

## تأثیر تمرین هوازی تداومی و تناوبی بر سطوح سرمی اسپکسین و حساسیت به انسولین در رت‌های صحرایی نژاد ویستار مبتلا به دیابت بارداری: یک مطالعه‌ی تجربی

احمد اربابی<sup>۱</sup>، مهدی مقرنسی<sup>۲</sup>، حامد فنایی<sup>۳</sup>، جواد نخزری خداخیر<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** دیابت بارداری (Gestational Diabetes Mellitus) GDM، به عنوان عدم تحمل گلوکز در دوران بارداری تعریف می‌شود. ورزش منظم برای بارداری سالم مهم است و می‌تواند خطر ابتلا به GDM را کاهش دهد. از سوی دیگر موضوع اصلی یافتن یک پیش‌بینی‌کننده‌ی زیستی است که بتواند به زنانی که در همان ابتدای بارداری در معرض خطر ابتلا به GDM هستند، هشدار دهد. هدف از این مطالعه، ارائه‌ی پتانسیل و اهمیت اسپکسین SPX (Spexin) در پاتوژنز GDM بود.

**روش‌ها:** تعداد ۶۰ سر رت صحرایی ماده ویستار (با وزن  $10 \pm 220$  گرم) به طور تصادفی در ۶ گروه شاهد (Ctr)، گروه شاهد+تمرین هوازی تداومی (Ctr+CON)، گروه شاهد+تمرین هوازی تناوبی (Ctr+INT)، گروه دیابت بارداری (GDM)، گروه دیابت بارداری+تمرین هوازی تداومی (GDM+CON)، گروه دیابت بارداری+تمرین هوازی تناوبی (GDM+INT) قرار گرفتند. گروه‌های تمرین در دوران بارداری تحت تمرینات با تردمیل قرار گرفتند. سطوح حساسیت به انسولین و SPX اندازه‌گیری شد. از آزمون آماری ANOVA یک راهه برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

**یافته‌ها:** غلظت SPX سرم در گروه GDM به طور معنی‌داری بیشتر از گروه Ctr بود، از طرفی سطح SPX در گروه‌های GDM+CON و GDM+INT به طور معنی‌داری کمتر از گروه GDM بود. وزن گروه GDM بطور معنی‌داری بیشتر از گروه Ctr و گروه‌های تمرین در روز بیستم بارداری بود. وزن تولد فرزندان در گروه GDM به طور قابل توجهی بیشتر از گروه Ctr و گروه‌های تمرینی بود. سطوح حساسیت به انسولین در گروه‌های GDM+CON و GDM+INT بطور معنی‌داری کمتر از گروه GDM بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو نوع تمرین هوازی تداومی و تناوبی در بهبود دیابت بارداری مؤثر بودند، اما تفاوت معنی‌داری بین دو مدل تمرین وجود نداشت. علاوه بر این، به نظر می‌رسد تغییرات در سطوح SPX تحت تأثیر وجود GDM در زنان باردار قرار می‌گیرد به طوری که در افراد مبتلا به GDM افزایش می‌یابد. این ممکن است به عنوان یک عامل بالقوه برای پیش‌بینی پیشرفت GDM استفاده شود.

**واژگان کلیدی:** دیابت؛ بارداری؛ آدیپوکاین‌ها؛ تمرین هوازی

**ارجاع:** اربابی احمد، مقرنسی مهدی، فنایی حامد، نخزری خداخیر جواد. تأثیر تمرین هوازی تداومی و تناوبی بر سطوح سرمی اسپکسین و حساسیت به انسولین در رت‌های صحرایی نژاد ویستار مبتلا به دیابت بارداری: یک مطالعه‌ی تجربی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۸۷): ۸۹۲-۹۰۲.

منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری مادر و جنین شود. کمبود نسبی انسولین و مقاومت به انسولین (IR (Insulin resistance عوامل پاتوژنیک GDM هستند (۱). اسپکسین (Spexin) SPX که به عنوان نوروپپتید Q شناخته می‌شود، اخیراً شناسایی شده است و تصور می‌شود در هموستاز انرژی و مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. در مدل‌های ماهی،

### مقدمه

دیابت بارداری یا (Gestational diabetes mellitus) GDM که از آن به عنوان عدم تحمل گلوکز تعریف می‌شود، برای اولین بار در دوران بارداری رخ می‌دهد و ۴ تا ۱۸ درصد از زنان باردار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. GDM می‌تواند منجر به عوارض مختلف بارداری، از جمله فشارخون بارداری و رشد بیش از حد جنین شود که می‌تواند

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۲- استاد، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۴- استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهدی مقرنسی؛ استاد، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

مشخصه این شرایط، ممکن است بر تولید، ترشح و یا مسیرهای سیگنالینگ SPX تأثیر بگذارد (۹). تحقیقات بیشتر برای روشن شدن مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی دقیق مرتبط با SPX و GDM مورد نیاز است.

یکی از استراتژی‌های غیر دارویی که به طور گسترده برای مدیریت دیابت و جلوگیری از عوارض مرتبط با آن استفاده می‌شود، ورزش منظم هوازی به عنوان جزئی از یک سبک زندگی سالم است. تمرین هوازی تداومی یا (CON) (Continuous aerobic training) و ورزش هوازی تناوبی یا (INT) (Intermittent aerobic training) از بین بردن نیاز یا تاخیر در شروع انسولین در زنان با GDM می‌تواند اثرگذار و مفید باشد. تمرینات هوازی تداومی، فعالیت‌هایی هستند که بطور مداوم و پیوسته و بدون وهله‌های استراحتی در بین آنها انجام می‌گردد، معمولاً این تمرینات ملایم و آهسته اجرا می‌شوند. در مقابل تمرینات هوازی تناوبی در حالی که گونه‌ای از تمرینات هوازی است به صورت متناوب انجام می‌گیرد و زمان تمرین به دو قسمت فعالیت و استراحت تقسیم می‌شود. معمولاً فرد مبتلا به GDM با توجه به وضعیت فیزیولوژیکی و انگیزه‌ی شخصی، روش تمرینی مطلوب خود را انتخاب می‌کند. تمرین ورزشی با کاهش مصرف غذا و وزن بدن و همچنین تغییر سطوح نوروپپتید، بویژه پپتیدهای اورکسیژنیک و بی‌اشتهایی تأثیرات پلی‌تروپیک بر فیزیولوژی دارد (۱۰). یک مطالعه‌ی اخیر اثرات مطلوب یک برنامه‌ی ۶ ماهه اصلاح شیوه‌ی زندگی خودنظارتی که شامل تمرینات ورزشی هوازی بود را بر سطوح سرمی SPX در گردش خون در زنان مبتلا به پیش دیابت، گزارش کردند (۱۱).

به طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهد که SPX نقش مهمی در هموستاز متابولیکی ایفا می‌کند و بطور بالقوه توسط تمرینات ورزشی تعدیل می‌شود. Mohammadi و همکاران، در مطالعه‌ای به مقایسه‌ی تأثیر تمرین استقامتی و هوازی بر SPX در بیماران دیابتی پرداختند. نتایج آنها نشان داد بدون توجه به نوع رژیم، ۱۲ هفته مداخله تمرین استقامتی و هوازی می‌تواند موجب بهبود سطوح SPX در بزرگسالان با دیابت نوع ۲ شود (۱۲).

