوبی و تداومی) به تعدیل وضعیت مقاومت به انسولین، کاهش ظرفیت اکسایشی تام (TOC) و افزایش پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی (TAC) منجر می‌شود که با وجود این تفاوتی معناداری در سطوح سرمی گلوکز، مقاومت به انسولین، ظرفیت اکسایشی تام (TOC) و افزایش پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی (TAC) بین گروه‌های تمرین (تداومی و تناوبی) - مکمل وجود نداشت ($P < 0.05$) که با نتایج پژوهش امیدفر و همکاران (۲۰۲۱) و گروسادو و همکاران (۲۰۱۹) همسوست [۱۹، ۲۰]. در تحقیقات اخیر شواهدی مبنی بر وجود اثر تداخلی بین حساسیت به انسولین و اختلال در عملکرد بیضه گزارش شده است [۵۳]. اختلال در عملکرد بیضه یک اصطلاح کلی است که برای عملکرد غیرطبیعی بیضه‌ها اطلاق می‌شود که در نهایت به اختلال در کیفیت اسپرم و در نهایت ناباروری منجر می‌شود [۵۴]. نشان داده شده است که در مرحله متابولیزه شدن فروکتوز مصرفی در کبد، اسید اوریک فراوانی در بدن تولید می‌شود [۴]؛ از طرفی بخش اعظمی از فروکتوز (حدود ۵۰ درصد) به گلوکز و ۲۵ درصد آن نیز به لاکتات تبدیل می‌شود [۳۱]؛ اوره و لاکتات تولیدشده ناشی از مصرف فروکتوز دارای اثر دفع رقابتی است و بنابراین در بدن تجمع می‌شود [۷]؛ به طوری که افزایش سطوح اوره در خون رابطه مستقیمی با اختلال عملکرد اندوتلیالی و بروز مقاومت به انسولین دارد [۷، ۸]. از طرفی، کاهش پاکسازی و برداشت تری‌گلیسیرید در رت‌های تغذیه‌شده با فروکتوز گزارش شده است که به کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز موجود در سلول‌های اندوتلیال نسبت داده شده است [۱]. اختلال در عملکرد اندوتلیالی با رویکرد کاهش نیتریک اکسید مترشحه از سلول‌های اندوتلیوم، به‌عنوان عامل اصلی در القای مقاومت به انسولین شناخته شده است، زیرا انسولین با عملکرد وابسته به نیتریک اسید، موجب برداشت گلوکز در عضله اسکلتی می‌شود [۱]. فعالیت ورزشی هوازی با سازوکارهای اثر متعددی به تعدیل مقاومت به انسولین منجر می‌شود؛ فعالیت ورزشی با شدت بالا دارای منافع متابولیکی فراوانی است که موجب تعدیل ناهنجاری‌های متابولیکی در بدن می‌شود. به طوری که تمرینات هوازی تناوبی با شدت بالا با مکانیسم عملکردی تنش‌برشی، آنزیم eNOS را فعال می‌کند و به افزایش عملکرد اندوتلیالی منجر می‌شود، این امر به نوبه خود موجب کاهش عوامل التهاب عروقی، از جمله iNOS ناشی از القای مقاومت به انسولین می‌شود [۵۶]. همچنین افزایش iNOS

