

Received: 2022/7/5
Accepted: 2023/1/24

How to cite:

Ghalavand A, Rahmani Ghobadi M, Motamedi P, Delaramnasab M. Reduction of fetuin B in adaptation to pyramidal aerobic exercises and its role in modulating insulin resistance and serum aminotransferases in patients with type 2 diabetes. *EBNESINA* 2023;25(1):13-20. DOI: 10.22034/25.1.13

Original Article

Reduction of fetuin B in adaptation to pyramidal aerobic exercises and its role in modulating insulin resistance and serum aminotransferases in patients with type 2 diabetes

Akbar Ghalavand^{1✉}, Marya Rahmani Ghobadi²,
Pezhman Motamedi³, Mojtaba Delaramnasab⁴

Abstract

Background and aims: Fetuin B is one of the hepatokines associated with insulin resistance and liver function. The aim of this study was to investigate the effect of pyramidal aerobic exercises on insulin resistance and serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and fetuin B in patients with type 2 diabetes.

Methods: In this semi-experimental research, 60 patients with type 2 diabetes were selected by random sampling and randomly divided into two groups of exercise and control. The training protocol consisted of eight weeks of training, three sessions per week, and each session included 40-55 minutes of pyramidal aerobic training. The exercise was performed with 35-50%, 50-65%, and 65-80% of the resting heart rate (RHR), respectively. Fasting blood samples were collected 48 hours before and after the intervention. Dependent t-tests and covariance analysis were used for statistical analysis.

Results: After the pyramid aerobic exercise period, a significant decrease was observed in the levels of insulin resistance, fetuin B, ALT, and AST compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Pyramidal aerobic exercises by reducing fetuin B have positive effects on reducing insulin resistance and improving liver disorders in patients with type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 Diabetes, Aerobic Exercise, Fetuin-B, Insulin Resistance, Aminotransferase

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 25, No. 1, Serial 82 Spring 2023)

1. PhD, Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

2. Assistant professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Damavand Branch, Islamic Azad University, Damavand, Iran

3. Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

4. Assistant professor, Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

✉ Corresponding Author:

Akbar Ghalavand

Address: Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

Tel: +98 (54) 32295115-125

E-mail: akbar.ghalavand@zbmu.ac.ir



Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: <http://www.ebnesina.ajums.ac.ir>

کاهش فتوئین B در سازگاری به تمرینات هوازی هرمی و نقش آن در تعدیل مقاومت به انسولین و آمینوترانسفرازهای سرمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

اکبر قلاوند^۱، ماریا رحمانی قبادی^۲، پژمان معتمدی^۳، مجتبی دلارام نسب^۴

چکیده

زمینه و اهداف: فتوئین B از هیپاتوکین‌های مرتبط با مقاومت به انسولین و عملکرد کبدی است. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرینات هوازی هرمی بر مقاومت به انسولین و سطوح سرمی آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز و فتوئین B در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

روش بررسی: در پژوهش نیمه تجربی حاضر ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ به روش نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شدند و به صورت تصادفی به ۲ گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. پروتکل تمرین شامل ۸ هفته تمرین، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه تمرین شامل ۴۰-۵۵ دقیقه تمرین هوازی هرمی بود. تمرین با ۵۰-۳۵٪، ۶۵-۵۰٪ و ۸۰-۶۵٪ ضربان قلب ذخیره به ترتیب در تناوب اول تا سوم اجرا شد. ۴۸ ساعت قبل و پس از مداخله خونگیری به صورت ناشتا انجام شد. از آزمون‌های آماری تی وابسته و تحلیل کواریانس به منظور تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها: پس از دوره تمرین هوازی هرمی کاهش معنی‌داری در سطوح مقاومت به انسولین، فتوئین B، آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی هرمی با کاهش فتوئین B اثرات مثبتی بر کاهش مقاومت به انسولین و بهبود اختلالات کبدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارد.

کلمات کلیدی: دیابت نوع ۲، تمرین هوازی، فتوئین B، مقاومت به انسولین، آمینوترانسفراز

(سال بیست و پنجم، شماره اول، بهار ۱۴۰۲، مسلسل ۸۲)

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۴

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۴/۱۴

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دماوند، دانشگاه آزاد اسلامی، دماوند، ایران
۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۴. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

[✉]نویسنده مسئول: اکبر قلاوند

آدرس: مرکز تحقیقات گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران
تلفن: ۱۲۵-۳۲۲۹۵۱۱۵ (۵۴) +۹۸
ایمیل: akbar.ghalavand@zbmu.ac.ir