Leciejewska و همکاران هم بیان کردند که پس از ۳۰ روز فعالیت هوازی روی تری‌دهمیل روی موش‌های نژاد رت، شاهد افزایش SPX بودند (۱۳).

در مطالعه‌ی دیگری Khadir و همکاران، نشان دادند که سطوح SPX پس از تمرین ورزشی در هر دو گروه رت‌های بارداری با GDM و بدون GDM افزایش یافت (۱۴).

یافته‌های متفاوتی در مورد تأثیر ورزش بر سلامت متابولیک مادر بخصوص GDM وجود دارد. مطالعه‌ای نشان داد که ورزش در زنان

SPX به وفور در مغز و تخمدان بیان می‌شود و نشان داده شده است که هورمون لوتینی را سرکوب می‌کند و نقش بالقوه‌ای در تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد نشان می‌دهد (۲).

همچنین SPX نقشی در تنظیم چندین عملکرد متابولیکی از جمله کنترل سیری دارد (۳). این نوروپپتید که ژن کدکننده‌ی آن روی کروموزوم ۱۲ ژنوم انسان قرار دارد، به عنوان عضوی از خانواده‌ی پپتید Galanin/Kisspeptin شناخته می‌شود. SPX به طور گسترده در بافت‌ها و اندام‌های مختلف از جمله بافت چربی، احشایی، پوست، ریه‌ها، مغز، قلب، کبد، تیروئید، آدرنال، پانکراس، معده، روده کوچک، ماهیچه‌های اسکلتی، تخمدان و بیضه‌ها بیان می‌شود (۴).

مطالعه بر روی ایزوفرم‌های SPX و گیرنده‌های آن‌ها در سال‌های اخیر، ابعاد جدیدی از عملکرد فیزیولوژیکی این نوروپپتید و همچنین اثرات پاتوفیزیولوژیکی را نشان داده است. علاوه بر این، مشاهده شد که سطوح SPX در گردش خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کم است و رابطه‌ی معکوسی با گلوکز و لیپیدهای خون دارد، که نشان از نقش بالقوه آن در متابولیسم گلوکز و چربی است (۵).

در مطالعه‌ای که توسط Karaca و همکاران انجام شد، سطوح سرمی SPX در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ نسبت به گروه شاهد کاهش یافت (۶). در حالی که در مطالعه‌ی دیگری گزارش شد که سطح SPX با پارامترهای گلیسمی، لیپیدها، شاخص توده‌ی بدنی، کورتیزول یا سطوح هورمون محرک تیروئید ارتباطی نداشت، اما با GDM افزایش یافت (۷). دیابت نوع ۱ و ۲ و GDM بیماری‌هایی هستند که در آنها تحمل کربوهیدرات مختل می‌شود. با این حال، در حالی که SPX در دیابت نوع ۱ و ۲ کاهش می‌یابد (۶)، دلیل افزایش آن در بیماران مبتلا به GDM مشخص نیست. از سوی دیگر، مطالعاتی که تغییرات بیان SPX را در شرایط مختلف بارداری از جمله GDM بررسی کنند، بسیار کم است.

در مطالعه‌ی AL-Daghri و همکاران، یک رابطه‌ی معکوس بین مقادیر گلوکز، لیپید و SPX گزارش شد و همچنین کاهش سطح SPX را در بیماران باردار نسبت به گروه شاهد گزارش کردند (۵). همچنین در مطالعه‌ی Simsir و همکاران، بیان شد که سطوح SPX در گروه GDM نسبت به گروه غیر GDM بالاتر بود و سطوح SPX با سطوح HbA1C همبستگی دارد، آنها پیشنهاد می‌کنند که SPX در کاهش سطوح گلوکز خون نقش دارد (۸). این نتایج متناقض نشان‌دهنده‌ی یک تغییر بالقوه در سیگنال‌دهی SPX در زمینه‌ی GDM است و نیاز به بررسی بیشتر در مورد نقش SPX در پاتوفیزیولوژی GDM را برجسته می‌کند. مکانیسم‌های دقیق زیربنای اختلال در تنظیم SPX در GDM هنوز به طور کامل شناخته نشده است. با این حال اعتقاد بر این است که اختلالات متابولیکی و التهابی

کلیه‌ی مراحل این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه بیرجند، با کد اخلاق IR.BIRJAND.REC.1402.014 پذیرفته شد. جامعه‌ی آماری، موش‌های صحرایی نژاد ویستار، در محدوده‌ی وزنی  $10 \pm 220$  گرم بودند.

با استناد به مطالعه‌ی مشابه، حجم نمونه ۱۰ سر در ۶ گروه و مجموعاً ۶۰ سر موش ماده در نظر گرفته شده است و ۳۰ سر موش نر برای جفت‌گیری مورد استفاده قرار گرفت (۲۱، ۲۲). یک هفته قبل از شروع آزمایش جهت سازگاری با محیط، حیوانات در شرایط محیطی کنترل شده و با دسترسی آزاد به آب و غذا، رعایت چرخه‌ی ۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی و درجه حرارت  $22 \pm 2$  نگهداری شدند.

**رژیم غذایی:** در طول ۶ هفته قبل از اجرای تمرینات ورزشی و در جریان اجرای پروتکل ورزشی، موش‌های گروه‌های غیردیابتی با رژیم استاندارد، که شامل غذای پلت استاندارد (چربی ۱۲/۱۱ درصد چربی، ۲۲/۴۷ درصد پروتئین و ۶۵/۴۲ درصد کربوهیدرات) بود و به صورت آزادانه در اختیار آنها قرار می‌گرفت تغذیه شدند. موش‌های گروه دیابتی با رژیم چربی و گلوکز بالا (HFHS) که از ۳۴/۴۲ درصد چربی، ۱۲/۶۵ درصد پروتئین و ۵۲/۹۳ درصد کربوهیدرات تشکیل می‌شد، تغذیه شدند (۲۱). غذای مصرفی حیوانات با توجه به وزن‌کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داشت.

**نحوه‌ی حامله شدن و دیابتی شدن:** جهت ایجاد حاملگی ۲ حیوان ماده با ۱ حیوان نر در یک قفس نگهداری شدند؛ سپس هر روز صبح از واژن حیوانات ماده جهت پیدا کردن اسپرم، گسترش لام گرفته شد و حیوانات ماده‌ای که تست اسپرم آنها مثبت می‌شد به قفس دیگری انتقال داده می‌شدند و روز یک حاملگی در نظر گرفته می‌شد (۲۳). موش‌های گروه دیابت حاملگی به مدت ۸ ساعت پس از کشف حاملگی ناشتا می‌شدند و سپس یک تزریق داخل صفاقی ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم Streptozotocin (STZ) (سیگما) انجام می‌شد (۲۱).