^۱. Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1

^۲. Malonyl-CoA

^۳. Lipoprotein lipase

^۴. Di-acyl-glycerol

^۵. Groussard

ناشی از مقاومت به انسولین در گردش خون موجب تنظیم کاهشی گیرنده انسولین از جمله IRS1,2 می‌شود و از اتصال انسولین به گیرنده خود جلوگیری می‌کند. تحقیقات دیگر رابطه مستقیمی بین سطوح iNOS در گردش خون و افزایش تجمع چربی گزارش کرده‌اند [۵۷]. از طرف دیگر، فعالیت ورزشی با سه مکانیسم اثر ۱. افزایش فعالیت آنزیم‌های دخیل در لیپولیز، ۲. افزایش سطح لپتین و القای حس سیری (کاهش اشتها) و ۳. افزایش سطح انرژی متابولیسم پایه و متعاقباً فعال‌سازی توآمان HSL و زیرواحد بتای پپتید AMPK به افزایش مشارکت لیپیدها در فرایند سوخت‌وساز منجر می‌شود و ترکیب بدن را بهبود می‌بخشد [۵۸]. چندین مکانیسم برای ایجاد اختلال در عملکرد بیضه/ناباروری نیز گزارش شده است که شامل اختلال در فعالیت SHGB [۵۹]، ظرفیت ترشحی سلول لیدیک [۶۰]، اختلال در عملکردهای کلیدی میتوکندری [۶۱]، دیس لیپیدی و متعاقباً پراکسیداسیون لیپیدی [۶۲] گزارش شده است. همچنین فعالیت ورزشی هوازی با افزایش تراکم میتوکندریایی، به افزایش میزان بیوژنز میتوکندریایی از طریق پروتئین میانجی PGC1-alpha منجر می‌شود [۲۸]؛ پروتئین PGC1-alpha دارای اعمال پلیوتروپیک در بدن است که از بین آنها می‌توان به افزایش مشارکت چربی‌های زنجیره کوتاه و بلند در متابولیسم بدن است؛ PGC1-alpha از طریق فعال‌سازی آنزیم‌های اکسیداسیون اسید چرب همچون آنزیم آستیل کوآنزیم-A دهیدروژناز زنجیره بلند و کوتاه؛ اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد و در تعدیل متابولیسم ایفای نقش می‌کند [۱۹، ۲۸، ۵۶]. بین شدت‌های مختلف فعالیت در تعدیل وضعیت مقاومت به انسولین ارتباط معناداری یافت نشد، دلایل فیزیولوژیکی این نتایج را چنین می‌توان بیان کرد که هر دو پروتکل تمرینات تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بوده و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (GPX, SOD, Catalase) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) را در بدن افزایش می‌دهند. از طرفی با بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، افزایش گیرنده‌های انسولینی و متعاقباً افزایش آنزیم‌های گلیکوژن سنتتاز و هگزوکیناز موجب تعدیل وضعیت مقاومت به انسولین می‌شوند [۶۳]. تحقیقات متعددی تأثیر منفی اختلال متابولیسم گلوکز را بر اختلال عملکرد بافت بیضه و پارامترهای مرتبط با اسپرم نشان داده‌اند. مدل حیوانی با اختلال متابولیسم گلوکز کاهش تولید روزانه اسپرم و تحرک و افزایش درصد مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم را نشان داده است [۸]. در مقابل، فعالیت ورزشی مستقل از تقویت عملکرد انسولین، با افزایش گیرنده‌های GLUT-4 موجب افزایش برداشت گلوکز از گردش خون می‌شود [۶۳].