مقدمه

بیماری دیابت یک بیماری متابولیک شایع در سطح جهان است و در ارتباط با چاقی و مقاومت به انسولین است [۱]. در طول چهار دهه گذشته، تعداد بزرگسالان مبتلا به دیابت در سراسر جهان چهار برابر شده است و از ۱۰۸ میلیون در سال ۱۹۸۰ به ۴۶۳ میلیون در سال ۲۰۱۹ رسیده است [۲]. تخمین زده می‌شود ۹۰ تا ۹۵٪ از این موارد دیابت نوع ۲ هستند [۲، ۳]. توضیح ساده برای پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲، این بیماری را به تعامل بین اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و مقاومت به انسولین مرتبط کرده است، اما این نقص خاص پیچیده است و تا کنون به صورت کامل شناخته نشده است [۴]. کبد نقشی اساسی در متابولیسم سیستمیک گلوکز و لیپیدها دارد. تجمع چربی اضافی در کبد یا استئاتوز کبدی، از نظر بالینی یک ناهنجاری مرتبط با بیماری دیابت نوع ۲ است [۵]. بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) به شدت با بیماری‌های متابولیکی از جمله چاقی، دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپیدمی مرتبط است. دیابت نوع ۲ ارتباط نزدیکی با NAFLD دارد، به طوری که گزارش شده است که بیش از سه چهارم بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، NAFLD دارند [۶]. چندین ویژگی آناتومیک، ساختاری و عملکردی کبد این تصور را تأیید می‌کند که این غده یک اندام مهم برای ارتباط بین بافتی است. کبد بزرگ است (حدود ۱/۵ کیلوگرم) و ۲۵٪ از برون ده قلبی را دریافت می‌کند و حجم قابل توجهی از خون را فراهم می‌کند و در نتیجه عواملی را برای توزیع مجدد به بافت‌های دیگر ترشح می‌کند. در این زمینه، کبد دارای معماری منحصربفردی در تنظیم جریان خون است که به موجب آن سلول‌های کبدی و سلول‌های غیرپارانشیمی محصولات را به داخل سینوسوئیدهای کبد ترشح می‌کنند و از طریق سیاهرگ‌های مرکزی به ورید اجوف تحتانی و در نهایت به قلب برای توزیع مجدد در بافت‌های محیطی جریان می‌یابند.

همچنین شبکه عروقی گسترده، و به ویژه سینوس‌های «منافذ باز» که بین صفحات هپاتوسیت‌ها قرار دارند، از این احتمال حمایت می‌کنند که هپاتوکین‌ها در تنظیم پاراکرین و اتوکرین عملکرد سلول‌های کبدی نقش دارند [۶]. همچنین مشخص شده است که کبد با ترشح برخی هپاتوکین‌ها نقش‌های متعددی در عملکرد فیزیولوژیک بدن به عهده دارد [۶، ۷].

فتوئین، همچنین به عنوان گلیکوپروتئین $\alpha 2$ -هرمانس-اشمید^۲ شناخته می‌شود، یک هپاتوکین است و یک مهارکننده درون‌زای گیرنده تیروزین کیناز انسولین است و مطالعات اخیر از نقش احتمالی این هپاتوکین در بیماری‌های متابولیکی حمایت می‌کنند [۶، ۷]. فتوئین‌های A و B از خانواده فتوئین هستند [۸، ۹]. فتوئین B در ساختارش دارای ۶۱٪ اسید آمینه است [۱۰]. این هپاتوکین با فعال کردن لیگاند‌های TLR^۳ و القای سیگنالینگ التهابی باعث مقاومت به انسولین می‌شود [۸]. افزایش سطح فتوئین B سرمی در افراد مبتلا به استئاتوز کبدی و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دیده شده است. فتوئین B موجب اختلال در عملکرد انسولین در سلول‌های کبدی می‌شود [۹]. همچنین مشخص شده است که فتوئین B سرمی علاوه بر مقاومت به انسولین با HbA1c و تری‌گلیسرید ارتباط مثبت دارد و با سطوح سرمی HDL ارتباط منفی دارد [۱۱]؛ بنابراین بررسی تغییرات این هپاتوکین در کنار بیومارکرهای کبدی اطلاعات کامل‌تری برای توجیه مکانیسم عملکرد کبد در اختیار محققین قرار می‌دهد.

