



The effect of high-intensity intermittent exercise on serum levels of protein-D surfactant (SPD) and insulin resistance index in healthy male and diabetic rats

Mohsen Akbarpour Beni ¹ , Mohammad Parastesh ² , Rohollah Daei ¹ , Vahid Barfi ³ 

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, University of Qom, Qom, Iran.
2. Department of Sports Physiology and Pathology, Faculty of Sport Sciences; Institute of Applied Studies in Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran
3. PhD student in exercise physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Article Info

Article type:

Research Article

Article history:

Received 13 July 2025

Received in revised form

23 July 2025

Accepted 27 Aug 2025

Available online 23

Sep 2025

Keywords:

protein-D Surfactant, insulin resistance index, high intensity interval training, diabetic

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study is to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) on serum levels of protein-D surfactant (SPD) and insulin resistance index in healthy and type 2 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, Forty- six mature male Albino Wistar rats whit weighing 241.92 ± 23.03 gr, were randomly divided into four groups: healthy control, diabetic control, diabetic HIIT, and healthy HIIT. For the induction of diabetes, intraperitoneal injection of nicotinamide solution (120 mg/kg) and STZ solution (65 mg/kg). HIIT protocol was performed for 10 weeks, and animals were dissected 24 hours after the last session, and the blood serum of rats was collected for analysis. Data were analyzed using one-way ANOVA and LSD's Post Hoc test at 0.05%.

Results: HIIT caused a significant decrease in blood glucose in the diabetic HIIT group compared to the diabetic control group ($P=0.00$). Serum levels of protein-D surfactant (SPD) in the diabetic control group significantly decreased ($P=0.01$), and the insulin resistance index ($P=0.00$) was significantly higher than that of healthy controls. 10 weeks of HIIT training significantly increased SPD ($p=0.00$) in the diabetic HIIT group compared to the diabetic control group. Also, HIIT significantly decreased insulin resistance index ($p=0.00$) and insulin ($p=0.00$) in the diabetic HIIT group compared to the diabetic control group.

Conclusion: It seems that HIIT training by increasing the levels of serum SPD improve insulin resistance index in type 2 diabetic rats.

Cite this article: Akbarpour Beni, M; Parastesh, M; Barfi, V. The effect of high intensity intermittent exercise on serum levels of protein-D surfactant (SPD) and insulin resistance index in healthy male and diabetic rats. *Applied Research in Sports Nutrition and Exercise Science*, 2025;2(3):1-16. [10.22091/arsnes.2024.11878.1038](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1038)



© The Author(s).

Publisher: University of Qom.

DOI: [10.22091/arsnes.2024.11878.1038](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1038)





Extended Abstract

Introduction

The global rise in urbanization and sedentary lifestyles has precipitated an epidemic of obesity, a primary risk factor for a spectrum of metabolic disorders, most notably type 2 diabetes mellitus (T2DM). Characterized by chronic hyperglycemia resulting from insulin resistance and impaired insulin secretion, T2DM represents a formidable public health challenge with escalating prevalence worldwide. Beyond its classical metabolic disturbances, T2DM is increasingly recognized as a condition of low-grade systemic inflammation, implicating the activation of the innate immune system in its pathogenesis. Surfactant Protein-D (SPD), a key component of the pulmonary innate immune defense, plays a crucial role in modulating inflammation, combating pathogens, and resolving immune responses within the lung. Interestingly, SPD is also detectable in systemic circulation, and emerging evidence suggests it may function as a significant intersection point linking metabolic and inflammatory pathways. Clinical observations indicate that circulating SPD levels are inversely correlated with obesity, insulin resistance, and T2DM, positing it as a potential biomarker and modulator of metabolic health. Concurrently, physical exercise, particularly high-intensity interval training (HIIT), has gained prominence as a potent, time-efficient non-pharmacological intervention for improving glycemic control and insulin sensitivity in T2DM. HIIT involves brief, repeated bursts of vigorous activity interspersed with periods of rest or low-intensity exercise, often yielding superior or comparable metabolic benefits to traditional moderate-intensity continuous training in a shorter time frame. However, the mechanistic pathways through which HIIT exerts its benefits, particularly

concerning systemic inflammatory modulators like SPD, remain incompletely understood. This study, therefore, aimed to investigate the comparative effects of a ten-week HIIT regimen on serum SPD levels and insulin resistance indices in both healthy and type 2 diabetic rat models, seeking to elucidate a potential link between exercise-induced metabolic improvement and this innate immune protein. The primary objective of this experimental study was to determine and compare the effects of ten weeks of high-intensity interval training on serum levels of Surfactant Protein-D (SPD), fasting insulin, and the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index in healthy male rats and those with chemically induced type 2 diabetes.

Methods

This experimental laboratory study utilized forty-six adult male Albino Wistar rats, with an average initial weight of 241.92 ± 23.03 grams. The animals were randomly assigned into four groups: a healthy sedentary control group (HC, n=10), a diabetic sedentary control group (DC, n=11), a diabetic group undergoing HIIT (D-HIIT, n=12), and a healthy group undergoing HIIT (H-HIIT, n=12). Type 2 diabetes was induced in the DC and D-HIIT groups via a single intraperitoneal injection of nicotinamide (120 mg/kg), followed 15 minutes later by streptozotocin (STZ, 65 mg/kg) dissolved in citrate buffer. One week post-injection, rats with fasting blood glucose levels exceeding 250 mg/dL were confirmed as diabetic. Healthy control and H-HIIT rats received an equivalent volume of normal saline. The HIIT protocol was conducted on a 5-lane rodent treadmill over ten weeks, with six sessions per week. The program was divided into adaptation, overload, and maintenance phases. The overload and maintenance



phases consisted of two distinct session types: on odd days, rats performed intervals of running at 40 m/min for 3 minutes, and on even days, they performed intervals at 54 m/min for 30 seconds. The number of intervals increased progressively during the overload phase (weeks 2-4) and was then maintained for the remaining six weeks. Active recovery (16 m/min) was provided between intervals. Each session included a 5-minute warm-up and cool-down at 16 m/min. Twenty-four hours after the final training session, all rats were anesthetized with chloroform, and blood samples were collected via cardiac puncture. Serum was separated by centrifugation and stored at -70°C . Serum SPD and insulin concentrations were quantified using specific rat enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. The HOMA-IR index was calculated using the formula: $[\text{fasting insulin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{fasting glucose (mg/dL)}] / 405$. Statistical analysis was performed using SPSS version 22. After confirming normality and homogeneity of variances, one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the LSD post-hoc test was used for between-group comparisons, with statistical significance set at $p \leq 0.05$.