از دیگر نتایج این پژوهش اثر مصرف کمپلکس وانادیم-روی در افزایش پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش غلظت گلوکز خون و بهبود مقاومت انسولینی در رت‌های تغذیه‌شده با شربت ذرت فروکتوز-۵۵ (رقیق شده به ۲۰ درصد) بود. همسو با این نتایج مطالعات مختلفی گزارش کردند که کمپلکس وانادیم-روی سبب کاهش قند خون و جلوگیری از مقاومت به انسولین می‌شود [۴۰، ۶۶]. عنصر روی در سنتز، ذخیره و ترشح انسولین توسط سلول‌های β پانکراس نقش دارد [۳۹، ۴۱]. تحقیقات متعددی ارتباط معکوس بین غلظت ریزمغذی‌های سرمی روی و وانادیم را با مقاومت به انسولین و شاخص‌های التهابی همچون IL-6، TNF-a، CRP نشان داده‌اند [۳۹، ۴۱، ۴۸]. سلول‌های β پانکراس در مقایسه با سلول‌های دیگر، حاوی غلظت بسیار بالایی از عنصر روی هستند [۴۸]. تحقیقات نشان داده است که مکمل روی موجب بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی چاق می‌شود [۳۷، ۴۲]؛ به‌طور خاص، نشان داده شده است که گرانول‌های ترشحی انسولین دارای بالاترین محتوای عنصر روی در سلول‌های β هستند [۶۶]؛ از این رو عنصر روی دارای عملکردهای شبه‌انسولین مانند است و در انتقال گلوکز در بدن نقش مهمی ایفا می‌کند [۶۷]. این تأثیرات با مکانیسم فعال‌سازی Akt موجب افزایش بیان انتقال‌دهنده‌های گلوکز (GLUT) شده و برداشت گلوکز از سرم و انتقال به بافت‌ها را تسهیل می‌کند [۳۹، ۴۱]. همچنین از آنجایی که عنصر روی به‌عنوان پیش‌ساز در ساختار آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز نقش دارد، به‌نظر می‌رسد که مکمل‌یاری آن موجب افزایش پاسخ آنتی‌اکسیدانی در سرم رت‌های پژوهش حاضر شده است [۴۱، ۴۸]. از طرفی، وانادیم دارای خواص بهبوددهنده ردوکس است که به‌دلیل ویژگی ضدهایپرگلیسمی، تأثیرات مفیدی را در کاهش قند خون در مطالعات تجربی و بالینی نشان داده است [۶۷]؛ این عنصر از طریق اثر مکانیسم احتمالی تنظیم کاهشی PTP1B و PTEN موجب تنظیم افزایشی Glut 4 می‌شود و جذب گلوکز را افزایش می‌دهد [۶۸]. همچنین وانادیم با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ Akt/ERK، موجب فسفریله شدن گیرنده انسولین β (IR- β) شده و سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد [۶۷]. از طرفی،

¹. Long and Short Chain Acyl CoA Dehydrogenase

وانادیم در اشکال مختلفی از جمله وانادات، وانیدیل و ... وجود دارد که دارای پتانسیل شبه‌انسولینی است و با فعال‌سازی فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز-۳ موجب افزایش حامل‌های گلوکز می‌شود و نقش ضد دیابتی را ایفا می‌کند [۶۸]. سمیز^۱ و همکاران (۲۰۰۲) اثر مکمل‌یاری وانادیم را با افزایش حساسیت انسولین در رت‌های نژاد زوکر چاق گزارش کردند [۶۸]. همچنین نشان داده شده است که وانادیم با مکانیسم مهار پروتئین تیروزین فسفاتاز ۱-بتا (PTB: protein tyrosine phosphatase 1B) و STAT موجب بهبود مقاومت به انسولین می‌شود [۶۶]. اگرچه در پژوهش حاضر مقدار و فعالیت این آنزیم اندازه‌گیری نشد، اما این یافته‌ها با نتایج گزارش حاضر همسوست. آنها چنین تغییراتی را ناشی از افزایش آنزیم گلیکوژن سنتتاز گزارش کردند.