به طور کلی، دیابت در میان پنج بیماری مزمن مرتبط با ضعف عملکرد جسمانی قرار دارد [۱۲]. گزارش شده است که بهبود آمادگی عضلانی و قلبی-تنفسی با کاهش میزان مرگ و میر مرتبط است [۱۳] و ارتباط منفی بین آمادگی قلبی-تنفسی و HbA1c وجود دارد [۱۴]. بر همین اساس ارتقای آمادگی جسمانی و تمرینات ورزشی به عنوان یکی از مداخلات غیردارویی در کنترل قند خون و کاهش عوارض ناشی از دیابت

2. $\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein

3. Toll-like receptors

1. Non-alcoholic fatty liver disease

انتخاب شدند و به صورت تصادفی به ۲ گروه ۳۰ نفره تمرین و کنترل تقسیم شدند. حجم نمونه در تحقیق حاضر بر اساس فرمول زیر در هر گروه ۳۰ نفر در نظر گرفته شد.

$$n = \frac{S_1^2 + S_2^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2} \int (\alpha, \beta)$$

شرایط ورود به پژوهش حاضر شامل ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲، دامنه سنی ۵۰-۳۰ سال، قند خون ناشتای زیر ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر، عدم تزریق انسولین، عدم مصرف سیگار، عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی حاد، بیماری‌های تنفسی و مشکلات عضلانی و اسکلتی، سطح زندگی کم‌تحرک (نداشتن فعالیت منظم ورزشی طی ۶ ماه گذشته) و حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) پایین‌تر از ۴۰ میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه بود و شرایط خروج از پژوهش شامل غیبت متوالی بیش از ۲ جلسه تمرین یا ۳ جلسه غیبت غیرمتوالی، انجام ورزش منظم در گروه شاهد، تغییر در برنامه دارویی بیمار و ناتوانی آزمودنی برای ادامه پژوهش به دلیل هر گونه آسیب یا بیماری بود.

خون‌گیری به صورت ناشتا و در دو مرحله پیش‌آزمون (۴۸ ساعت قبل از شروع مداخله) و پس‌آزمون (۴۸ ساعت پس از دوره مداخله) انجام شد. مشخصات آنترپومتریک و فشار خون در حالت استراحت نیز به صورت ناشتا اندازه‌گیری شدند. قد آزمودنی‌ها به صورت ایستاده بدون کفش اندازه‌گیری شد. وزن آزمودنی‌ها نیز با حداقل لباس ممکن و با ترازوی سکا اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدن نیز با تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. همچنین برای سنجش VO_{2max} بیماران از آزمون راکپورت استفاده شد [۲۰].

فتوئین B پلاسما به روش الایزا و با کیت نمونه انسانی سنجیده شد. مقاومت به انسولین نیز با ارزیابی مدل هموستاز مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و با استفاده از سطوح سرمی گلوکز و انسولین ناشتا محاسبه شد [۲۱].

مداخله تمرین در پژوهش حاضر شامل هشت هفته، ۳

جلسه در هفته و هر جلسه تمرین شامل ۶۰-۴۵ دقیقه تمرین

معرفی شده است [۳]. تمرینات هوازی یکی از کم‌هزینه‌ترین و ساده‌ترین تمرینات ورزشی است که علاوه بر افزایش آمادگی قلبی-تنفسی موجب کنترل قند خون و کاهش عوارض مرتبط با دیابت نوع ۲ می‌شود [۱، ۱۵]. در تمرینات هوازی می‌توان شدت تمرینات را به صورت فزاینده افزایش داد و زمان اجرای فعالیت یا مسافت دویدن را متناسب با افزایش شدت تمرین به صورت همرمی تنظیم کرد، تا توانایی اجرای فرد افزایش یابد [۱۶].

تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که فتوئین B با کاهش AMPK فسفریله شده با اکسیداسیون لیپید در هپاتوسیت‌ها مرتبط است [۱۷]. از طرفی گزارش شده است که تمرینات ورزشی با افزایش AMPK موجب افزایش برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی و کبد می‌شود [۱۸، ۱۹]. با توجه به نقش فتوئین B به عنوان یک هپاتوکین جدید که با پاتوژن دیابت نوع ۲ و NAFLD ارتباط دارد [۹، ۱۰]، بررسی این هپاتوکین در کنار مقاومت به انسولین و سطوح آمینوترانسفرازهای سرمی به عنوان بیومارکرهای مرتبط با عملکرد کبدی در اختلالات متابولیک مانند دیابت نوع ۲ ضرورت دارد.

با توجه به مطالب گفته شده و نقش فتوئین B در مقاومت به انسولین و اختلالات کبدی [۹، ۱۰]، هدف پژوهش حاضر پاسخ به این سؤال است که آیا یک دوره تمرینات هوازی همرمی می‌تواند بر سطوح سرمی فتوئین B، مقاومت به انسولین و آمینوترانسفرازهای سرمی (AST^1 و ALT^2) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مؤثر باشد.