Results

The findings revealed distinct metabolic and biochemical responses to HIIT based on diabetic status. As expected, the diabetic control (DC) group exhibited significantly higher fasting blood glucose compared to the healthy control (HC) group. Following the ten-week intervention, the D-HIIT group showed a significant reduction in fasting blood glucose compared to the DC group, whereas no significant change was observed in the H-HIIT group compared to the HC group. Analysis of serum biomarkers showed that basal SPD levels were significantly lower in the DC group than in the HC group. Conversely, the HOMA-IR index and fasting

insulin levels were significantly elevated in the DC group compared to the HC group, confirming a state of insulin resistance. The HIIT intervention elicited significant beneficial changes specifically in the diabetic animals. The D-HIIT group demonstrated a significant increase in serum SPD levels compared to the DC group. Concurrently, the D-HIIT group exhibited a significant decrease in both fasting insulin levels and the HOMA-IR index compared to the diabetic controls. In stark contrast, the ten-week HIIT protocol did not induce any significant alterations in serum SPD, fasting insulin, or HOMA-IR in the healthy trained (H-HIIT) rats compared to the healthy sedentary (HC) controls. Body weight, while showing some variation, did not present a consistent pattern of significant change across all groups directly attributable to the exercise intervention alone.

Conclusion

The results of this study demonstrate that ten weeks of high-intensity interval training exerts a potent, condition-specific effect, significantly improving glycemic and insulin resistance parameters in a rat model of type 2 diabetes. This improvement was paralleled by a significant elevation in serum levels of Surfactant Protein-D, a protein previously found to be deficient in diabetic states. The finding that HIIT increased SPD levels and improved insulin sensitivity (lower HOMA-IR and insulin) in diabetic rats, but not in healthy rats, suggests that the training may act by correcting an underlying pathological deficit rather than by simply augmenting normal physiology. This supports the hypothesis that SPD may be a relevant player in the exercise-induced amelioration of metabolic dysfunction in T2DM, potentially through modulating systemic inflammation linked to insulin resistance. The data posit SPD not only as a biomarker of metabolic health but also as a potential mediator in the



beneficial effects of high-intensity exercise on diabetic pathology. Consequently, HIIT presents as a highly effective and time-efficient therapeutic strategy for managing T2DM, with its benefits potentially mediated in part through the restoration of innate immune factors like SPD. Further research is warranted to elucidate the precise molecular mechanisms connecting HIIT, SPD expression, and insulin signaling pathways in adipose, muscular, and pulmonary tissues.

Keywords: Protein-D Surfactant, Insulin Resistance Index, High Intensity Interval Training, Diabetic

Ethical Considerations

In conducting the research, ethical considerations were taken into account in accordance with the guidelines of the Ethics Committee of the University.

Funding/Financial Support

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' Contributions

Authors contributed equally in preparing this article.

Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We express our deepest gratitude to all participants in this study and those who assisted us during the research process.



تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطح سرمی سورفکتانت پروتئین - D و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر سالم و مبتلا به دیابت نوع ۲

محسن اکبرپور بنی^۱✉، محمد پرستش^۲، روح اله دایی^۱، وحید برفی^۳

۱. نویسنده مسئول، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران.
۲. گروه فیزیولوژی و آسیب شناسی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی؛ دانشگاه اراک، اراک، ایران.
۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	هدف: هدف از پژوهش حاضر، تعیین اثر ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر سطح سرمی سورفکتانت پروتئین - D و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر سالم و مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۲	روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۶ سر موش صحرایی از نژاد ویستار با میانگین وزن $223 \pm 241/92$ گرم به‌طور تصادفی در چهار گروه کنترل سالم، کنترل دیابتی، تجربی سالم و تجربی دیابتی قرار گرفتند. جهت القای دیابت، از روش تزریق درون صفاقی 120 mg/kg محلول نیکوتین آمید به همراه 65 mG/kg محلول STZ استفاده گردید.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۵/۰۱	پروتکل تمرین تناوبی پر شدت (HIIT) به مدت 10 هفته انجام شد و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی حیوانات تشریح و سرم خون موش‌های صحرایی جهت بررسی جمع آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD در سطح معناداری $0/05$ بررسی شدند.
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۵	یافته‌ها: تمرین تناوبی پر شدت موجب کاهش معنادار قند خون گروه تجربی دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد ($P \leq 0/05$). سطوح سورفکتانت پروتئین - D در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم کاهش معناداری ($P \leq 0/05$) و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) افزایش معناداری ($P \leq 0/05$) یافت. ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا موجب افزایش معنادار در سورفکتانت پروتئین - D در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. همچنین تمرین موجب کاهش معنادار شاخص مقاومت به انسولین ($P \leq 0/05$) و انسولین ($P \leq 0/05$) در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. اما به دنبال ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا تغییرات معناداری در سورفکتانت پروتئین - D و همچنین انسولین و مقاومت به انسولین، گروه تمرینی HIIT سالم نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده نشد ($P > 0/05$).
کلیدواژه‌ها: پروتئین - D سورفکتانت، انسولین، تمرین تناوبی با شدت بالا، دیابت	نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین تناوبی با شدت بالا از طریق افزایش سطوح سرم سورفکتانت پروتئین - D موجب بهبود شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع ۲ می‌شود.

استناد: اکبرپور بنی، محسن، پرستش، محمد، برفی، وحید. تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطح سرمی سورفکتانت پروتئین - D و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر سالم و مبتلا به دیابت نوع ۲. پژوهش‌های کاربردی در تغذیه ورزشی و علم تمرین، ۱۴۰۴، ۲ (۳)، ۱-۱۶.