روش نمونه‌گیری: نمونه‌گیری به صورت تصادفی (Simple Random Sampling) انجام شد. ۶۰ سر موش صحرایی حامله به طور تصادفی، به شش گروه ده‌تایی تقسیم شدند.

گروه شاهد سالم که بدون دیابت حاملگی و بدون برنامه‌ی تمرین بودند (Ctr). گروه موش‌های صحرایی بدون دیابت حاملگی که به تمرین هوازی تداومی با تردمیل می‌پرداختند (Ctr+Con). گروه موش‌های صحرایی بدون دیابت حاملگی که تمرین هوازی تناوبی با تردمیل را انجام می‌دادند (Ctr+Int). گروه شاهد بیمار که با دیابت حاملگی و بدون برنامه‌ی تمرین بودند (GDM). گروه موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت حاملگی القا شده که تمرین هوازی تداومی با تردمیل را انجام می‌دادند (GDM+Con). گروه موش‌های صحرایی

HFD (High fat diet) ممکن است توده‌ی سلولی بتا را از طریق افزایش تکثیر سلول‌های بتا و کاهش آپوپتوز سلول‌های بتا افزایش دهد (۱۵).

راه‌های مختلفی وجود دارد که در آن ورزش ممکن است از نظر فیزیولوژیکی مقاومت به انسولین را کاهش داده و خطر GDM را کاهش می‌دهد. ورزش، حضور GLUT4 (Glucose transporter 4) را افزایش می‌دهد، یک ناقل گلوکز که گلوکز را از جریان خون به سلول می‌آورد. GLUT4 با عدم نیاز به انسولین زیاد، به کاهش سطح گلوکز خون و مقاومت به انسولین کمک می‌کند و به پانکراس مادر تسکین می‌دهد. ورزش همچنین می‌تواند آنتی‌اکسیدان‌ها را افزایش دهد و با استرس اکسیداتیو که عاملی برای GDM است، مبارزه کند. ورزش همچنین ممکن است نشانگرهای التهابی مرتبط با مقاومت به انسولین را کاهش دهد که بطور بالقوه به معنای کاهش GDM به دلیل کاهش مقاومت به انسولین مادر است (۱۶).

تحقیقی نشان داد که فعالیت ورزشی می‌تواند بیان SPX را افزایش دهد. در مقابل SPX می‌تواند نقش‌های محافظتی ورزش را برای بهبود مقاومت به انسولین ایفا کند، که نشان می‌دهد SPX یک میانجی نهفته برای ورزش برای بهبود مقاومت به انسولین ناشی از دیابت است (۱۷).

مطالعه‌ای روی حیوانات و انسان‌ها نشان داده است که ورزش هوازی، عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشد، استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش می‌دهد، عملکرد عروق را بهبود می‌بخشد و رگ‌زایی را تحریک می‌کند. بنابراین فعالیت‌های هوازی با توده‌ی عضلانی بزرگ (مانند پیاده‌روی سریع) می‌تواند آمادگی هوازی را در زنان باردار بهبود بخشد (۱۸).

داده‌های فراتحلیلی توسط Huang و همکاران، پیشنهاد کرد که ورزش هوازی، سطح گلوکز خون ناشتا و پس از غذا و هموگلوبین گلیکوزیله را در زنان مبتلا به GDM کاهش می‌دهد (۱۹). همچنین مطالعاتی نشان دادند که فعالیت بدنی، باعث بهبود حساسیت انسولینی در عضلات و کل بدن شده و همچنین اثرات معکوسی بر سندرم متابولیکی دارد (۲۰). ما در این مطالعه بررسی کردیم که آیا تمرینات هوازی تداومی و تناوبی می‌تواند بر سطوح SPX و حساسیت به انسولین در رت‌های با GDM تأثیر می‌گذارد یا خیر.

## روش‌ها

**حیوانات و شرایط نگهداری آنها:** مطالعه‌ی حاضر از نوع تجربی و با طرح پس‌آزمون به شکل آزمایشگاهی انجام شد. تعداد ۶۰ سر موش صحرایی ماده و ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان خریداری شد.

سطوح گلوکز خون (Fasting Blood Sugar) FBG بیشتر از ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در روز چهارم بارداری به عنوان مدل GDM استفاده می‌شد (۲۲).

جهت سنجش سطوح سرم انسولین از کیت انسولین رت شرکت ZELLBIO کشور آلمان (روش الایزا) با دامنه‌ی سنجش mIU/L ۱/۵ تا ۴۸ mIU/L و حساسیت ۰/۲ mIU/L استفاده شد. همچنین برای سنجش سطوح اسپکسین رت هم از کیت الایزای شرکت ZELLBIO با حساسیت ۲/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر استفاده شد.

اساس این کیت‌ها بر روش ایمنی-سنجی مبتنی بر الایزای ساندریچی است که در آن از یک سو از دو آنتی‌بادی مونوکلونال علیه دو جایگاه آنتی‌ژنی مجزا بر روی مولکول انسولین و از سوی دیگر از سیستم بیوتین استرپتواویدین استفاده شده است. روش سنجش کیت‌ها بدین صورت بود که ابتدا معرف‌ها و نمونه‌ها و استانداردها را مهیا و آماده می‌کنیم، سپس ۴۰۰ μl از نمونه را با ۱۰۰ μl از انسولین یا گالکتین ۳ را به ۵۰۰ μl از استاندارد و ۵۰۰ μl محلول HRP اضافه کرده و اجازه می‌دهیم برای ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه واکنش نشان دهد. چاهک‌ها را ۵ بار با ۳۰۰ μl بافر رقیق شده شستشو می‌دهیم. ۱۰۰ μl از محلول کروموزن به چاهک‌ها اضافه می‌کنیم و سپس آنها را در دمای ۳۷ درجه به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه و در ادامه ۵۰۰ μl محلول متوقف‌کننده واکنش اضافه می‌کنیم. میزان جذب نوری را در طول موج ۴۵۰ nm توسط الایزا خوانش کرده و بر اساس منحنی استاندارد به دست آمده، غلظت نمونه‌ها را محاسبه می‌کنیم.

به منظور تعیین میزان حساسیت به انسولین از شاخص کویکی (QUICKI)،  $[1/(\log(I0)+\log(G0))]$  استفاده شد. در این معادله I0 سطح انسولین ناشتا و G0 نشان دهنده گلوکز ناشتا است. در این شاخص مقادیر بالاتر نشان‌دهنده‌ی افزایش حساسیت به انسولین است (۲۵).

از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام، تعیین میانگین‌ها و انحراف استاندارد و تنظیم جدول‌ها و از برنامه Exel برای تنظیم نمودارها استفاده شد. برای بررسی داده‌ها، نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد استفاده قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون Tukey انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین یادداشت گردید. سطح معنی‌داری برای انجام محاسبه‌ها  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

وزن رت‌ها در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌داری باهم نداشت. در ادامه در اولین روز بارداری میانگین وزنی گروه GDM نسبت به گروه Ctr بیشتر و معنی‌دار بود ( $P = 0/001$ ). و در روز بیستم بارداری هم

مبتلا به دیابت حاملگی القا شده که به تمرین هوازی تناوبی با تردمیل می‌پرداختند (GDM+Int).