در نهایت، اثر متقابل تمرین هوازی (هر دو شدت بالا و متوسط) به‌همراه مکمل وانادیم-روی بر افزایش شاخص‌های ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، GPX و Catalase نسبت به سایر مداخلات تمرین بیشتر بود، اما این تغییرات معنادار نبود ($P < 0.05$). روی به‌عنوان یک عنصر با خواص پلی‌وتروپیک در یکپارچگی ساختار آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD شرکت می‌کند. علاوه بر این، برخی از آنزیم‌های وابسته به روی، مانند لاکتات دهیدروژناز و کربنیک انیدراز، با تنظیم گلیکولیز و حذف دی‌اکسید کربن، نقش مهمی در متابولیسم ورزش دارند [۶۹]. از طرف دیگر اختلال در عملکرد بیضه با کمبود سطوح روی و تنظیم کاهش آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز گزارش شده است؛ اگرچه فعالیت ورزشی با افزایش مصرف اکسیژن و آزادسازی حاد رادیکال‌های آزاد و تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن همراه است [۶۹]. تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی مزمن ممکن است با القای جبرانی دفاع آنتی‌اکسیدانی شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، GPx و Catalase همراه باشد [۶۹]. به‌نظر می‌رسد اجرای مزمن تمرینات هوازی با افزایش ترشح نیتریک اکسید و بهبود عملکرد اندوتلیالی به‌همراه فراهم بودن سوبسترای روی توسط مصرف مکمل در پژوهش حاضر موجب هم‌افزایی پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی مشاهده‌شده در سطوح سرمی و بافت بیضه رت‌های مورد بررسی به‌منظور جهت مقابله با تأثیرات تخریبی گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیترژن شد. در همین زمینه گزارش شده است ورزشکارانی که در فعالیت‌های هوازی مسافت‌های بلند شرکت می‌کنند، دارای شاخص‌های محافظت آنتی‌اکسیدانی (سطوح روی در گلبول قرمز، فعالیت SOD و متالوتیونین) بالاتری نسبت به ورزشکارانی هستند که در مسافت‌های کوتاه شرکت می‌کنند، که نشان می‌دهد سازگاری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی احتمالاً وابسته به پروتکل و مدت تمرین باشد [۷۰].

محدودیت‌های پژوهش

از محدودیت‌های پژوهش حاضر، می‌توان به عدم اندازه‌گیری سطوح پروتئینی شاخص‌های مورد بررسی در داخل بافت بیضه (توسط تکنیک وسترن بلات) اشاره کرد که می‌توان با قوت بیشتری نتایج حاصل از پژوهش را گزارش کرد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اثر انحصاری و متقابل تمرینات هوازی به‌همراه مصرف کمپلکس وانادیم-روی موجب افزایش پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی و تعدیل مسیر برداشت گلوکز می‌شود، چنانچه این تغییرات موجب بهبود هموستاز متابولیکی و ردوکس رت‌های مبتلا به مقاومت انسولینی می‌شود و میزان استرس اکسایشی را کاهش می‌دهد.

تقدیر و تشکر

از داوران محترم به‌خاطر مطالعه متن مقاله و ارائه نظرات سازگاری و ارزشمند سپاسگزاریم.