DOI: [10.22091/arsnes.2024.11878.1038](https://doi.org/10.22091/arsnes.2024.11878.1038)





توسعه زندگی شهری در جهان صنعتی، تغییر در سبک زندگی افراد و همچنین کم تحرکی منجر به بروز یکی از متداولترین مشکلات سلامت عمومی "چاقی" شده است که امروزه به حالت اپیدمیک هم رسیده است. چاقی با ریسک توسعه دیگر بیماری‌های متابولیکی از جمله دیابت در ارتباط است [1]. امروزه از دیابت به عنوان بیماری اپیدمی خاموش نام برده می‌شود، یک اختلال متابولیکی که مشخصه آن افزایش مزمن قند خون و اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌باشد و همواره به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی عمده در جهان و کشور ما قلمداد می‌شود [2]. به گزارش سازمان جهانی بهداشت تعداد مبتلایان به این بیماری در سال ۲۰۰۰ حدود ۱۷۰ میلیون نفر بوده که در صورت عدم پیشگیری و درمان این میزان در سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر خواهد رسید [3].

دیابت نوع ۲ ضمن کاهش حساسیت به انسولین و اختلال در هموستاز گلوکز در نهایت منجر به هیپرگلیسمی می‌شود [3] و علاوه بر این با فعالیت و یا فراخوانی سلول‌های ایمنی ذاتی در ارتباط بوده و فرضیه‌ی ایجاد این بیماری توسط سیستم ایمنی ذاتی فعال شده توسط پژوهش‌های پیشین تایید شده است [4]. پروتئین D-سورفکتانت¹ (SPD) یکی از اعضای خانواده پروتئین‌های سورفکتانت می‌باشد که نقش مهمی در کنترل عفونت، آلرژی و التهاب ریوی بازی می‌کند. این پروتئین، پاتوژن‌های آلوئول را از طریق فعال سازی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها خنثی کرده و متعاقباً فاگوسیتوز و تولید رادیکال آزاد سوپراکسیداز را القاء می‌کند [5]. همچنین SPD از طریق تخریب پاتوژن‌های تنفسی و کاهش التهاب ریوی بوسیله مهار ماکروفاژهای سطحی در پاسخ سیستم ایمنی سهیم است [6] در مجموع، آثار برجسته ضد میکروبی و ضد التهابی آن به خوبی به اثبات رسیده است [7]. این پروتئین هم در سرم انسانی و هم حیوانی از طریق روش‌های ویژه قابل شناسایی است [8] اما عملکرد SPD سیستمیک همچنان مورد بحث است. به خوبی مشخص شده است که التهاب خفیف سیستمیک می‌تواند در نتیجه یک ناهنجاری در عملکرد تنفسی بوده و منجر به افزایش مقاومت به انسولین و نهایتاً دیابت نوع ۲ گردد [9]. از سوی دیگر، چاقی و اختلالات متابولیکی عوامل خطرزا در علائم تنفسی بیماری تنفسی محسوب می‌شوند [10]. در مجموع شواهد نشان می‌دهند که SPD می‌تواند یک چهارراه برای التهاب، چاقی و مقاومت به انسولین و در نهایت دیابت باشد [11-12]. مطالعات نیز نشان داده اند که SPD سیستمیک ارتباط منفی نیز با چاقی دارد و در افراد دیابتی نوع ۲ کاهش می‌یابد [13]. بطوریکه در تأیید این مطالب اورتگا و همکاران [14] در مطالعه‌ای که بر روی ۲۷۱۱ انسان انجام دادند بوضوح مشاهده کردند که مقدار SPD سرمی در افراد دیابتی کمتر از افراد غیردیابتی بود و همچنین دریافتند ارتباط معنادار و معکوسی بین SPD و مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ وجود دارد [12] در همین راستا فرناندز و همکاران [15] در پی یک پژوهش انسانی مشاهده کردند که عمل طبیعی انسولین لازمه افزایش سطوح سرمی SPD در افراد دیابتی نوع ۲ می‌باشد [15]. همچنین مطابق با نتایج یک پژوهش، انسولین می‌تواند منجر به افزایش سنتز پروتئین سورفکتانت شود [16]. بنابراین، به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری به منظور ارزیابی عواقب‌های عملکردی تغییرات SPD سیستمیک ناشی از تمرینات ورزشی نیاز باشد.

از طرفی تحقیقات حاکی از آن است که تمرین و فعالیت ورزشی به عنوان بی خطر ترین و کم هزینه ترین راهکار موثر در جلوگیری و یا درمان دیابت نوع ۲ شناخته شده است. به طور کلی در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ تمرکز بر روی استفاده از تمرینات استقامتی می‌باشد. بطوریکه

¹. Surfactant protein-D

²Ortega et al

³Fernández et al



اثرات مثبت تمرینات تداومی با شدت پایین تا متوسط در مطالعات علمی انکار ناپذیر است، اکنون با توجه به نتایج تحقیقات جدید روشن شده است هنگامی که سلامت کلی فرد، فواید عملکردی و کمبود زمان برای افراد در نظر گرفته می شود، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) نسبت به تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) معمولاً نتایج مطلوب تری را در زمان کوتاه تری حاصل کرده است. بطوری که در تحقیق دندیل و همکاران (۲۰۰۹) بوضوح مشخص شد که تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) نسبت به تداومی با شدت متوسط (MICT) موجب کاهش بیشتر قند خون ناشتا و میزان انسولین و افزایش بیشتر حساسیت به انسولین را در افراد دارای دیابت نوع ۲ شد [16]. همچنین می توان بیان کرد افرادی که قصد شرکت در فعالیت های ورزشی را دارند، نمی توانند کمبود زمان برای پرداختن به فعالیت را در این گونه تمرینات بهانه کنند زیرا تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) نسبت به تمرینات تداومی جهت کسب مزایای فعالیت بدنی نیاز به صرف زمان کمتری دارند [17]. در مجموع، با توجه به نتایج تحقیقات متناقض در این خصوص و اثرات متفاوت مدت، شدت، سطح آمادگی از مودنی ها و سالم یا بیمار بودن آزمودنی ها و همچنین به دلیل سازوکار متفاوت تأثیر روش های تمرینی مختلف در افراد بیمار و سالم هدف از این پژوهش مقایسه اثر تمرین تناوبی با شدت بالا بر سطح سرمی سورفکتانت پروتئین-D و شاخص مقاومت به انسولین در موش های صحرایی نر سالم و دیابتی نوع ۲ می باشد.