در طول دوره جفت‌گیری و بارداری، موش‌های گروه غیردیابتی با رژیم غذایی استاندارد و موش‌های گروه دیابتی با رژیم غذایی HFHS تغذیه می‌شدند.

**پروتکل تمرین:** کار با تردمیل دو مرحله داشت. تمرین برای آموزش در هفته قبل از حاملگی و تمرین ورزشی هوازی در زمان حاملگی (۲۲) (جدول ۱).

جدول ۱. جدول پروتکل تمرین هوازی تداومی

مدت تمرینات (دقیقه)	هفته قبل از بارداری	هفته اول بارداری	هفته دوم بارداری	هفته سوم بارداری
۳۵	۱۵	۴۰	۴۵	
سرعت (متر در دقیقه)	۱۸	۵	۱۸	۱۸
شیب (درجه)	صفر	صفر	۵	۱۰
VO2max (درصد)	۴۰	۴۵	۴۸	۵۵

پروتکل تمرین هوازی تناوبی شبیه به تمرین هوازی تداومی است با این تفاوت که هر ۵ دقیقه ۱ دقیقه وقت استراحت در نظر گرفته شده بود.

**خونگیری و سنجش متغیرها:** اندازه‌گیری وزن موش‌های مادر در پایان هر هفته، به وسیله‌ی ترازوی دیجیتالی شرکت سارتیوس آلمان با حساسیت ۰/۱ گرم انجام گرفت. همچنین بلافاصله پس از تولد، توله‌ها شمارش شده و وزن آن‌ها به وسیله‌ی ترازو اندازه‌گیری شد. بعد از زایمان موش‌های مادر ۱۲ ساعت بصورت ناشتا نگهداری شده و سپس توسط کتامین (۱۰۰ mg/kg) و زایلایزین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش می‌شدند (۲۴). زمانی که موش‌ها به فشارداردن انگشتان پاهای عقبی‌شان پاسخی نمی‌دادند، نشان از بیهوشی عمیق آنها بود. سپس خون از قلب گرفته می‌شد. سرم از طریق سانتریفیوژ در ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جدا می‌شد و در لوله‌های EP تفکیک و در یخچال در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس برای اندازه‌گیری انسولین، اسپکسین (کیت ELISA) و قند خون (گلوکومتر) به کار گرفته شد.

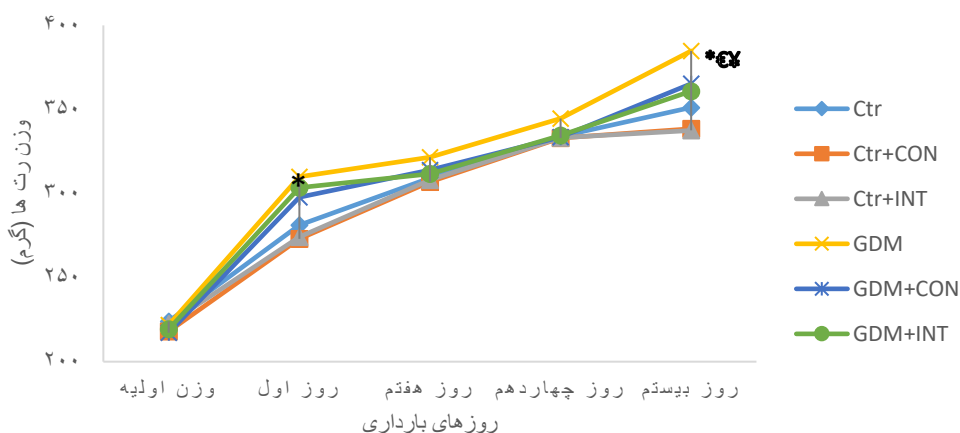
پس از ۸ ساعت ناشتا بودن در روز اول، چهارم و آخر بارداری، گلوکز خون ناشتا بوسیله‌ی دستگاه قند خون و از طریق سیاهرگ دم موش‌ها گرفته می‌شد. گلوکومتر مورد استفاده از شرکت پارس تک می‌باشد. این گلوکومتر برای اندازه‌گیری قندخون تنها به ۰/۶ میکرولیتر خون نیاز دارد تا در مدت ۵ ثانیه نتیجه را نشان دهد.

گروه شاهد با بارداری سالم به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد (0/030). و در گروه‌های بارداری دیابتی، تمرین‌های تداومی هوازی (P = 0/009) و تناوبی هوازی (P = 0/042) موجب افزایش معنی‌دار SPX سرم شدند. علاوه بر این نتایج تحقیق نشان دادند که در گروه‌های بارداری سالم نیز افزایش SPX سرم در گروه‌های تمرین هوازی تداومی (P = 0/021) و تمرین هوازی تناوبی (P = 0/045)، مشاهده شد. همچنین در گروه‌های بارداری سالم بین گروه تمرین هوازی تداومی و هوازی تناوبی (P = 1/000) و در گروه‌های با بارداری دیابتی بین گروه تمرین هوازی تداومی و هوازی تناوبی (P = 0/993) تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۳).

میانگین وزنی گروه GDM نسبت به Ctr و گروه GDM+CON و گروه GDM+INT بیشتر بود (به ترتیب P = 0/001, P = 0/007, P = 0/001). (شکل ۱).

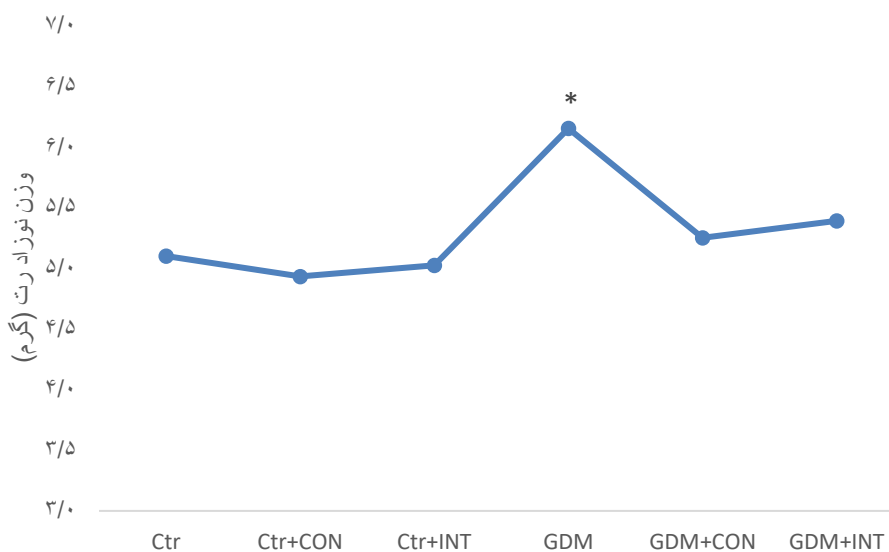
در رابطه با وزن رت‌های نوزاد، وزن نوزادان در گروه GDM نسبت به گروه Ctr بیشتر بود و این تفاوت معنی‌دار بود (P = 0/066). گرچه تمرین هوازی تداومی و تناوبی باعث کاهش وزن نوزاد رت‌ها در هر دو گروه GDM و Ctr شدند اما این تفاوت معنی‌دار نبود (شکل ۲).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی Tukey نشان داد که میزان SPX در گروه شاهد با بارداری دیابتی نسبت به