روش بررسی

در پژوهش نیمه تجربی حاضر از بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین علی^(ع) شهرستان زابل، تعداد ۶۰ نفر به روش نمونه‌گیری تصادفی

1. Aspartate transaminase
2. Alanine transaminase

جدول ۲- مشخصات آزمودنی‌ها

متغیرها	تمرین	کنترل	مقدار p
سن (سال)	۳۸/۷۰±۶/۹۴	۴۰/۴۵±۷/۵۲	۰/۴۴۹
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۱۲±۷/۹۴	۷۴/۲۷±۷/۷۰	۰/۷۳۴
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۹/۱۰±۱/۷۷	۲۸/۰۹±۱/۶۷	۰/۰۹۴
طول دوره دیابت (سال)	۲/۲۳±۱/۹۲	۲/۸۱±۲/۰۴	۰/۵۳۷
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	۳۱/۶۶±۱/۴۱	۳۱/۳۰±۱/۴۷	۰/۴۳۹

تجزیه و تحلیل آماری

در این پژوهش برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد و برای بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. برای بررسی تغییرات درون گروهی از آزمون تی وابسته و برای بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون تحلیل کواریانس استفاده شد. برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد و سطح معنی داری $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول ۲، مشخصات جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها شامل سن، وزن، شاخص توده بدن، سابقه بیماری دیابت و حداکثر اکسیژن مصرفی است.

در بررسی اثر تمرین بر متغیرهای مورد بررسی نتایج آزمون تی وابسته (جدول ۳) نشان داد که پس از مداخله تمرین کاهش معنی داری در مقاومت به انسولین، فتوئین B، AST و ALT نسبت به مرحله پیش‌آزمون مشاهده شد ($p < 0.001$). همچنین نتایج آزمون تحلیل کواریانس (جدول ۳) نیز نشان داد که تغییرات مقاومت به انسولین، AST، ALT و فتوئین B در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل معنی دار بود ($p < 0.001$).

جدول ۳- مقایسه متغیرهای مقاومت به انسولین، فتوئین B، AST و ALT

در گروه‌های تمرین و کنترل

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	مقدار p	درون گروهی بین گروهی مقدار p
HOMA-IR	تمرین	۳/۳۱±۱/۶۸	۲/۸۱±۱/۷۵	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
	کنترل	۳/۵۳±۱/۸۴	۳/۶۰±۱/۸۱	۰/۲۱۸	۰/۰۰۱
فتوئین B	تمرین	۱۴۹/۰۰±۱۹/۴۹	۱۲۳/۴۲±۲۰/۲۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
(میکروگرم بر دسی لیتر)	کنترل	۱۳۸/۵۵±۱۵/۹۲	۱۴۱/۶۴±۱۶/۲۶	۰/۶۱۶	۰/۰۰۱
آسپارات آمینوترانسفراز	تمرین	۲۷/۲۹±۷/۴۱	۲۳/۶۸±۸/۱۲	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
(واحد بر لیتر)	کنترل	۲۵/۹۵±۶/۷۳	۲۶/۸۷±۷/۰۸	۰/۷۲۸	۰/۰۰۱
آلانین آمینوترانسفراز	تمرین	۳۴/۵۴±۸/۴۶	۲۸/۶۱±۸/۲۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
(واحد بر لیتر)	کنترل	۳۱/۳۶±۷/۱۴	۳۲/۶۹±۷/۸۱	۰/۸۴۶	۰/۰۰۱

جدول ۱- برنامه تمرینی گروه هوازی

تواتر	گرم کردن	تناوب اول	تناوب دوم	تناوب سوم	سرد کردن
هفته	زمان ^a	شدت ^b	زمان ^a	شدت ^b	زمان ^a
اول	۱۰-۱۵	۷:۳۰	۳:۵۰	۲:۳۰	۵-۱۰
دوم	۱۰-۱۵	۱۰	۶:۴۰	۳:۲۰	۵-۱۰
سوم	۱۰-۱۵	۱۰	۶:۴۰	۳:۲۰	۵-۱۰
چهارم	۱۰-۱۵	۱۲:۳۰	۸:۲۰	۴:۱۰	۵-۱۰
پنجم	۱۰-۱۵	۱۲:۳۰	۸:۲۰	۴:۱۰	۵-۱۰
ششم	۱۰-۱۵	۱۵	۱۰	۵	۵-۱۰
هفتم	۱۰-۱۵	۱۵	۱۰	۵	۵-۱۰
هشتم	۱۰-۱۵	۱۷:۳۰	۱۱:۴۰	۵:۵۰	۵-۱۰