روش ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوهی آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۴۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن ۸-۶ هفته استفاده شد که از دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهیه گردید. موش ها در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس های پلی کربنات (۵ موش در هر قفس) نگهداری شدند. در ابتدا موش های صحرایی به طور تصادفی به سه گروه: گروه کنترل دیابتی (۱۱ سر)، گروه دیابتی تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) (۱۲ سر) و گروه سالم تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) (۱۲ سر) تقسیم می شوند. علاوه بر این یک گروه دیگر از موش های صحرایی که قند خون طبیعی داشتند به عنوان گروه کنترل سالم بی تمرین (۱۰ سر) در نظر گرفته شد. جهت ایجاد دیابت نوع ۲ بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن موش ها صحرایی مورد نظر از محلول نیکوتین آمید (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول شده در نرمال سالین با دوز 120 mg/kg و بعد از ۱۵ دقیقه از محلول استریتوزوتوسین (STZ) (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول در بافر سیترات $0/1$ مولار با دوز 65 mg/kg به صورت تزریق درون صفاقی استفاده شد. یک هفته پس از تزریق جهت اطمینان از دیابتی شدن، موش های صحرایی که میزان قند خون آنها بیشتر از 250 mg/dl بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شد (18) همچنین گروه موش های صحرایی سالم برای اینکه شرایط یکسانی با گروه های دیابتی داشته باشند به مقدار ۱ سی سی نرمال سالین به صورت تزریق درون صفاقی دریافت می کنند [19]. سطوح قند خون در موش های صحرایی توسط گلوکومتر (بیورر مدل GL42، ساخت کشور آلمان) در هر مرتبه بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، اندازه گیری شد [19].

پروتکل تمرینی:

برنامه تمرین تمرین تناوبی شدید (HIIT) روی تردمیل ۵ کاناله به دلیل کنترل آسان تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. موش ها در گروه تمرین به مدت 10 هفته، هر هفته ۶ روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به ۳ مرحله آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول) موش ها هر روز به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار



(هفته دوم تا چهارم) موش ها در روزهای فرد ۲ تا ۶ اینتروال ۳ دقیقه ای و با سرعت ۴۰ متر در دقیقه و در روزهای زوج ۳ تا ۲۰ اینتروال ۳۰ ثانیه ای و با سرعت ۵۴ متر در دقیقه روی نوارگردان دویدند و در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت شدت کار به مدت ۶ هفته تمرین پروتکل تمرین تناوبی شدید (HIIT) را اجرا کردند. همچنین در بین هر اینتروال ۱ دقیقه جهت ریکاوری استراحت فعال (با شدت ۱۶ متر در دقیقه) وجود داشت. در ضمن در هر جلسه تمرینی در ابتدا ۵ دقیقه برای گرم کردن (با شدت ۱۶ متر در دقیقه) و در انتها ۵ دقیقه برای سرد کردن (شدت ۱۶ متر در دقیقه) و با کاهش تدریجی شدت به کمترین مقدار) فعالیت می کردند [۲۰] (جدول ۱).

جدول شماره ۱. مختصات پروتکل تمرین تناوبی شدید (HIIT) طی ۱۰ هفته روی تردمیل

هفته	ایام	روز فرد	روز زوج
هفته ۱	۱	راه رفتن ، 8 متر/دقیقه، ۱۰-۱۵ دقیقه	راه رفتن ، 8 متر/دقیقه، ۱۰-۱۵ دقیقه
	۲	۲ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۳ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۲ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۵ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۴	۲ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۷ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۵	۳ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۹ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۶	۳ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۱ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
هفته ۲	۱	۳ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۳ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۲	۳ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۵ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۴ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۷ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۴	۴ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۹ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۵	۵ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۹ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۶	۵ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
هفته ۳	۱	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۲	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۴	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۵	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۶	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
هفته ۴	۱	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۲	۶ اینتروال، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ اینتروال، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه



تمامی موش‌ها، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، با کلروفرم بیهوش، تشریح و نمونه‌گیری شدند. نمونه‌های خونی بعد از خونگیری (۵ سی سی) و لخته شدن در سانتریفیوژ قرار گرفتند و با دور ۳۵۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سرم آنها استخراج و جهت اندازه‌گیری در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. سطوح سرمی پروتئین-D سورفکتانت (SPD) با حساسیت ۰/۱۲ ng/ml و دامنه‌ی سنجش ۰/۲-۷۰ ng/ml و انسولین حساسیت ۰/۰۵ mIU/L و دامنه‌ی سنجش ۰/۱-۴۰ mIU/L توسط کیت‌های الیزا شرکت ایست بیوفارم (Rat ELISA Kit. Eastbiopharm) مخصوص موش صحرایی (ساخت کشور چین و تحت لیسانس کشور آمریکا) طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت انسولینی به روش HOMA-IR با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا طبق فرمول زیر محاسبه شد [۲۱]:

$$(HOMA-IR) \text{ index} = (\text{fasting insulin } (\mu\text{mol/L}) \times \text{fasting glucose (mg/dl)}) / 405$$

آنالیز آماری: جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS و پرایش ۲۲ و از نرم‌افزار Excel برای رسم نمودارها استفاده شد و همچنین پس از اطمینان از نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون برآورد نرمالی کلموگروف اسمیرنو و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. پس از مشخص شدن طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD با سطح معناداری $P \leq 0/05$ استفاده شد. میانگین و انحراف استاندارد مشخصات آزمودنی‌ها در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. مشخصات آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف. مقادیر بصورت انحراف استاندارد \pm میانگین

متغیرها- گروه‌ها	کنترل سالم (n= ۱۰)	کنترل دیابتی (n= ۹)	دیابتی با تمرین HIIT (n= ۹)	سالم با تمرین HIIT (n= ۸)
سن (هفته)	۶/۹۶ \pm ۰/۵۶	۷/۰۷ \pm ۰/۷۷	۷/۱۴ \pm ۰/۶۷	۷/۱۶ \pm ۰/۶۱
وزن (گرم)	۲۴۱/۹۸ \pm ۲۱/۷۷	۲۲۳/۶۷ \pm ۳۶/۰۲	۲۳۶/۲۷ \pm ۱۸/۸۰	۲۶۵/۷۸ \pm ۱۹/۱۶
قند خون ناشتا (Mg/dl)	۹۰/۴۰ \pm ۱۶/۵۸	۲۹۹/۳۳ \pm ۸۵/۴۹	۲۷۱/۱۱ \pm ۶۰/۷۳	۸۵/۶۲ \pm ۸/۹۴

یافته‌ها:

نتایج نشان داد که ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا موجب کاهش معنادار قند خون گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد ($P \leq 0/05$) در حالیکه این نوع تمرین تاثیر معناداری بر قند خون ناشتا گروه تمرین سالم نداشت ($P > 0/05$) (شکل ۱).