^۱. Semiz

^۲. Zucker

References

- [1] Ter Horst KW, Schene MR, Holman R, Romijn JA, Serlie MJ. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2016 Dec 1;104(6):1562-76. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137786>
- [2] Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019 Aug 22;11(9):1987. <https://doi.org/10.3390/nu11091987>.
- [3] Cioffi F, Senese R, Lasala P, Ziello A, Mazzoli A, Crescenzo R, Liverini G, Lanni A, Goglia F, Iossa S. Fructose-rich diet affects mitochondrial DNA damage and repair in rats. *Nutrients*. 2017 Mar 24;9(4):323. <https://doi.org/10.3390/nu9040323>.
- [4] Baena M, Sangüesa G, Dávalos A, Latasa MJ, Sala-Vila A, Sánchez RM, Roglans N, Laguna JC, Alegret M. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. *Scientific reports*. 2016 May 19;6(1):26149. <https://doi.org/10.1038/srep26149>.
- [5] Medaglia DS, Vieira HR, da Silva Silveira S, Siervo GE, da Silva Marcon MS, de Freitas Mathias PC, Fernandes GS. High-fructose diet during puberty alters the sperm parameters, testosterone concentration, and histopathology of testes and epididymis in adult Wistar rats. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2022 Feb;13(1):20-7. <https://doi.org/10.1017/S2040174420001385>.
- [6] Romić S, Djordjević A, Tepavčević S, Čulafić T, Stojiljković M, Bursać B, Stanišić J, Kostić M, Gligorovska L, Koricanac G. Effects of a fructose-rich diet and chronic stress on insulin signaling and regulation of glycogen synthase kinase-3 beta and the sodium-potassium pump in the hearts of male rats. *Food & function*. 2020; 11(2):1455-66. <https://doi.org/10.1039/C9FO02306B>.
- [7] Sadowska J, Rygielska M. The effect of high fructose corn syrup on the plasma insulin and leptin concentration, body weight gain and fat accumulation in rat. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 28(7):879-84. <https://doi.org/10.17219/acem/94069>.
- [8] Hsia SM, Chiang YF, Chen HY, Ali M, Wang PS, Wang KL. Effect of High-Fructose Diet-Induced Metabolic Syndrome on the Pituitary-Gonadal Axis in Male Rats. *Biomedicines*. 2022 Nov 23; 10(12):3009. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123009>.
- [9] Jarukamjorn K, Jearapong N, Pimson C, Chatuphonprasert W. A high-fat, high-fructose diet induces antioxidant imbalance and increases the risk and progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Scientifica*. 2016 Jan 1;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5029414>.
- [10] Rato L, Alves MG, Socorro S, Carvalho RA, Cavaco JE, Oliveira PF. Metabolic modulation induced by oestradiol and DHT in immature rat Sertoli cells cultured in vitro. *Bioscience Reports*. 2012 Feb 1;32(1):61-9. <https://doi.org/10.1042/BSR20110030>.
- [11] Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2013 May 1;1832(5):62635. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.01.011>.
- [12] Rato L, Alves MG, Dias TR, Lopes G, Cavaco JE, Socorro S, Oliveira PF. High-energy diets may induce a pre-diabetic state altering testicular glycolytic metabolic profile and male reproductive parameters. *Andrology*. 2013 May;1(3):495-504. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00071.x>
- [13] Condorelli RA, Vicari E, Calogero AE, La Vignera S. Male accessory gland inflammation prevalence in type 2 diabetic patients with symptoms possibly reflecting autonomic neuropathy. *Asian Journal of Andrology*. 2014 Sep;16(5):761. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.125911>.
- [14] Oliveira PF, Martins AD, Moreira AC, Cheng CY, Alves MG. The Warburg effect revisited—lesson from the Sertoli cell. *Medicinal research reviews*. 2015 Jan;35(1):126-51. <https://doi.org/10.1002/med.21325>.