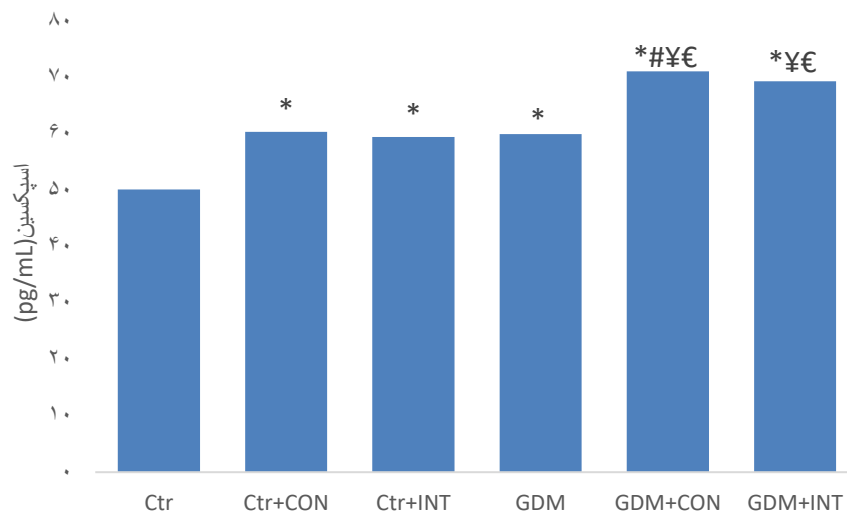
شکل ۱- وزن رت‌ها از روز اول مطالعه تا پایان بارداری.

\*: تفاوت معنی‌دار گروه GDM نسبت به گروه Ctr, #: تفاوت معنی‌دار گروه GDM با گروه‌های Ctr, Ctr+CON, Ctr+INT, GDM+CON و GDM+INT, α: تفاوت معنی‌دار گروه GDM+CON با گروه‌های Ctr+CON و Ctr+INT, β: تفاوت معنی‌دار گروه GDM+INT با گروه‌های Ctr+CON و Ctr+INT, γ: تفاوت معنی‌دار گروه

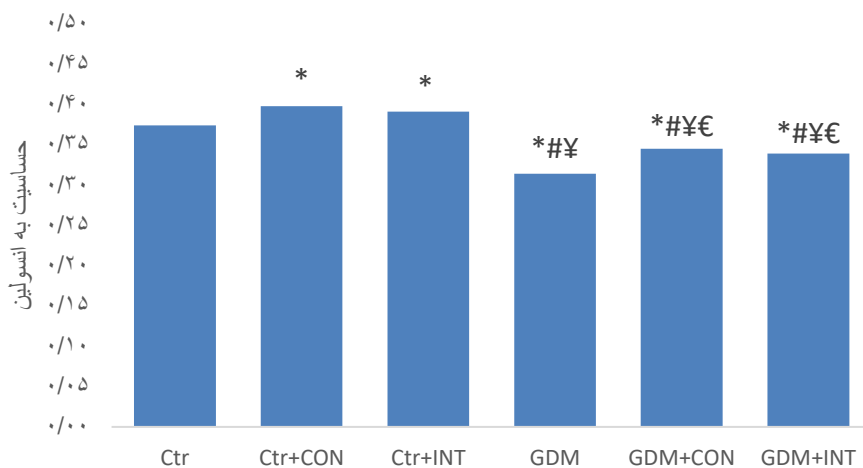


شکل ۲- وزن نوزاد رت‌ها.

\*: تفاوت معنی‌دار گروه GDM با گروه‌های Ctr, Ctr+CON, Ctr+INT.



شکل ۳- تغییرات غلظت اسپکسین سرمی در گروه‌های شاهد بارداری سالم و دیابتی و پاسخ به تمرینات هوازی تداومی و تناوبی. \*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Ctr، #: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Ctr+CON، ¥: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Ctr+INT، €: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه GDM.



شکل ۴- تغییرات حساسیت به انسولین در گروه‌های شاهد بارداری سالم و دیابتی و پاسخ به تمرینات هوازی تداومی و تناوبی. \*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Ctr، #: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Ctr+CON، ¥: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Ctr+INT، €: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه GDM.

نیز بین نوع تمرین هوازی تداومی و هوازی تناوبی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P = 0/859$ ) (شکل ۴).

### بحث

مکانیسم زیربنایی GDM، که در طول بارداری ظاهر می‌شود، به طور کامل شناخته نشده است. بنابراین توضیح مکانیسم‌های GDM ضروری است. در سال‌های اخیر، بررسی آدیپوکاین‌های مشتق شده از هورمون‌ها برای گسترش دانش مکانیسم‌های زیربنایی GDM اهمیت پیدا کرده است. در این بخش از مطالعه به بررسی تغییرات در غلظت هورمون SPX خون مادر در حضور و یا عدم وجود GDM پرداختیم و ارزیابی کردیم که آیا GDM باعث این تغییرات می‌شود یا خیر.

از طرفی میزان حساسیت به انسولین در گروه شاهد بارداری سالم نسبت به گروه شاهد بارداری دیابتی به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P = 0/001$ ). علاوه بر این، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در گروه‌های با بارداری دیابتی، تمرین هوازی تداومی ( $P = 0/001$ ) و هوازی تناوبی ( $P = 0/001$ ) بر افزایش حساسیت به انسولین تأثیر معنی‌داری دارد. در گروه با بارداری سالم افزایش معنی‌داری در حساسیت به انسولین در تمرین هوازی تداومی ( $P = 0/001$ ) و هوازی تناوبی ( $P = 0/027$ ) نسبت به گروه شاهد وجود داشت. همچنین در گروه‌های باردار دیابتی، بین دو نوع تمرین هوازی تداومی و هوازی تناوبی ( $P = 0/882$ ) و همچنین در گروه با بارداری سالم

تنظیم مقاومت به انسولین در بیماری‌های متابولیک است (۲۹). دریافت مواد مغذی، ترشح SPX از معده را افزایش می‌دهد که ممکن است از طریق فعال کردن آوران‌های واگ یا عبور مستقیم SPX از سد خونی مغزی، به سیگنال سیری کمک کند (۳۰).

در سطح جزایر پانکراس، مشابه عملکرد گالانین، SPX نشان داده است که ترشح انسولین ناشی از گلوکز را در شرایط *in vitro* و *in vivo* مهار می‌کند (۳۱). بنابراین مزایای گالانین و SPX در دیابت نوع دوم می‌تواند در حدی با القای استراحت سلول‌های بتا مرتبط باشد که به بهبود کنترل پایدار گلیسمی در شرایط استرس متابولیکی معروف است (۳۲).