میانگین قند خون



شکل ۱- میانگین تغییرات قند خون گروه‌های مختلف در ابتدا و انتهای برنامه تمرینی. Δ : اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی.

بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی

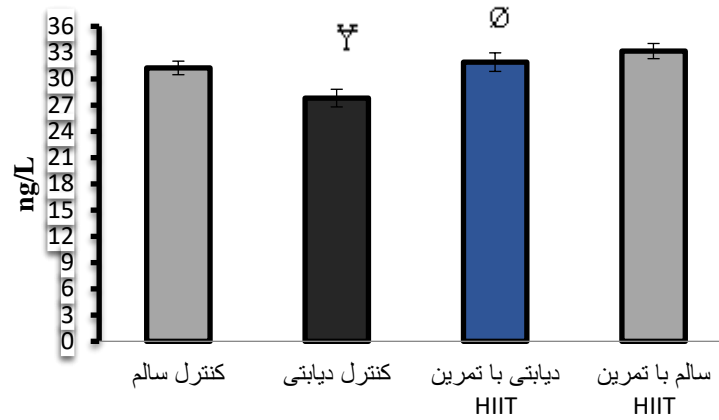
همچنین یافته‌ها حاکی از آن بود که سطوح SPD در گروه کنترل دیابتی نسبت به کنترل سالم کاهش معناداری ($P \leq 0.05$) و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) افزایش معناداری ($P \leq 0.05$) یافت. ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) موجب افزایش معنادار در SPD ($P \leq 0.05$) در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. همچنین تمرین موجب کاهش معنادار شاخص مقاومت به انسولین ($P \leq 0.05$) و انسولین ($P \leq 0.05$) در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. اما بدون‌بال ۱۰ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) تغییرات معناداری در SPD و همچنین انسولین و مقاومت به انسولین، گروه تمرینی سالم نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده نشد ($P > 0.05$) (جدول ۳) (شکل های ۲؛ نمودار الف، ب، ج).

جدول ۳. مقایسه فاکتورهای بیوشیمیایی در گروه‌های مختلف.

متغیر	کنترل سالم	کنترل دیابتی	دیابتی با تمرین HIIT	سالم با تمرین HIIT
پروتئین D-سورفکتانت (ng/L)	۳۱/۲ ± ۰/۷	۲۷/۸ ± ۱/۰۱	۳۱/۹ ± ۱	۳۳/۲ ± ۰/۹
انسولین (μmol/L)	۳/۴ ± ۰/۲	۵/۶ ± ۰/۲	۳/۹ ± ۰/۲	۳/۲ ± ۰/۲
شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۰/۷ ± ۰/۱	۴/۹ ± ۰/۵	۱/۶ ± ۰/۵	۰/۶ ± ۰/۱



میانگین تغییرات SPD

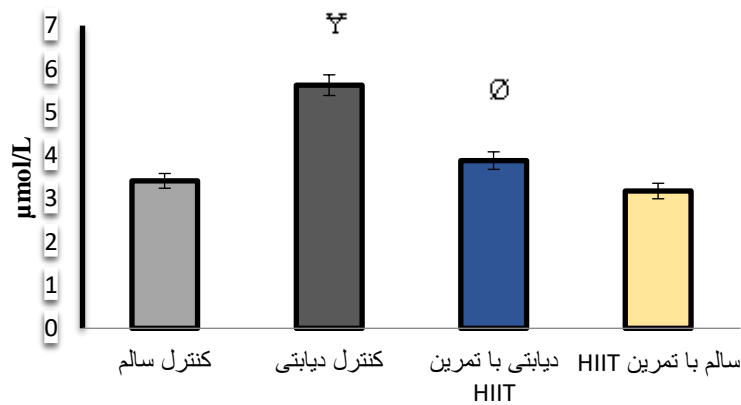


نمودار (الف)

علامت † نشاندهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم می باشد. ($P \leq 0.05$)

علامت ∅ نشاندهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی می باشد. ($P \leq 0.05$)

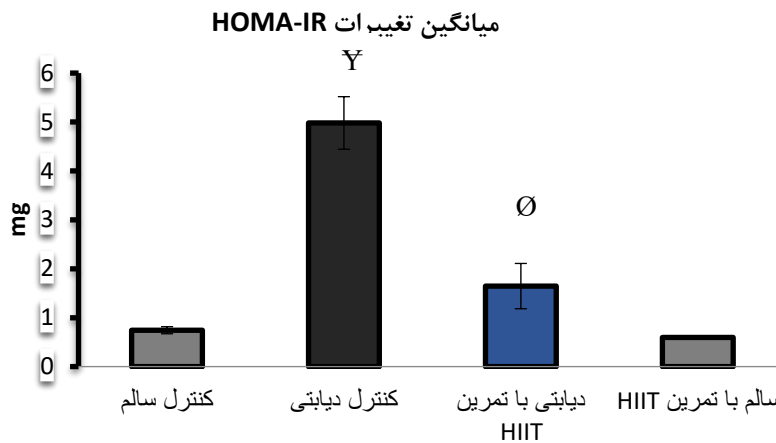
میانگین تغییرات انسولین



نمودار (ب)

علامت † نشاندهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم می باشد. ($P \leq 0.05$)

علامت ∅ نشاندهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی می باشد. ($P \leq 0.05$)



نمودار (ج)

علامت Ψ نشاندهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم می باشد. ($P \leq 0.05$)

علامت \emptyset نشاندهنده تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی می باشد. ($P \leq 0.05$)

شکل ۲- بررسی و مقایسه میانگین تغییرات: الف) SPD؛ ب) انسولین؛ ج) HOMA-IR، آزمودنی ها در گروه های مختلف در انتهای برنامه تمرینی. نمودار الف نشان می دهد ۱۰ هفته تمرین HIIT باعث افزایش معنادار SPD در گروه دیابتی شده است ($P \leq 0.05$) همچنین نمودارهای ب و ج نشان میدهند بدونبال ۱۰ هفته تمرین HIIT میزان انسولین و شاخص مقاومت به انسولین گروه دیابتی بطور معناداری کاهش می یابد ($P \leq 0.05$)