- [15] Mann T, Lutwak-Mann C. Enzymes as biochemical markers in differentiating germ cells. Male reproductive function and semen: themes and trends in physiology, biochemistry and investigative andrology. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1981:101-6, <https://catalogue.nla.gov.au/Record/1443335>
- [16] Rato L, Alves MG, Dias TR, Cavaco JE, Oliveira PF. Testicular metabolic reprogramming in neonatal streptozotocin-induced type 2 diabetic rats impairs glycolytic flux and promotes glycogen synthesis. *Journal of Diabetes Research*. 2015 May 12;2015, <https://doi.org/10.1155/2015/973142>
- [17] Leiderman B, Mancini RE. Glycogen content in the rat testis from postnatal to adult ages. *Endocrinology*. 1969 Sep 1;85(3):607-9, <https://doi.org/10.1210/endo-85-3-607>.
- [18] Cochran AJ, Percival ME, Tricarico S, Little JP, Cermak N, Gillen JB, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations. *Experimental physiology*. 2014 May 1; 99(5):782-91, <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.077453>.
- [19] Omidifar A, Shirvani H, Taheri RA, Gorgani-Firouzjae S, Delfan M, Kalaki-Jouybari F, Khakdan S. Protective effects of HIIT vs. CET exercise training on high-fat-high-fructose diet-induced hyperglycemia, hyperlipidemia, and histopathology of liver in rats: regulation of SIRT1/PGC-1 α . *Sport Sciences for Health*. 2021 Sep; 17:707-15, <https://doi.org/10.1007/s11332-021-00736-9>. [In Persian]
- [20] Groussard C, Maillard F, Vazeille E, Barnich N, Sirvent P, Otero YF, Combaret L, Madeuf E, Sourdrille A, Delcros G, Etienne M. Tissue-specific oxidative stress modulation by exercise: A comparison between MICT and HIIT in an obese rat model. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019 Jul 14;2019, <https://doi.org/10.1155/2019/1965364>.
- [21] Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2015 May; 45:679-92, <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0321-z>.
- [22] Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life sciences*. 2017 Dec 15; 191:122-31, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.023>.
- [23] Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011 Oct 1; 43(10):1849-56, <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3182199834>.
- [24] Noorishorabi Y, Talebi-Garakani E, Safarzade A, Rocha-Rodrigues S, Kolahdouzi S. Continuous and intermittent exercise training responses in liver and white adipose tissue aquaglyceroporins. *Human Movement*. 2022; 23(1):105-12. [In Persian]
- [25] Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *The Journal of physiology*. 2010 Mar 15; 588(6):1011-22, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181743>.
- [26] Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life sciences*. 2017 Dec 15; 191:122-31, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.023>.
- [27] Bahmani M, Peeri M, Azarbayjani M, Delfan M. The effect of the aerobic continues versus high-intensity interval training on IRE1 expression and its correlation with insulin resistance index of liver tissue in rats with type 2 diabetes mellitus. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2020 Jan 1; 26(12):67-77. [In Persian]
- [28] Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P, Faridnia M, Tabari E. The effect of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on mitochondrial content and pgc-1 α of subcutaneous adipose tissue in male rats with high fat diet induced obesity. *Journal of Sport Biosciences*. 2018 Nov 22; 10(3):297-315, <https://doi.org/10.22059/jsb.2018.258026.1273>. [In Persian]

- [29] De Nardi AT, Tolves T, Lenzi TL, Signori LU, da Silva AM. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in pre-diabetes and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2018 Mar 1; 137:149-59. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.017>.
- [30] Wewege M, Van Den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2017 Jun; 18(6):635-46. <https://doi.org/10.1111/obr.12532>.
- [31] Daryanoosh F, Mehboodi M, Mortazavi M, Motesharee E. The Effect of 8 weeks of Intense Aerobic Exercise on Plasma Levels of Obestatin, Leptin, Insulin and Growth Hormones in Male Obese Sprague Dawley Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2014 Dec 10; 17(9):37-45. [In Persian]
- [32] Gibala MJ. Physiological adaptations to low-volume high-intensity interval training. *Sports Science Exchange*. 2015; 28(139):1-6.
- [33] Karaman ME, Tektemur A. The therapeutic effects of distinct exercise types on metabolic syndrome-induced reproductive system impairment in male rats: potential contribution of mitochondria-related genes. *Andrologia*. 2022 May;54(4):e14391. <https://doi.org/10.1111/and.14391>
- [34] Gu K, Xiang W, Zhang Y, Sun K, Jiang X. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis. *European journal of nutrition*. 2019 Dec; 58:2971-82. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1876-x>.
- [35] Rodríguez-Pérez C, Gómez-Peña C, Pérez-Carrascosa FM, Vrhovnik P, Echeverría R, Salcedo-Bellido I, Mustieles V, Željka F, Arrebola JP. Trace elements concentration in adipose tissue and the risk of incident type 2 diabetes in a prospective adult cohort. *Environmental pollution*. 2021 Oct 1; 286:117496. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117496>.
- [36] Azam A, Raza MA, Sumrra SH. Therapeutic application of zinc and vanadium complexes against diabetes mellitus a coronary disease: A review. *Open Chemistry*. 2018 Jan 1; 16(1):1153-65. <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0118>. [In Persian]
- [37] Pirmoradi L, Noorafshan A, Safaee A, Dehghani GA. Quantitative assessment of proliferative effects of oral vanadium on pancreatic islet volumes and beta cell numbers of diabetic rats. *Iranian Biomedical Journal*. 2016 Jan;20(1):18. <https://doi.org/10.7508/ibj.2016.01.003>. [In Persian]
- [38] Martins MD, Oliveira AS, de Carvalho VB, Rodrigues LA, Arcanjo DD, Dos Santos MA, Machado JS, de Moura Rocha M. Effects of zinc supplementation on glycemic control and oxidative stress in experimental diabetes: A systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022 Oct 1;51:28-36. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.08.003>
- [39] Cohen N, Halberstam M, Shlimovich P, Chang CJ, Shamon H, Rossetti L. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1995 Jun 1;95(6):2501-9. <https://doi.org/10.1172/JCI117951>.
- [40] Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, Patti ME, Kahn CR. Metabolic effects of sodium meta-vanadate in humans with insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus in vivo and in vitro studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995 Nov 1; 80(11):3311-20. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.11.7593444>.
- [41] Kurt O, Ozden TY, Ozsoy N, Tunali S, Can A, Akev N, Yanardag R. Influence of vanadium supplementation on oxidative stress factors in the muscle of STZ-diabetic rats. *Biometals*. 2011 Oct;24:943-9. <https://doi.org/10.1007/s10534-011-9452-3>
- [42] Kolahdouzi S, Talebi-Garakani E, Hamidian G, Safarzade A. Exercise training prevents high-fat diet-induced adipose tissue remodeling by promoting capillary density and macrophage polarization. *Life sciences*. 2019 Mar 1; 220:32-43. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.037>. [In Persian]
- [43] Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, Wisløff U, Brum PC. High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *Journal of applied physiology*. 2013 Apr 15;114(8):1029-41. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00760.2012>