SPX به طور خاص به GALR2 و GALR3 متصل می‌شود و این مربوط به اثرات اولیه بر تعدیل عملکرد انسولین و رفتار تغذیه‌ای است (۳۳). اعتقاد بر این است که SPX هموستاز انرژی را از طریق تعامل با مدارهای هیپوتالاموس مرتبط با افزایش سیگنال‌دهی گیرنده‌ی پتین و ملانوکورتین ۴ (MC4) تنظیم می‌کند (۳۴).

همچنین نشان داده شده است که SPX از طریق فعال کردن GALR2 و GALR3، لیپوژن و جذب گلوکز را در موش و همچنین سلول‌های چربی انسانی مهار می‌کند (۳۵). به طور خاص، فعال‌سازی SPX، GALR2 و GALR3 منجر به تحریک مسیرهای سیگنالینگ سلولی PI3K/PKB و آدنوزین ۵،۳ مونوفسفات حلقوی PKA/(cAMP) در اکثر بافت‌ها می‌شود (۳۰).

یکی از یافته‌های مهم مطالعه‌ی حاضر این بود که تمرین هوازی مداومی و تناوبی موجب افزایش معنی‌دار غلظت SPX در هر دو گروه GDM و گروه غیر GDM شدند، گرچه تفاوت معنی‌داری بین دو روش تمرینی در هیچ یک از گروه‌های ذکر شده مشاهده نشد. نتایج تحقیقات در این زمینه متناقض است.

Khadir و همکاران بیان کردند که سطوح اسپکسین متعاقب تمرین ورزشی هوازی منظم به مدت ۳ ماه به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده است و سطوح SPX پلاسما ممکن است شاخص قابل ملاحظه‌ای در پاسخ به تمرین ورزشی باشد (۱۴).

Leciejewska و همکاران، در مطالعه‌ی تأثیر ورزش را بر غلظت SPX سرمی در موش‌ها بررسی کردند و سطوح SPX سرمی بالاتری را بعد از تمرین یافتند (۱۳). با توجه به تحقیقات اندک در این زمینه مکانیسم افزایش اسپکسین ناشی از تمرین ورزشی، مشخص نیست. ورزش بخصوص ورزش هوازی باعث افزایش سطح SPX پلاسما و همچنین بهبود نشانگرهای متابولیک قلبی می‌شود. ورزش منظم هوازی باعث بهبود قند خون، حساسیت به انسولین و نشانگرهای متابولیک قلبی و کاهش التهاب می‌شود. از طرفی در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد که سطوح SPX پس از ورزش در هر دو گروه رت‌های باردار با

در مطالعه‌ی حاضر، ما یک رابطه بین GDM و SPX را نشان دادیم. به طور خاص ما دریافتیم که مقدار اسپکسین در نمونه‌های خونی رت‌های باردار با GDM، به طور قابل توجهی در مقایسه با مقادیر در گروه رت‌های باردار بدون GDM بیشتر بود.

نتایج ما با یافته‌های Yavuzkir و همکاران، همخوانی داشت. آنها نشان دادند که نمونه‌های خونی که از مادران مبتلا به دیابت بارداری بین هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ بارداری گرفته شده است، به طور قابل توجهی نسبت به گروه شاهد بیشتر بود (۲۶). در مطالعه‌ی دیگری (۷) ارتباط بین GDM و SPX در نمونه‌های خون گرفته شده در ابتدا و ۳ و ۶ ماهگی بارداری بررسی شد. محققان افزایش سطوح گلوکز خون را در ماه ۶ بارداری گزارش کردند و همبستگی مثبت آن را با سطح SPX نشان دادند.

در مطالعه‌ی دیگری Simsir و همکاران، بیان کردند که سطوح SPX در گروه GDM نسبت به گروه غیر GDM بالاتر بود و سطوح SPX با سطح HbA1c همبستگی دارد همچنین پیشنهاد می‌کند که اسپکسین در کاهش سطوح گلوکز خون نقش دارد (۸). البته برخی مطالعات، نتایج متناقضی با این یافته‌ها داشت. AL-Daghri و همکاران، یک رابطه‌ی معکوس بین مقادیر گلوکز، لیپید و SPX را نشان دادند، همچنین کاهش سطح SPX را در مادران باردار نسبت به گروه شاهد گزارش کردند (۱۱).

در دوره‌ی بارداری طبیعی یا زمانی که GDM کنترل می‌شود، سطوح کمتر SPX را می‌توان به مهارشان به دلیل افزایش استروژن در طول بارداری نسبت داد (۲۷). به عبارت دیگر، افزایش هورمون‌های جنسی، تولید SPX را مهار می‌کند و در نتیجه باعث کاهش غلظت SPX می‌شود. می‌توان افزایش SPX در GDM را با افزایش پارامترهای گلوکز و لیپید، مطابق با نتایج به دست آمده توسط Gu و همکاران، مرتبط کرد (۲۸).

Gu و همکاران، همبستگی منفی معنی‌داری بین سطوح اسپکسین سرمی و HOMA-IR یافتند. آنها پیشنهاد کردند که SPX ممکن است در مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. همچنین آنها نشان دادند که SPX اگرژون نیز به طور قابل توجهی غلظت انسولین و مقدار HOMA-IR را در موش‌های تغذیه شده با HFD کاهش می‌دهد. بنابراین SPX به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی مثبت حساسیت به انسولین شناسایی شد (۲۹).

در مطالعه‌ی پس از درمان با SPX در موش‌های صحرائی ناشی از HFD، سطح FoxO1 فسفریله در سیتوپلاسم در فعالیت مشترک با PGC-1 $\alpha$  افزایش یافت. این تنظیم‌گری ممکن است شامل کنترل گلوکونئوژن و کاهش استئاتوز کبدی از طریق مسیر FoxO1/PGC-1 $\alpha$  باشد. بنابراین نتایج ما نشان‌دهنده‌ی یک مزیت درمانی بالقوه SPX در

به افزایش غلظت SPX در سرم خون و بیان آن در سلول‌های اسکلتی می‌شود. SPX متابولیسم سلول‌های ماهیچه‌ای اسکلتی را از طریق GALR2 و GALR3 تعدیل می‌کند (۱۳).

تمرینات منظم هوازی می‌تواند با افزایش اکسیداسیون چربی، سهم چربی از اکسیداسیون را افزایش دهد، بنابراین در طول تمرینات هوازی، حساسیت به انسولین به طور قابل توجهی بهبود می‌یابد. از سوی دیگر تمرینات هوازی باعث فعال‌سازی و افزایش پروتئین MUP1 (Major urinary-1 protein) در عضلات شده که این پروتئین بر AMPK تأثیر می‌گذارد، AMPK نیز باعث فعال‌سازی اثرات حساس‌کننده به انسولین در عضلات شده، همین امر باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌گردد (۳۸) که نتیجه‌ی افزایش حساسیت به انسولین به دنبال تمرینات هوازی، افزایش جذب گلوکز در بافت چربی زیرجلدی می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

سطح اسپکسین به طور قابل توجهی با تمرین هوازی منظم تداومی و تناوبی در هر دو گروه رت‌های بارداریا GDM و بدون GDM افزایش یافت و سطح اسپکسین سرم ممکن است به عنوان شاخص پاسخ به ورزش هوازی در بیماران مبتلا به GDM در نظر گرفته شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از رساله مقطع دکتری (۱۰۵۵۹) رشته‌ی علوم ورزشی گرایش فیزیولوژی ورزشی می‌باشد که در دانشگاه بیرجند به تصویب رسیده است. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از همکاری صمیمانه مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی زاهدان اعلام می‌دارند.