بحث

این مطالعه با هدف مقایسه اثر ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر سطوح سرمی پروتئین D-سورفکتانت و شاخص های مقاومت بر انسولین در موش های صحرایی سالم و دیابتی نوع ۲ بود. همانطور که یافته های مطالعات دیگر نشان می دهد به نظر می رسد که تمرین بخصوص تمرینات هوازی اثرات مفیدی بر روی دیابت نوع ۲ و SPD داشته باشد [۱۹]، با این حال تغییر در شدت پروتکل تمرینی و بخصوص شکل اجرای آن به نظر می رسد اثرات سودمندی بر برخی از فاکتورهای موثر بر دیابت نوع ۲ داشته باشد بطوریکه سلیمی آوانسر [۲۱] نیز گزارش کرد که ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا توانسته سطوح $TNF-\alpha$ و شاخص مقاومت انسولینی در مردان چاق مبتلاء به دیابت نوع ۲ را بصورت معنی داری کاهش دهد. بر این اساس در پژوهش حاضر فرض کردیم که یک برنامه تمرینی HIIT، ۱۰ هفته ای باعث تغییرات SPD در جمعیت مطالعه ما می شود. در مطالعه حاضر دریافتیم که پروتئین D-سورفکتانت بطور معناداری در موش های صحرایی دیابتی نوع ۲ متعاقب اجرای پروتکل تمرین HIIT افزایش می یابد. همخوان با مطالعه حاضر نتایج صالحی کیا و پرستش [۱۹]، فرناندز و همکاران [15] و گانایم و همکاران [۲۲] که نشان دادند دیابت نوع ۲ موجب کاهش سطح سیستمیک SPD می شود [۲۳]. در واقع، شواهد نشان می دهد که ارتباط بالایی بین سطح پایین SPD با افزایش تجمع چربی و کاهش حساسیت به انسولین وجود داد [15].

مطالعه حاضر نشان داد که تمرین ورزشی HIIT بطور معنی داری SPD سرم موش های دیابتی را نسبت به مقادیر پایه و در مقایسه با موش های سالم افزایش می دهد. این نتایج با تحقیق قبلی که سطح سرمی SPD را ۳ ساعت پس از یک جلسه تمرین شدید فیزیکی در افراد سالم و همچنین افرادی که مبتلا به بیماری آرتریت روماتوئید هستند، گزارش کرده است همخوانی ندارد [24]. کریستنسن و همکاران (۲۰۱۱) مکانیسم این یافته ها را به نوسانات سطح کورتیزول مربوط دانست. در حالی که تحقیق حاضر کورتیزول را به عنوان یک متغیر وابسته اندازه گیری نکرد،

¹Ghanayem et al



بعید است که این هورمون تأثیر مستقیمی بر مقدار SPD داشته باشد که در نتایج مطالعه حاضر ارائه شده است [۲۵]. علاوه بر این، در مطالعه حاضر نمونه خون ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین به دست آمد و این امر زمان کافی برای سطوح کورتیزول را برای بازگشت به مقادیر اولیه فراهم کرد [۲۶].

شواهد مطالعات انسانی نیز نشان می‌دهند که کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی کم کالری منجر به کاهش سطح سرمی SPD می‌شود [۲۷]. بنابراین می‌توان دریافت که SPD سیستمیک بر متابولیسم انرژی تأثیر گذار است و یا انرژی مصرفی و دریافتی می‌تواند SPD سیستمیک را تحت تأثیر قرار دهد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که SPD می‌تواند نقش مهمی در التهاب، چاقی و مقاومت انسولین بازی کند و ارتباط منفی و معناداری بین BMI و سطوح سرمی SPD مشاهده شده است [۲۸]. در مقابل، در افراد با عملکرد انسولین طبیعی سطوح بالای SPD سرم با مرگ و میر مرتبط با بیماری قلبی و عروقی مرتبط است [۱۲]. عبارتی این پروتئین پاسخ‌های التهابی در ریه، تولیدات آدیپوسیت‌های لپتین و آدیپونکتین را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۲] و به عبارت دیگر، وزن بیش از حد و چاقی به عنوان فاکتور خطر زای معنادار ریوی و علائم تنفسی می‌باشد [۱۶]. از سوی دیگر، مطالعات اخیر نقش SPD را در متابولیسم انرژی بخوبی ثابت کرده و نشان داده‌اند که فقدان SPD با کاهش انرژی مصرفی همراه بوده و در نتیجه موجب چاقی در نمونه‌های موشی خواهد شد [۱۷]. به نظر می‌رسد این افزایش توده چربی و اختلال عملکرد انسولین منجر به کاهش بیان SPD در سلول‌های چربی خواهد شد [۱۲]. با توجه به نتایج مطالعات مختلف در رابطه با ارتباط مثبت یا منفی SPD با دیابت، التهاب و چاقی نیاز به پژوهش‌های بیشتر می‌باشد. در این زمینه نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در تمامی گروه‌های تمرینی وزن بدن تفاوت معناداری با گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی داشت. نتایج مطالعات قبلی شواهدی را نشان می‌دهد که کاهش سرمی SPD با شاخص توده بدن (BMI) بالاتر در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲ همراه است [۱۱-۱۲]. موافق با مطالعه حاضر اورنگا و همکاران [۱۴] و جاود همکاران [۲۹] نشان داده شده است که بافت چربی انسان SPD را بیان می‌کند، با این وجود بیان ژن SPD در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاق غیر دیابتی کاهش می‌یابد، علاوه بر این، استیدسن و همکاران^۲ (۲۰۱۲) مشاهده کردند که سرکوب SPD در موش‌های صحرایی حتی با وجود افزایش انرژی دریافتی مقدار انرژی مصرف آنان افزایش نیافته و در نتیجه چاق شدند [۱۷]. در نتیجه به نظر می‌رسد کاهش وزن و داشتن وزن طبیعی می‌تواند عملکرد درست انسولین و سنتز و بیان SPD را تحت تأثیر قرار دهد و بهبود ببخشد.