- [44] Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, Meers GM, Laughlin MH, Booth FW, Sowers JR, Ibdah JA, Thyfault JP, Rector RS. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015 Mar;47(3):556. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000430>
- [45] Kolahian S, Sadri H, Larijani A, Hamidian G, Davasaz A. Supplementation of diabetic rats with leucine, zinc, and chromium: effects on function and histological structure of testes. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015 Dec 1;85:311-21. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000244>. [In Persian]
- [46] Sakurai H, Kojima Y, Yoshikawa Y, Kawabe K, Yasui H. Antidiabetic vanadium (IV) and zinc (II) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002 Mar 1; 226(1-2):187-98. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(01\)00447-7](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00447-7).
- [47] Toop CR, Gentili S. Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016 Sep 20;8(9):577. <https://doi.org/10.3390/nu8090577>.
- [48] Nouchi Y, Munetsuna E, Yamada H, Yamazaki M, Ando Y, Mizuno G, Fujii R, Kageyama I, Wakasugi T, Sakakibara T, Teshigawara A. Effects of High-Fructose Corn Syrup Intake on Glucocorticoid Metabolism in Rats During Childhood, Adolescence and Adulthood. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2022 Dec;130(12):814-20. <https://doi.org/10.1055/a-1936-3310>.
- [49] Stricker S, Rudloff S, Geier A, Steveling A, Roeb E, Zimmer KP. Fructose consumption—free sugars and their health effects. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021 Feb;118(5):71. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0010>.
- [50] Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2015 May;45:679-92. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0321-z>.
- [51] Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life sciences*. 2017 Dec 15;191:122-31. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.023>
- [52] Ram A, Marcos L, Jones MD, Morey R, Hakansson S, Clark T, Ristov M, Franklin A, McCarthy C, De Carli L, Ward R. The effect of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on aerobic fitness and body composition in males with overweight or obesity: A randomized trial. *Obesity Medicine*. 2020 Mar 1;17:100187. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064741>
- [53] Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heimann M, Townsend RR, Keim NL, D'aleccio D, Havel PJ. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Jun 1;89(6):2963-72. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031855>.
- [54] Ferder L, Ferder MD, Inserra F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Current hypertension reports*. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0097-3>.
- [55] Andlib N, Sajad M, Kumar R, Thakur SC. Abnormalities in sex hormones and sexual dysfunction in males with diabetes mellitus: A mechanistic insight. *Acta Histochemica*. 2023 Jan 1;125(1):151974. [In Persian]
- [56] Ghadery B, Ghazalian F, Hosseini SA, Natanzy HA, Shamsoddini A. The Effect of Six Weeks of High Intensity Interval Training on eNOS and PGC-1 α Gene Expression in the Heart Tissue of Male Obese Rats. *Jundishapur Journal of Health Sciences*. 2020 Apr 30;12(2). <https://doi.org/10.5812/jjhs.100280>. [In Persian]
- [57] Noraie F, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. The effects of eight weeks high intensity interval training on the levels of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene expression in left ventricle of type 2 diabetic rats. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2021 Apr 17;43(1):100-7. <https://doi.org/10.34172/mj.2021.034>. [In Persian]
- [58] Liu Y, Dong G, Zhao X, Huang Z, Li P, Zhang H. Post-exercise effects and long-term training adaptations of hormone sensitive lipase lipolysis induced by high-intensity interval training in adipose tissue of mice. *Frontiers in Physiology*. 2020 Nov 25;11:535722. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.535722>.