GDM و بدون GDM افزایش یافت. مشاهدات هم راستا بین سطوح VO2max و SPX و بهبود نشانگرهای متابولیک ارزش بالقوه SPX را به عنوان نشانگری برای کارآیی ورزش با شدت های تمرین زیربیشینه مانند تمرین هوازی تداومی و تناوبی برجسته می‌کند. از طرفی پیشنهاد شد که اثر مهاری اسپکسین بر وزن بدن در موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی پس از تزریق مزمن SPX به دلیل کاهش نسبت تبادل تنفسی و افزایش فعالیت حرکتی است (۱۴).

به نظر می‌رسد SPX در رابطه با عملکرد انسولین در کبد، بافت چربی و عضله‌ی اسکلتی با ورزش در ارتباط است. قبلاً نشان داده شده است که SPX باعث کاهش وزن در موش‌های DIO می‌شود و بهبودهای مرتبط با HbA1c، تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین مشاهده شده است. این نشان می‌دهد که SPX می‌تواند وضعیت متابولیکی را در دیابت نوع ۲ از طریق بهبود مستقیم بر عملکرد انسولین بهبود بخشد.

مطالعاتی نشان داد که درمان با ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم SPX به مدت ۲۱ روز در موش‌های DIO عملکرد کبد را از طریق اثرات مثبت بر تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها که منجر به کاهش سطح سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF- $\alpha$  می‌شود، بهبود بخشید (۳۶).

بنابراین می‌توان یکی از تأثیرات تمرین هوازی را کاهش مقاومت انسولینی همراه با افزایش سطح SPX، به دلیل تغییر در فاکتورهای التهابی ترشح شده از چربی‌ها دانست. هم‌سو با مطالعه‌ی حاضر، محققان نشان دادند که تمرین هوازی تداومی با افزایش قطبیت ماکروفازها از M1 به M2 موجب کاهش مقاومت به انسولین می‌شود (۳۷).

SPX فرایند تکثیر را از طریق هر دو ایزوفرم گیرنده‌های گالانین و با فعال‌سازی ERK1/2 تحریک می‌کند. همچنین SPX در فرایند تمایز C2C12 نقش دارد و ورزش بیان آن را تحریک می‌کند و منجر

### References

1. Wang M, Chen X, Shang Y, Chen B, Chen H, Zhou L, et al. Oligopeptide-strategy of targeting at adipose tissue macrophages using ATS-9R/siCcl2 complex for ameliorating insulin resistance in GDM. *Biomed Pharmacother* 2024; 175: 116775.
2. Liu Y, Li S, Qi X, Zhou W, Liu X, Lin H, et al. A novel neuropeptide in suppressing luteinizing hormone release in goldfish, *Carassius auratus*. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 374(1-2): 65-72.
3. Wu H, Lin F, Chen H, Liu J, Gao Y, Zhang X, et al. Ya-fish (Schizothorax prenanti) spexin: identification, tissue distribution and mRNA expression responses to periprandial and fasting. *Fish Physiol Biochem* 2016; 42: 39-49.
4. Ma A, Bai J, He M, Wong AO. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *Gen Comp Endocrinol* 2018; 265: 90-6.
5. Al-Daghri NM, Alenad A, Al-Hazmi H, Amer OE, Hussain SD, Alokail MS. Spexin levels are associated with metabolic syndrome components. *Dis Markers* 2018; 2018(1): 1679690.
6. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased spexin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Med Princ Pract* 2019; 27(6): 549-54.
7. Akbas M, Koyuncu FM, Mete TO, Taneli F, Ozdemir H, Yilmaz O. Serum levels of spexin are increased in the third trimester pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(12): 1050-3.
8. Simsir C, Kalem MN, Kalem Z, Var T, Bakirarar B, Coskun B, et al. Circulating Spexin levels in pregnant women with and without gestational diabetes. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2019; 8(10): 4056-62.
9. Behrasi F, Khayat S, Karajibani M, Fanaei H, Montazerifar F. Association between spexin,