همچنین در مطالعه ما، موش‌های صحرایی دیابتی که تمرینات HIIT را به مدت ۱۰ هفته انجام دادند، در مقایسه با موش‌های سالم بهبودی در وضعیت کنترل گلیسمیک را نشان دادند که کاهش پاسخ گلوکز ناشتا و HOMA-IR و همزمان افزایش SPD بود. همخوان با نتایج صالحی کیا و همکاران [۱۹] و ما نتوس و همکاران (۲۰۱۳) مشاهده کردند ارتباط مثبتی بین SPD با حساسیت به انسولین وجود دارد و به این معنی که افزایش SPD با افزایش حساسیت به انسولین همراه است [۱۲]. همچنین در مطالعه سلیمی آوانسر [۲۱]، ۸ هفته تمرین HIIT بالاتنه توانست غلظت پلاسمایی TNF- α و شاخص مقاومت به انسولین در مردان چاق مبتلاء به دیابت نوع ۲ را کاهش دهد. مقاومت به انسولین یک پاسخ جبرانی به وسیله سلول‌های بتای لوزالمعده به کاهش حساسیت بافت‌های هدف از جمله بافت کبد، چربی و عضلانی نسبت به اثرات متابولیک انسولین است. در وضعیت مقاومت به انسولین افراد دچار هیپرانسولینی می‌شوند. به نظر می‌رسد که هیپر انسولینی و افزایش مقاومت به انسولین سبب احتباس کلیوی سدیم، افزایش تون سمپاتیک و هیپرتروفی عضلات صاف آندوتلیوم عروق، ثانویه به آثار میتوژنیک انسولین می‌شود [۳۰] از طرف دیگر انسولین سبب ایجاد تغییر در انتقال یونی از راه دیواره سلولی شده و به این طریق غلظت کلسیم سیتوزولی بافت عروقی و کلسیم حساس به انسولین را افزایش می‌دهد [۳۱] محققین بیان کردند که در حقیقت اختلالات مسبب بروز مقاومت به انسولین، با کاهش وزن بدن، رژیم غذایی و بخصوص فعالیت ورزشی قابل بازگشت هستند [۲۱-۳۰-۳۲] مکانیسم اصلی کاهش HOMA-IR به این صورت است که تمرین ورزشی با افزایش گیرنده‌های انسولین (IRS-1، IRS-2) و فعال شدن فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز باعث افزایش حساسیت انسولین می‌شود. افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولین باعث ایجاد یک آبشار مجزا از واکنش‌های فسفوریلاسیون می‌شود که منجر به طیف وسیعی از

¹Jawed et al

²Stidsen et al



اثرات متابولیکی و میتوژنیک^۱ انسولین می شود. به عنوان مثال، فعال شدن فسفاتیدیل اینوزیتول -۳ کیناز باعث جابه جایی گیرنده گلوکز-۴ (GLUT4) به سطح سلول می شود [۳۳]. از طرفی اسیدهای چرب تولید شده از بافت چربی با تجمع در سلول های عضلانی، انتقال GLUT4 به سطح این سلول ها را مختل می کنند، تمرینات ورزشی علی الخصوص تمرینات شدید با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب از تجمع آنها در سلول عضلانی جلوگیری می نماید [۲۱-۳۰] همچنین در مطالعه چوی گی [۳۴، ۳۵] نشان داد که ارتباط بالایی بین SPD، التهاب و آترواسکلروز وجود دارد [۳۳]. به طور کلی دیابت نوع ۲ با افزایش سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-6، TNF- α و واسطه ایمنی ذاتی در سرم خون و بافت چربی شناخته می شود [۳۳۶]. بنابراین ممکن است افزایش سطوح SPD سرم به دنبال تمرین تناوبی شدید موجب کاهش التهاب مزمن نیز شود که منجر به بهبود مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می شود. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای ارزیابی پیامدهای عملکردی مثبت تغییرات مرتبط با تمرینات ورزشی و SPD سیستمیک ضروری است.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج حاصل از تحقیق نشان داد تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) در موش های دیابتی با افزایش غلظت سطوح سرمی سورفکتانت پروتئین - D و تأثیر مثبت و بهبود قند خون ناشتا و سطح سرمی انسولین موجب کاهش شاخص مقاومت به انسولین در موش های صحرایی دیابتی می شود. لذا پیشنهاد می شود این پژوهش به همراه سایر روش های تمرینی در افراد دیابتی نیز انجام شود تا بلکه بتوان راه کارهای مناسبی برای کاهش عوارض دیابت در افراد دیابتی ارائه کرد.

ملاحظات اخلاقی

در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه در نظر گرفته شده است.

حامی/حامیان مالی

این مقاله هیچ گونه کمک مالی از سازمان تامین کننده مالی در بخش های عمومی و دولتی، تجاری، غیرانتفاعی دانشگاه یا مرکز تحقیقات دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده سازی مقاله مشارکت یکسان داشته اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات اساتیدی که در انجام این مطالعه کمال همکاری را داشته اند، سپاسگزاری می گردد.

References

- [1].Nikolopoulou, A. and N. P. Kadoglou. "Obesity and Metabolic Syndrome as Related to Cardiovascular Disease." *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10, no. 7 (Jul 2012): 933-9.
- [2]. Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biology of sport*. 2013;30(1):21-7.
- [3].Alves, M. G., Martins, A. D., Rato, L., Moreira, P. I., Socorro, S., & Oliveira, P. F. (2013). Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta*, 1832(5), 626-

¹ Mitogenic

²Choi GEA



635. doi:10.1016/j.bbadis.2013.01.011

[4].Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004 Mar 1;27(3):813-23.

[5].Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, Shrive AK, Ghai R, Kamran MF, Bernal AL, Reid KB, Madan T, Chakraborty T. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol*. 2006;43:1293-315.

[6].Pan T, Nielsen LD, Allen MJ, Shannon KM, Shannon JM, Selman M, Mason RJ. Serum SP-D is a marker of lung injury in rats. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2002 Apr 1;282(4):L824-32.

[7].Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nature Reviews Immunology*. 2005 Jan;5(1):58-68.

[8].Trevino-Alanis, M., J. Ventura-Juarez, J. Hernandez-Pinero, A. Nevarez-Garza, A. Quintanar Stephano, and A. Gonzalez-Pina. "Delayed Lung Maturation of Foetus of Diabetic Mother Rats Develop with a Diminish, but without Changes in the Proportion of Type I and II Pneumocytes, and Decreased Expression of Protein D-Associated Surfactant Factor." *Anat Histol Embryol* 38, no. 3 (Jun 2009): 169-76

[9].Rajagopalan, S. and R. D. Brook. "Air Pollution and Type 2 Diabetes: Mechanistic Insights." *Diabetes* 61, no. 12 (Dec 2012): 3037-45.

[10].Shore, S. A. "Obesity and Asthma: Possible Mechanisms." *J Allergy Clin Immunol* 121, no. 5 (May 2008): 1087-93; quiz 94-5.