- [59] Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al.. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia* (1992) 35:173–7. <https://doi.org/10.1007/BF00402551>.
- [60] Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassis E, Yialamas M, Elahi D, et al.. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005) 90:2636–41. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2190>.
- [61] Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, et al.. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* (2005) 28:1636–42. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1636>.
- [62] Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl* 2008;29:251–259. <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.003731>.
- [63] Pengam M, Moisan C, Simon B, Guernec A, Inizan M, Amérand A. Training protocols differently affect AMPK–PGC-1 α signaling pathway and redox state in trout muscle. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2020 May 1;243:110673. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.110673>.
- [64] Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences*. 2018 Jan;68(1):19-31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>.
- [65] Adachi Y, Sakurai H. Insulin-mimetic vanadyl (IV) complexes as evaluated by both glucose-uptake and inhibition of free fatty acids (FFA)-release in isolated rat adipocytes. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 2004;52(4):428-33. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.428>.
- [66] Semiz S. Vanadium as potential therapeutic agent for COVID-19: A focus on its antiviral, antiinflammatory, and antihyperglycemic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022 Jan 1;69:126887. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126887>.
- [67] Vardatsikos G, Mehdi MZ, Srivastava AK. Bis (maltolato)-oxovanadium (IV)-induced phosphorylation of PKB, GSK-3 and FOXO1 contributes to its glucoregulatory responses. *International Journal of Molecular Medicine*. 2009 Sep 1;24(3):303-9. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000233.
- [68] Gallardo-Vera F, Diaz D, Tapia-Rodriguez M, Fortoul van der Goes T, Masso F, Rendon-Huerta E, Montaña LF. Vanadium pentoxide prevents NK-92MI cell proliferation and IFN γ secretion through sustained JAK3 phosphorylation. *Journal of immunotoxicology*. 2016 Jan 2;13(1):27-37. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.996681>.
- [69] Alshammari E, Shafi S, Nurmi-Lawton J, Taylor A, Lanham-New S, Ferns G. Altered antioxidant and trace-element status in adolescent female gymnasts. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2010 Aug 1;20(4):291-8. <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.20.4.291>
- [70] Koury JC, Portella ES, de Oliveira CF, Lopes GC, Donangelo CM. Zinc and Copper Biochemical Indices of Antioxidant Status in Elite Athletes of Different Modalities. *International Journal of Sport Nutrition & Exercise Metabolism*. 2004 Jun 1;14(3). <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.14.3.358>.