- nutritional status of pregnant women with excessive gestational weight gain, and newborn weight: A cross-sectional study. *Clinical Nutrition Open Science* 2024; 55: 79-90.
10. Shin M-S, Kim H, Chang H-K, Lee T-H, Jang M-H, Shin M-C, et al. Treadmill exercise suppresses diabetes-induced increment of neuropeptide Y expression in the hypothalamus of rats. *Neurosci Lett* 2003; 346(3): 157-60.
  11. Al-Daghri NM, Wani K, Yakout SM, Al-Hazmi H, Amer OE, Hussain SD, et al. Favorable changes in fasting glucose in a 6-month self-monitored lifestyle modification programme inversely affects spexin levels in females with prediabetes. *Sci Rep* 2019; 9(1): 9454.
  12. Mohammadi A, Bijeh N, Moazzami M, khodaei K, Rahimi N. Effect of exercise training on spexin level, appetite, lipid accumulation product, visceral adiposity index, and body composition in adults with type 2 diabetes. *Biol Res Nurs* 2022; 24(2): 152-62.
  13. Leciejewska N, Pruszyńska-Oszmialek E, Mielnik K, Głowacki M, Lehmann TP, Sassek M, et al. Spexin Promotes the Proliferation and Differentiation of C2C12 Cells In Vitro—The Effect of Exercise on SPX and SPX Receptor Expression in Skeletal Muscle In Vivo. *Genes* 2021; 13(1): 81.
  14. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, Devarajan S, Abubaker J, Al-Mulla F, et al. Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10635.
  15. Mahizir D, Briffa JF, Wood JL, Anevska K, Hill-Yardin EL, Jefferies AJ, et al. Exercise improves metabolic function and alters the microbiome in rats with gestational diabetes. *FASEB J* 2020; 34(1): 1728-44.
  16. Wang C, Guelfi KJ, Yang H-X. Exercise and its role in gestational diabetes mellitus. *Chronic Dis Transl Med* 2016; 2(04): 208-14.
  17. Fang P, Ge R, She Y, Zhao J, Yan J, Yu X, et al. Adipose tissue spexin in physical exercise and age-associated diseases. *Ageing Res Rev* 2022; 73: 101509.
  18. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion, Number 804. *Obstet Gynecol* 2020; 135(4): e178-e188.
  19. Huang X, Huang J, Wu J, Li M, Yang Z, Liu L, et al. Different exercises for pregnant women with gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness* 2019; 60(3): 464-71.
  20. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Barnard RJ. Effect of a diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation and monocyte adhesion in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73(3): 249-59.
  21. Chen F, Ge L, Jiang X, Lai Y, Huang P, Hua J, et al. Construction of the experimental rat model of gestational diabetes. *PLoS One* 2022; 17(9): e0273703.
  22. Ayyoubi A, Mood MP, Hafezinori H, Nakhaei H, Fanaei H. Treadmill exercise during pregnancy decreases serum asprosin in rats with gestational diabetes mellitus. *Obesity Medicine* 2023; 42: 100511.
  23. Wang X, Stridh L, Li W, Dean J, Elmgren A, Gan L, et al. Lipopolysaccharide sensitizes neonatal hypoxic-ischemic brain injury in a MyD88-dependent manner. *J Immunol* 2009; 183(11): 7471-7.
  24. Gorgij E, Fanaei H, Yaghmaei P, Shahraki MR, Mirahmadi H. Treadmill exercise during pregnancy decreased vulnerability to neonatal hypoxia-ischemia through reducing inflammation and increasing antiapoptotic gene expressions and antioxidant capacity in rats. *Stroke Res Treat* 2021; 5512745.
  25. Afzalpour ME, Mogharnasi M, Zahraei H, Amirabadizadeh M, Nakhaei H. Comparison of Eight Weeks of Continuous and High Intensity Interval Swimming on Irisin Tissue Levels and Insulin Sensitivity in Male Rats with Metabolic Syndrome [in Persian]. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2023; 65(5): 1925-41.
  26. Yavuzkir S, Ugur K, Deniz R, Ustebay DU, Mirzaoglu M, Yardim M, et al. Maternal and umbilical cord blood subfatin and spexin levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2020; 126: 170277.
  27. Lim CH, Lee MYM, Soga T, Parhar I. Evolution of structural and functional diversity of spexin in mammalian and non-mammalian vertebrate species. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 379.
  28. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides* 2015; 71: 232-9.
  29. Gu L, Ding X, Wang Y, Gu M, Zhang J, Yan S, et al. Spexin alleviates insulin resistance and inhibits hepatic gluconeogenesis via the FoxO1/PGC-1 $\alpha$  pathway in high-fat-diet-induced rats and insulin resistant cells. *Int J Biol Sci* 2019; 15(13): 2815.
  30. Yu M, Ju M, Fang P, Zhang Z. Emerging central and peripheral actions of spexin in feeding behavior, leptin resistance and obesity. *Biochem Pharmacol* 2022; 202: 115121.
  31. Sassek M, Kolodziejcki PA, Szczepankiewicz D, Pruszyńska-Oszmialek E. Spexin in the physiology of pancreatic islets—mutual interactions with insulin. *Endocrine* 2019; 63: 513-9.
  32. Tanday N, Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Beneficial metabolic effects of recurrent periods of beta-cell rest and stimulation using stable neuropeptide Y1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(12): 2353-63.
  33. Lee Y-N, Reyes-Alcaraz A, Yun S, Lee CS, Hwang J-I, Seong JY. Exploring the molecular structures that confer ligand selectivity for galanin type II and III receptors. *PLoS One* 2020; 15(3): e0230872.
  34. Wong MK, Chen Y, He M, Lin C, Bian Z, Wong AO. Mouse spexin:(II) functional role as a satiety factor inhibiting food intake by regulatory actions within the hypothalamus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 681647.
  35. Kolodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmialek E, Micker M, Skrzypski M, Wojciechowicz T, Szwarckopf P, et al. Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2018; 1863(10): 1228-36.
  36. Kolodziejcki PA, Leciejewska N, Chmurzynska A, Sassek M, Szczepankiewicz A, Szczepankiewicz D, et al. 30-Day spexin treatment of mice with diet-induced obesity (DIO) and type 2 diabetes (T2DM) increases

- insulin sensitivity, improves liver functions and metabolic status. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 536: 111420.
37. 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 Sci* 2019; 220: 32-43.
38. Kleinert M, Parker BL, Jensen TE, Raun SH, Pham P, Han X, et al. Quantitative proteomic characterization of cellular pathways associated with altered insulin sensitivity in skeletal muscle following high-fat diet feeding and exercise training. *Sci Rep* 2018; 8(1): 10723.

## Effect of Continuous and Intermittent Aerobic Training on Serum Spexin and Insulin Sensitivity in Wistar Rats with Gestational Diabetes Mellitus: An Experimental Study

Ahmad Arbabi<sup>1</sup>, Mehdi Mogharnasi<sup>2</sup>, Hamed Fanaei<sup>3</sup>, Javad Nakhzari Khodakheir<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. Regular exercise is important for a healthy pregnancy and can lower the risk of developing GDM. On the other hand, the crux of the matter is to find a bio predictor capable of signaling out women at risk of developing GDM as early as the very start of pregnancy. This study aimed to present the potential and significance of Spexin (SPX) in the pathogenesis of GDM.

**Methods:** Sixty female Wistar rats (weighting  $220 \pm 10$ g) were randomly assigned into six groups: control (Ctr) group, control+continuous aerobic training (Ctr+CON) group, control+intermittent aerobic training (Ctr+INT) group, gestational diabetes mellitus (GDM) group, GDM+continuous aerobic training (GDM+CON) group, GDM+intermittent aerobic training (GDM+INT) group. Exercise groups underwent treadmill exercise during pregnancy. Levels of insulin sensitivity and spexin were measured. A one-way ANOVA statistical test was used for statistical analysis.

**Findings:** Serum spexin concentration in the GDM group was significantly higher than Ctr; on the other hand, the spexin level in the GDM+CON and GDM+INT groups was considerably lower than in the GDM group. On the 20th day of gestation, the weight of the GDM group was significantly higher than that of the Ctr and training groups. The birth weight of offspring in the GDM group was significantly higher than that of the Ctr and Exc groups. Insulin sensitivity levels in the GDM+CON and GDM+INT groups were significantly lower than in the GDM group.

**Conclusion:** The results of this study demonstrate that both continuous and intermittent training were effective in improving GDM, but there was no statistically significant difference between the two training models. In addition, Changes in SPX levels seem to be influenced by the presence of GDM in pregnant women, with increased levels in those with GDM. It may be used as a potential factor to predict the development of GDM.

**Keywords:** Diabetes; Gestational; Adipokines; Aerobic exercise

**Citation:** Arbabi A, Mogharnasi M, Fanaei H, Nakhzari Khodakheir J. **Effect of Continuous and Intermittent Aerobic Training on Serum Spexin and Insulin Sensitivity in Wistar Rats with Gestational Diabetes Mellitus: an Experimental Study.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(787): 892-902.

1- PhD Student of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, University of Birjand, Iran

2 -Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, University of Birjand, Iran

3 -Associate Professor, Department of Physiology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Human Sciences, University of Zabol, Zabol, Iran

**Corresponding Author:** Mehdi Mogharnasi, Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, University of Birjand, Iran; Email: mogharnasi@birjand.ac.ir