


YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZ VE İNSÜLİN DİRENCİ

Seda Koçak^{1,a}

¹Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Ankara, Turkey

*Corresponding Author:
E-mail: sdkocak@ankara.edu.tr

(Received 24th January 2021; accepted 06th May 2021)

a:  ORCID 0000-0003-1183-4847

ÖZET

Aralıklı egzersiz, yoğun egzersiz dönemlerini aktif iyileşme dönemlerinin takip ettiği direnç ve/veya endürans egzersize benzer fizyolojik adaptasyonlara yol açan egzersiz protokolleri olarak tanımlanmaktadır. Bu protokoller yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve sprint aralıklı egzersiz olarak adlandırılmaktadır. Yapılan araştırmalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin tüm vücutta, karaciğerde, yağ dokusunda ve iskelet kaslarında insülin direnci parametrelerini iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz, çeşitli sinyal yollarıyla insülin hassasiyetini artırmada rol üstlenmektedir. Bu derlemede yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin ve insülin direncinin genel özellikleri ile yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin insülin direnci üzerine etkisi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *İnsulin direnci, fiziksel aktivite, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz*

HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING AND INSULIN RESISTANCE

ABSTRACT

Interval exercise is defined as exercise protocols that lead to physiological adaptations similar to resistance and/or endurance exercise followed by periods of intense exercise and active recovery periods. These protocols refer to high-intensity interval training and sprint interval training. Studies have shown that high-intensity interval exercise improves insulin resistance parameters in the whole body, liver, adipose tissue, and skeletal muscles. High intensity interval exercise plays a role in increasing insulin sensitivity with various signal pathways. In this review, it is aimed to provide information about the general characteristics of high intensity interval training and insulin resistance and the effect of high intensity interval training on insulin resistance.

Keywords: *Insulin resistance, physical activity, high intensity interval training*

GİRİŞ

İnsülin direnci çeşitli yaşlardaki insanlarda Tip 2 Diyabet (T2D), obezite, hipertansiyon, polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarda görülebilen bir olgudur [1]. Hem Dünya Sağlık Örgütü hem de Amerikan Diyabet Derneği, bozulmuş glikoz toleransı değerlendirilmesine dayalı olarak insülin direncini belirlemektedir. Bozulmuş glikoz toleransı değerlerine göre insülin direncinin

dünya genelinde yaygınlığının 2017'de yetişkin nüfusun 352 milyon kişiye ulaştığı bilinmektedir. 2045 yılına kadar bu rakamın 587 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir [2].

Fiziksel aktivite, ev işleri, spor, fiziksel çalışma ve aktif boş zaman değerlendirmeleri gibi tüm kas hareketlerini içeren bir kavram iken, egzersiz terimi spesifik olarak sağlığı ve/veya zindeliği iyileştirme amacıyla gerçekleştirilen aktiviteleri içerir [3]. Çalışmalar, düşük fiziksel aktivite seviyelerinin riskli popülasyonlarda ve sağlıklı insanlarda insülin direnci ve T2D'nin başlaması ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir [4,5]. Düşük fiziksel aktivite özellikle kas dokularında insülin hassasiyeti azalmasına neden olur. Sadece insülin hassasiyeti azalmaz, düşük fiziksel aktivite ile viseral adiposite de artar. Böylece iskelet kasında ve karaciğerde gelişen adiposite T2D gelişimine neden olur [6]. T2D, adipoz doku ve iskelet kası gibi periferik dokularda hiperglisemi ve insülin direnci ile karakterize bir hastalıktır [7]. Düzenli fiziksel aktivite insülin direnci riskini azaltarak T2D oluşumunu engeller [8].

YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI EGZERSİZİN İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ

Bir egzersiz formu olan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT), maksimum oksijen alımında veya altında yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin dönüşümlü setlerini içerir, setler arası egzersiz yavaşlatılır ya da durdurulur. HIIT artık uluslararası klinik tabanlı egzersiz kılavuzlarında ılımlı egzersize uygun ve faydalı bir yardımcı olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, klinikte HIIT'in reçetelenmesi ve izlenmesi için evrensel bir kriter bulunmamaktadır [9]. Egzersiz yapmanın önündeki genel engel zaman eksikliği ve motivasyondur. HIIT ile kısa süreli setlerle daha çabuk motive olunarak metabolik kazanımlar elde edilebilir. Saanijoki ve arkadaşlarının aralıklı egzersizin psikolojik etkilerini gözlemlediği bir çalışmada, sprint aralıklı egzersiz ile ılımlı egzersiz insülin dirençli obez bireylerde karşılaştırılmış, algılanan efor, hoşnutsuzluk ve uyarılma sprint aralıklı egzersiz sırasında ılımlı egzersiz seanslarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu olumsuz etki sprint aralıklı egzersiz seansları devam ettikçe ortadan kalkmış, yoğun sprint aralıklı egzersizin psikolojik açıdan tolere edilebilirliğini insülin dirençli bireylerde göstermiştir [10].