[11].Sorensen, G. L., J. V. Hjelmborg, R. Leth-Larsen, V. Schmidt, M. Fenger, F. Poulain, S. Hawgood, T. I. Sorensen, K. O. Kyvik, and U. Holmskov. "Surfactant Protein D of the Innate Immune Defence Is Inversely Associated with Human Obesity and Sp-D Deficiency Infers Increased Body Weight in Mice." *Scand J Immunol* 64, no. 6 (Dec 2006): 633-8.

[12].Pueyo N, Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Bonàs S, Botas P, Delgado E, Ricart W, Martinez-Larrad MT, Serrano-Ríos M. Common genetic variants of surfactant protein-D (SP-D) are associated with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013 Apr 5;8(4):e60468.

[13]. Zhao XM, Wu YP, Wei R, Cai HX, Tornøe I, Han JJ, Wang Y, De Groot PG, Holmskov U, Xia ZL, Sorensen GL. Plasma surfactant protein D levels and the relation to body mass index in a Chinese population. *Scandinavian journal of immunology*. 2007 Jul;66(1):71-6.

[14].Ortega F, Pueyo N, Moreno-Navarrete J, Sabater M, Rodriguez-Hermosa J, Ricart W, et al. The lung innate immune gene surfactant protein-D is expressed in adipose tissue and linked to obesity status. *International Journal of Obesity*. 2013;37(12):1532.

[15].Fernandez-Real JM, Valdes S, Manco M, Chico B, Botas P, Campo A, et al. Surfactant protein d, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2010;33(4):847-53.

[16].Oberley RE, Goss KL, Dahmouh L, Ault KA, Crouch EC, Snyder JM. A role for surfactant protein D in innate immunity of the human prostate. *The Prostate*. 2005;65(3):241-51.

[17].Stidsen JV, Khorooshi R, Rahbek MK, Kirketerp-Moller KL, Hansen PB, Bie P, et al. Surfactant protein d deficiency in mice is associated with hyperphagia, altered fat deposition, insulin resistance, and increased basal endotoxemia. *PloS one*. 2012;7(4):e35066.

[18].Punitha, I. S., K. Rajendran, A. Shirwaikar, and A. Shirwaikar. "Alcoholic Stem Extract of *Coscinium Fenestratum* Regulates Carbohydrate Metabolism and Improves Antioxidant Status in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats." *Evid Based Complement Alternat Med* 2, no. 3 (Sep 2005): 375-81.

[19].parastesh M, saremi A. The Effect of High Intensity Interval Training on Serum Level of Orexin A and Insulin Resistance Index in Type 2 Diabetic Male Rats. *Zanko J Med Sci*. 2019; 19 (63) :31-41.[in persian]

[20].Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & behavior*. 2015 Aug 1;147:78-83.

[21].Salime AV, the effect of HIIT exercises on changes of TNF- α and insulin resistance index in type-2 diabetes diseases. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health Services*. Oct2017, Vol. 39 Issue 4, p53-62. 10p

[22].Ghanayem NM, Elnour ESA, El Wahsh RA, El-Shazly RM, Elenin MAA. Surfactant protein D in chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus. *Menoufia Medical Journal*. 2017; 30(1):297.

[23].Sorensen, G. L., J. V. Hjelmborg, R. Leth-Larsen, V. Schmidt, M. Fenger, F. Poulain, S. Hawgood, T. I. Sorensen, K. O. Kyvik, and U. Holmskov. "Surfactant Protein D of the Innate Immune Defence Is Inversely Associated with Human Obesity and Sp-D Deficiency Infers Increased Body Weight in Mice." *Scand J Immunol*



64, no. 6 (Dec 2006): 633-8.

[24]. Christensen, A. F., S. V. Hoegh, T. Lottenburger, U. Holmskov, I. Tornoe, K. Horslev-Petersen, G. L. Sorensen, and P. Junker. "Circadian Rhythm and the Influence of Physical Activity on Circulating Surfactant Protein D in Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis." *Rheumatol Int* 31, no. 12 (Dec 2011): 1617-23.

[25]. Di AB, Izzicupo P, Tacconi L, Santo Di S, Leogrande M, Bucci I, et al. Acute and delayed effects of high intensity interval resistance training organization on cortisol and testosterone production. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2016;56(3):192-9.

[26]. Tavares F, Smith TB, Driller M. Fatigue and recovery in rugby: A review. *Sports Medicine*. 2017;47(8):1515-30.

[27]. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J, et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2009;103(7):972-7.

[28]. López-Cano C, Lecube A, García-Ramírez M, Muñoz X, Sánchez E, Seminario A, et al. Serum Surfactant Protein D as a Biomarker for Measuring Lung Involvement in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(11):4109-16.

[29]. Jawed S, Mannan N, Qureshi MA. Association of surfactant protein-d with obesity. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2016;28(3):489-92.

[30]. zar A, Hoseini S , Amirhosseini S, Siavashi N. The effects of eight weeks of endurance training on BDNF, insulin and insulin resistance in rats. *Armaghane danesh*. 2016; 21 (3) :238-248

[31]. Branwald E, Hauser S, Fauci AS, Kasper D, Longo D, Jameson L. *Harrison's principles of internal Medicine*. New York; McGraw-Hill 1998; 96- 102.

[32]. Arora E, Shenoy S, sandhu JS. Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. *Indian J med res* 2009; 129(5): 515-519.

[33]. Riehle C, Wende AR, Zhu Y, Oliveira KJ, Pereira RO, Jaishy BP, et al. Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training. *Molecular and cellular biology*. 2014;34(18):3450-60.

[34]. Choi GEA. *The role of surfactant protein d in atherosclerosis*: University of British Columbia; 2013.

[35]. Rajizadeh MA, Khoramipour K, Joukar S, Darvishzadeh-Mahani F, Iranpour M, Bejeshk MA, et al. Lung molecular and histological changes in type 2 diabetic rats and its improvement by high-intensity interval training. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):37.

[36]. Miranda TS, Heluy SL, Cruz DF, da Silva HDP, Feres M, Figueiredo LC, et al. The ratios of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines in the serum of chronic periodontitis patients with and without type 2 diabetes and/or smoking habit. *Clinical oral investigations*. 2018:1-10.

[37]. Javed S, Mohamed M, Altaf B, Ghazali WSW. Surfactant protein-D, diabetes mellitus, oxidative stress, infections and inflammation on the crossroad: A Systematic review. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2024;74(3):534-.