HIIT daha yüksek yoğunluklu egzersizi başlatmak için ılımlı egzersize bir alternatif olabilir. Yüksek yoğunluklu egzersiz, daha yüksek derecede kas lifi kullanımı gerektirir ve her tür kas lifindeki kas glikojen depolarını daha hızlı tüketir [11]. Bu birleşik etkilerin, düşük veya orta yoğunluklu egzersize kıyasla egzersiz sonrası kas glikoz alımının ve glikojen yeniden sentezinin daha güçlü bir şekilde uyarılmasıyla sonuçlandığı varsayılabilir. Daha yüksek derecede kas lifi kullanımı, daha büyük oranda kas liflerinde metabolik adaptasyonlara (örneğin, artan GLUT4 içeriği ve mitokondriyal biyogenez) yol açabilir, bu da metabolik kontrol ve insülin duyarlılığında sürekli iyileştirmeleri kolaylaştırır [12]. Ayrıca, yapılan araştırmalara göre egzersiz yoğunluğu arttıkça VO₂max, anaerobik eşik değer, kalp atım hacmi ve performans artmaktadır [13,14]. İnsülin direncinde iskelet kasında insülin aracılı glikoz alımı azalmakta, bozulmuş hücre içi sinyal yolları ile bozulmuş glikoz taşınması, glikoz fosforilasyonu ve azalmış glikoz oksidasyonu ve azalmış glikojen sentezi meydana gelmektedir [15]. Azalmış VO₂max, bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkilidir ve insülin direnci olan veya T2D riski olan bir popülasyonda VO₂ max azlığı görülebilir [16]. Dolayısıyla bu insanların güçlü

egzersizleri ya da uzun egzersizleri devam ettirebilme olasılıkları düşüktür. Burada HIIT çare olabilir.

HIIT ve diğer egzersiz tipleri arasında insülin direnci ve metabolik parametreleri karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle insülin direnci parametresi olarak açlık insülin ve glikoz değerleri baz alınarak hesaplanan HOMA-IR tetkikleri yapılmıştır. Neto ve arkadaşlarının yaptığı 6 haftalık ılımlı ve HIIT egzersiz karşılaştırma çalışmasında HOMA-IR her iki egzersiz tipinde de gelişme göstermiştir [17]. Neto ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise obez kişilerde 16 haftalık HIIT ve ılımlı egzersiz karşılaştırılmış, 16. Haftanın sonunda insülin direnci, IL-6, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi HIIT grubunda diğer gruba göre anlamlı azalmıştır [18]. Racil ve arkadaşlarının yaptığı 12 haftalık bir egzersiz çalışmasında obez genç kadınlarda HIIT yapan grupta ılımlı egzersiz yapan gruba göre bel çevresi, trigliserit ve total kolesterol azalmış, diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmamakla birlikte HOMA-IR, LDL, HDL ve adiponectin seviyeleri de düzenlenmiştir [19]. Prediabetiklerle yapılan bir çalışmada ise, 12 haftalık HIIT ve endurans egzersizi karşılaştırılmış endurans egzersizi grubuna kıyasla HIIT grubunda kan şekeri ve insülin direnci indeksi üzerinde daha anlamlı etki göstermiştir. Hba1c HIIT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır [20]. Alvarez ve arkadaşlarının insülin dirençli yetişkinlerde yaptığı bir çalışmada HIIT, direnç ve eşzamanlı egzersiz karşılaştırılmıştır. HIIT ile direnç egzersizi yapan gruplarda açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR benzer şekilde azalırken, HIIT direnç egzersizine göre performansı iyileştirmede daha etkin rol almıştır [21]. HIIT insülin direncini sadece yetişkinlerde değiştirmez, çocuk ve adolesanlarda da benzer etkiler gösterir. Alvarez ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında, 16 sedanter insülin dirençli çocukla yapılan direnç ve HIIT egzersizi karşılaştırmasında direnç ve HIIT egzersizi vücut kompozisyonu, kas gücü ve HOMA-IR üzerine benzer iyileştirici etki göstermiştir [22]. Cockcroft ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise adolesan çağındaki erkeklerde akut HIIT sonrası 24 saate kadar insülin hassasiyeti artmıştır [23]. HIIT'in insülin hassasiyetine etkili olduğu kadar glikoz metabolizmasına etkisi de gözlemlenebilir. Ortega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HIIT'in metformin kullanan tip 2 diyabetlilerde ve prediyabetlilerde glikoz piklerini azalttığı gözlemlenmiştir [24].

HIIT'in insülin direncine etkisi başka hastalıklarla birlikte de gözlemlenmiştir. Iellamo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik kalp yetersizliği olan hastalarda ılımlı egzersiz ve HIIT olarak farklı egzersiz tiplerinin kan basıncına ve insülin direncine etkisi gözlemlenmiş, HIIT ile HOMA-IR anlamlı şekilde değişim gösterirken, diyastolik kan basıncı azalması da yine HIIT tipi egzersizde gerçekleşmiştir [25]. Graham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada omurilik hasarı olan hastalarda 6 haftalık HIIT ve ılımlı egzersiz farklılığı incelendiğinde her iki grupta da insülin hassasiyeti, kas gücü, kan lipidleri ve aerobik seviyeleri başlangıca göre anlamlı farklılık göstermiş ancak parametreler üzerinden gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [26].

HIIT egzersiz formlarının farklı tipleri metabolik açıdan daha fazla fayda sağlayabilir. Phillips ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya 189 sedanter insülin dirençli bireyler 6 haftalık iki farklı HIIT protokolüne katılmışlardır. Daha yüksek egzersiz yoğunluğunda yer alan kişilerde ortalama arter basıncı ve HOMA-IR azalmıştır [27]. Ramos ve arkadaşlarının yaptığı yüksek yoğunluktaki ve düşük yoğunluktaki HIIT ile ılımlı egzersiz karşılaştırmalı çalışmasında ise daha yüksek yoğunluklu HIIT, tip 2 diyabeti olmayan metabolik sendromlu katılımcılarda insülin kalitesini artıran tek güçlü uyarıcı olmuştur, katılımcıların açlık proinsülin konsantrasyonları artmıştır [28].

HIIT tüm vücut insülin direncini geliştirdiği gibi kas insülin direncinide geliştirir. Dela ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 10 kişilik tip 2 diyabet hastası olan grup 2 haftalık HIIT egzersizi yapmış kontrol ve egzersiz gruplarında egzersiz yapan ve yapmayan bacakta insülin duyarlılığı ölçülmüştür. Kas glikojen içeriği egzersiz yapan bacaklarda azalırken, egzersiz sonrası her iki bacakta da glikojen sentaz ve sitrat sentaz aktiviteleri artmıştır [29]. Shepherd ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez sedanter erkeklerde 4 haftalık sprint aralıklı egzersiz ve ılımlı egzersiz uygulanarak iskelet kası insülin hassasiyeti ile kas yağ damlacığı adaptasyonları, intramüsküler yağ deposunu oluşturan perilipin ailesi proteinleri karşılaştırılmıştır. Perilipinler, lipid damlacığının yüzeyinde lokalize olan yüksek oranda fosforile adiposit proteinleridir ve insülin direnciyle ilişkilidirler [30]. Sprint aralık egzersiz ile perilipin 2 ve perilipin 5 ekspresyonları azalmıştır. Yağ seramitleri sprint aralıklı egzersiz sonrası ılımlı egzersize göre azalmıştır [31].

Hayvanlarla yapılan çalışmalara baktığımızda, bir çalışma grubu diyetle indüklenen erkek 10 haftalık C57BL/6 obez fare modelinde iki egzersiz reçetesinin, orta dayanıklılık egzersizi ve HIIT, insüline duyarlı dokular üzerinde farklı metabolik faydalar sağladığını belirlediler. Kontrol, sabit orta dayanıklılık egzersizi ve HIIT grubu olarak ayrılan üç grup fare 10 hafta özel diyetle beslendi. Daha sonraki 10 hafta egzersiz grupları antrenmanları gerçekleştirildi. 30. Hafta sonunda insülin hassasiyetine sahip olan kuadriseps kası, karaciğer ve subkutan yağ dokusu incelendi. Diyetle bozulan yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin proteini her iki egzersizle birlikte düzenlendi. Ayrıca HIIT yüksek yağlı diyetle bağlı olan kas dokusunda adiponektin reseptör 1 azalmasını tersine çevirirken, bunu dayanıklılık egzersizi gerçekleştirmedi. Adiponektin insülin duyarlılaştırıcı bir protein olarak bilinir [32]. Bu çalışmada ayrıca sadece HIIT uncoupling protein 1 mRNA ve proteinini kontrol grubuna göre önemli miktarda artırmıştır [33]. Çalışmalar, kahverengi yağ dokusundaki uncoupling protein mRNA ve protein konsantrasyonlarının insülin tarafından düzenlendiğini ortaya çıkarmıştır [34,35]. Martinez-Huenchullan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise obez fare modelinde ılımlı egzersiz ve HIIT karşılaştırmalı olarak denenmiş her iki egzersiz tipinde de kas adiponektin isoformları düzenlenmiştir [36]. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada T2D fare modelinde 8 haftalık HIIT sonrası, glikoz homeostasisinin iskelet kasının mitokondriyal dinamiklerinin değişmesi ve glikoz alımının artmasıyla değiştiğini öne sürmüşlerdir [37]. Dolayısıyla birçok çalışma ışığında HIIT'in insülin duyarlılaştırıcı etkilerinin iskelet kasında, karaciğerde ve yağ dokusunda gözlemlendiğini söyleyebiliriz.

HIIT'in diyet ile birlikte uygulandığı deneysel çalışmalarda da insülin direncine vurgu yapılmıştır. Motta ve arkadaşlarının fruktoz diyeti yaptırdığı farelerde HIIT gruplarında, fruktozla beslenen sedanter gruplara göre HOMA-IR ve oral glikoz tolerans testleri anlamlı şekilde azalma göstermiştir [38]. Bir başka diyet çalışmasında, diyetle indüklenen obezite fare modelinde 15 haftalık beslenme ve egzersiz sonrası insülin hassasiyetini insülin tolerans testler ve glikoz tolerans testleri ile ölçtüklerinde, HIIT grubunda yer alan farelerin bu değerleri ılımlı egzersiz yapan fareler ile kontrol grubunda yer alan farelere göre anlamlı şekilde gelişme göstermiştir. [39]. Denou ve arkadaşlarının yaptığı diyetle indüklenen obezite fare modelinde HIIT yapan grupta sedanter obez gruba göre insülin toleransı anlamlı şekilde artmış, açlık kan glikozu ve adipoz doku kütlesi değişmemiştir [40].

SONUÇ

COVID-19 pandemisi dolayısı ile uygulanan sosyal izolasyon sonrası dünya genelinde fiziksel aktivite azalmış, metabolik hastalıkların oluşma ve ilerleme riski artmıştır. Sedanter yaşama bağlı olarak gelişen obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır. Dolayısıyla bu süreçte prediyabetlerin glisemik kontrol mekanizmalarının kötüleşmesi ve gelecekte T2D olma süreçleri hızlanmış olabilir. Modern yaşam stili ve COVID-19 sosyal izolasyonu çerçevesinde insulin direnci gibi metabolik hastalıkların kötüleşmemesi için egzersiz ve diyet gibi farmakolojik olmayan yöntemlerin önemi gittikçe artmaktadır. Düzenli aralıklarla yapılan HIIT, zaman ve maliyet olarak adapte edilebilen, hastalarda ve sağlıklı insanlarda olumlu sağlık etkileri yaratan egzersizlerdir. Yapılan çalışmalarda HIIT egzersizleri ılımlı egzersiz ve kontrol gruplarına göre tüm vücut insülin direnci parametrelerini iyileştirmede etkin olmuştur [41,42]. HIIT egzersizlerinin insülin duyarlılığı ve glisemik kontrol üzerindeki etkilerine ilişkin daha fazla klinik ve deneysel araştırma çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

REFERENCES

- [1] Gorjão, R., Takahashi, H.K., Pan, J.A., Hirabara, M.S. (2012): Molecular Mechanisms Involved in Inflammation and Insulin Resistance in Chronic Diseases and Possible Interventions. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 841983.
- [2] Hostalek, U. (2019): Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*.5:5.
- [3] Bird, S.R., Hawley, J.A. (2017): Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exercise Medicine*. 2(1): e000143.
- [4] Fretts, A.M., Howard, B.V., McKnight, B., Duncan, G.E., Beresford, S.A., Calhoun, D. (2012): Modest levels of physical activity are associated with a lower incidence of diabetes in a population with a high rate of obesity: the strong heart family study. *Diabetes Care*.35(8):1743-5
- [5] Manson, J.E., Nathan, D.M., Krolewski, A.S., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Hennekens, C.H. (1992): A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *Jama*.268(1):63-7.
- [6] Lebovitz, H.E., Banerji, M.A. (2005): Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*.28(9):2322-5.
- [7] Sell, H., Eckel, J., Dietze-Schroeder, D. (2006): Pathways leading to muscle insulin resistance--the muscle--fat connection. *Arch Physiol Biochem*.112(2):105-13.
- [8] Bassuk, S.S., Manson, J.E. (2005): Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* (1985).99(3):1193-204.
- [9] Taylor, J.L., Holland, D.J., Spathis, J.G., Beetham, K.S., Wisløff, U., Keating, S.E.(2019): Guidelines for the delivery and monitoring of high intensity interval training in clinical populations. *Prog Cardiovasc Dis*.62(2):140-6.
- [10] Saanijoki, T., Nummenmaa, L., Koivumäki, M., Löyttyniemi, E., Kalliokoski, K.K., Hannukainen, J.C. (2018): Affective Adaptation to Repeated SIT and MICT Protocols in Insulin-Resistant Subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 50(1):18-27.
- [11] Vøllestad, N.K., Blom, P.C. (1985): Effect of varying exercise intensity on glycogen depletion in human muscle fibres. *Acta Physiol Scand*.125(3):395-405.
- [12] Roberts, C.K., Little, J.P., Thyfault, J.P. (2013) Modification of insulin sensitivity and glycemic control by activity and exercise. *Medicine and science in sports and exercise*.45(10):1868-77.

- [13] Astorino, T.A., Allen, R.P., Roberson, D.W., Jurancich, M. (2012): Effect of high-intensity interval training on cardiovascular function, VO₂max, and muscular force. *J Strength Cond Res.* 26(1):138-45.
- [14] Stöggl, T.L., Björklund, G. (2017): High Intensity Interval Training Leads to Greater Improvements in Acute Heart Rate Recovery and Anaerobic Power as High Volume Low Intensity Training. *Frontiers in Physiology.* 8(562).
- [15] Abdul-Ghani, M.A., DeFronzo, R.A. (2010): Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 476279.
- [16] Leite, S.A., Monk, A.M., Upham, P.A., Bergenstal, R.M. (2009): Low cardiorespiratory fitness in people at risk for type 2 diabetes: early marker for insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr.* 1(1):8.
- [17] Gerosa-Neto, J., Monteiro, P.A., Inoue, D.S., Antunes, B.M., Batatinha, H., Dorneles, G.P. (2020): High- and moderate-intensity training modify LPS-induced ex-vivo interleukin-10 production in obese men in response to an acute exercise bout. *Cytokine.* 136:155249.
- [18] Gerosa-Neto, J., Antunes, B.M., Campos, E.Z., Rodrigues, J., Ferrari, G.D., Rosa, Neto J.C. (2016): Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. *J Exerc Rehabil.* 12(6):575-80.
- [19] Racil, G., Ben, Ounis O., Hammouda, O., Kallel, A., Zouhal, H., Chamari, K. (2013): Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. *Eur J Appl Physiol.* 113(10):2531-40.
- [20] Safarimosavi, S., Mohebbi, H., Rohani, H. (2018): High-Intensity Interval vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects on Hormonal Changes and Physiological Adaptations in Prediabetes Patients. *J Strength Cond Res.* doi: 10.1519/JSC.0000000000002709
- [21] Álvarez, C., Ramírez-Vélez, R., Ramírez-Campillo, R., Ito, S., Celis-Morales, C., García-Hermoso, A. (2018): Interindividual responses to different exercise stimuli among insulin-resistant women. *Scand J Med Sci Sports.* 28(9):2052-65.
- [22] Álvarez, C., Ramírez-Campillo, R., Ramírez-Vélez, R., Martínez, C., Castro-Sepúlveda, M., Alonso-Martínez, A., (2018): Metabolic effects of resistance or high-intensity interval training among glycemic control-nonresponsive children with insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 42(1):79-87.
- [23] Cockcroft, E.J., Williams, C.A., Weaver, H., O'Connor, A., Jackman, S.R., Armstrong, N. (2017): Acute Exercise and Insulin Sensitivity in Boys: A Time-Course Study. *Int J Sports Med.* 38(13):967-74.
- [24] Ortega, J.F., Morales-Palomo, F., Ramirez-Jimenez, M., Moreno-Cabañas, A., Mora-Rodríguez, R. (2020): Exercise improves metformin 72-h glucose control by reducing the frequency of hyperglycemic peaks. *Acta Diabetol.* 57(6):715-23.
- [25] Iellamo, F., Caminiti, G., Sposato, B., Vitale, C., Massaro, M., Rosano, G. (2014): Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med.* 9(5):547-52.
- [26] Graham, K., Yarar-Fisher, C., Li, J., McCully, K.M., Rimmer, J.H., Powell, D. (2019): Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Training on Cardiometabolic Health Markers in Individuals with Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 25(3):248-59.
- [27] Phillips, B.E., Kelly, B.M., Lilja, M., Ponce-González, J.G., Brogan, R.J., Morris, D.L. (2017): A Practical and Time-Efficient High-Intensity Interval Training Program Modifies Cardio-Metabolic Risk Factors in Adults with Risk Factors for Type II Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 8:229.
- [28] Ramos, J.S., Dalleck, L.C., Borrani, F., Mallard, A.R., Clark, B., Keating, S.E. (2016): The effect of different volumes of high-intensity interval training on proinsulin in participants with the metabolic syndrome: a randomised trial. *Diabetologia.* 59(11):2308-20.

- [29] Dela, F., Ingersen, A., Andersen, N.B., Nielsen, M.B., Petersen, H.H.H., Hansen C.N., (2019): Effects of one-legged high-intensity interval training on insulin-mediated skeletal muscle glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)*.226(2): e13245.
- [30] Kern, P.A., Di Gregorio, G., Lu, T., Rassouli, N., Ranganathan, G. (2004): Perilipin expression in human adipose tissue is elevated with obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(3):1352-8.
- [31] Shepherd, S.O., Cocks, M., Meikle, P.J., Mellett, N.A., Ranasinghe, A.M., Barker, T.A., (2017) Lipid droplet remodelling and reduced muscle ceramides following sprint interval and moderate-intensity continuous exercise training in obese males. *Int J Obes (Lond)*.41(12):1745-54.
- [32] Ziemke, F., Mantzoros, C.S. (2010): Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*.91(1):258s-61s.
- [33] Martinez-Huenchullan, S.F., Ban, L.A., Olaya-Agudo, L.F., Maharjan, B.R., Williams, P.F., Tam, C.S., (2019): Constant-Moderate and High-Intensity Interval Training Have Differential Benefits on Insulin Sensitive Tissues in High-Fat Fed Mice. *Front Physiol*. 10:459.
- [34] Geloan, A., Trayhurn, P. (1990): Regulation of the level of uncoupling protein in brown adipose tissue by insulin. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 258(2): R418-R24.
- [35] Burcelin, R., Kande, J., Ricquier, D., Girard, J. (1993): Changes in uncoupling protein and GLUT4 glucose transporter expressions in interscapular brown adipose tissue of diabetic rats: relative roles of hyperglycaemia and hypoinsulinaemia. *Biochem J*.291 (Pt 1):109-13.
- [36] Martinez-Huenchullan, S.F., Maharjan, B.R., Williams, P.F., Tam, C.S., McLennan, S.V., Twigg, S.M. (2018): Differential metabolic effects of constant moderate versus high intensity interval training in high-fat fed mice: possible role of muscle adiponectin. *Physiol Rep*.6(4).
- [37] Zheng, L., Rao, Z., Guo, Y., Chen, P., Xiao, W. (2020): High-Intensity Interval Training Restores Glycolipid Metabolism and Mitochondrial Function in Skeletal Muscle of Mice with Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*.11:561.
- [38] Motta, V.F., Bargut, T.L., Aguila, M.B., Mandarim-de-Lacerda, C.A. (2017): Treating fructose-induced metabolic changes in mice with high-intensity interval training: insights in the liver, white adipose tissue, and skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)*.123(4):699-709.
- [39] Wang, N., Liu, Y., Ma, Y., Wen, D. (2017): High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life Sci*.191:122-31.
- [40] Denou, E., Marcinko, K., Surette, M.G., Steinberg, G.R., Schertzer, J.D. (2016): High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.310(11): E982-93.
- [41] Jelleman, C., Yates, T., O'Donovan, G., Gray, L.J., King, J.A., Khunti, K., (2015): The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*.16(11):942-61.
- [42] Adams, O.P. (2013): The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. *Diabetes Metab Syndr Obes*.6:113-22.