a: دقیقه؛ b: HRR

هوازی هر می بود که حجم و شدت تمرینات بر اساس توصیه‌های تمرین برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد [۲۲] و با نظارت فیزیولوژیست ورزشی و حضور پرستار انجام شد (جدول ۱). حجم هر تناوب تمرین نیز بر اساس شدت تمرین و توانایی آزمودنی‌ها از شدت سبک در تناوب اول شروع شد و در هر تناوب افزایش یافت. شدت تمرین با توجه به ضربان قلب ذخیره هر فرد و با استفاده از فرمول کارونن محاسبه گردید [۱۶].

$$\text{ضربان قلب بیشینه} = \text{سن} - ۲۲۰$$

$$\text{ضربان قلب هدف} = \text{ضربان قلب استراحت} + \left[(\text{ضربان قلب استراحت} - \text{ضربان قلب بیشینه}) \times \text{درصد شدت تمرین} \right]$$

به منظور رعایت اصل اضافه بار در پژوهش حاضر، زمان تمرین اصلی از ۱۵ دقیقه شروع شد و در هفته هشتم به ۳۵ دقیقه رسید. برای تقسیم‌بندی زمان در هر اینتروال، زمان کل تمرین به دو قسمت تقسیم شد: (۱) نیمه ابتدایی تمرینات با شدت سبک (۵۰-۳۵٪ ضربان قلب ذخیره) انجام شد. (۲) نیمه دوم باقیمانده نیز به سه قسمت تقسیم شد که دو سوم آن با شدت ۶۵-۵۰٪ ضربان قلب ذخیره انجام شد و در یک سوم پایانی زمان تمرین نیز تمرینات با شدت ۸۰-۶۵٪ ضربان قلب ذخیره انجام شد. مدت زمان استراحت بین هر اینتروال نیز ۳ دقیقه در نظر گرفته شد [۱۶].

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل تحقیق حاضر بر اساس اصول اخلاقی پژوهش انجام شد. شرکت در پژوهش کاملاً داوطلبانه بود و از افراد شرکت‌کننده رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید.

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته مداخله تمرینات هوازی هرمی موجب کاهش معنی دار $17/7\%$ در سطح فتوئین B سرمی شد که در ارتباط با کاهش مقاومت به انسولین (کاهش $15/11\%$) و همچنین کاهش سطوح سرمی آنزیم‌های AST (کاهش $13/23\%$) و ALT (کاهش $17/16\%$) بود. فاضل نجف آبادی و همکاران نیز پس از دوره تمرین تناوبی شدید علاوه بر کنترل گلیسمیک در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲، کاهش معنی داری در سطوح سرمی ALT و AST گزارش کردند [۲۳]. عبدی اردکانی و همکاران نیز پس از هشت هفته تمرین تناوبی کاهش معنی داری در سطح در سطوح سرمی آنزیم‌های ALT و AST نسبت به گروه کنترل گزارش کردند [۲۴]؛ که با یافته‌های پژوهش ما همسو بود. پاری و هادسون در تحقیقی مروری مطالعاتی را که اثرات تغییر در سبک زندگی (رژیم غذایی و ورزش یا فعالیت بدنی) بر NAFLD در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که دچار عوارض NAFLD بودند، بررسی کردند و گزارش کردند که افزودن تمرینات ورزشی برای این افراد مفید است و موجب کاهش چربی کبدی و بهبود عملکرد کبدی در این بیماران می‌شود [۲۵]. مالین^۱ و همکاران نیز گزارش کردند که که یک دوره تمرین ورزشی با شدت بالا موجب افزایش برداشت گلوکز خون و کاهش مقاومت به انسولین در کبد و بافت چربی مستقل از جنسیت می‌شود [۲۶]. در پژوهش ما نیز در هر دو جنس بهبود معنی دار در مقاومت به انسولین و بیومارکرهای کبدی دیده شد. گزارش شده است که یکی از عوارض اصلی در دیابت نوع ۲، استئاتوز کبدی است که در ارتباط با مقاومت به انسولین است [۲۷]. کیهانیان و همکاران نیز گزارش کردند که هشت هفته تمرینات هوازی و مقاومتی موجب کاهش معنی دار سطوح فتوئین A و B در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ شد [۲۸] که با کاهش فتوئین B در سازگاری به تمرینات هوازی هرمی در

1. Malin

پژوهش حاضر همخوانی داشت. فتوئین B یکی از هپاتوکین‌های جدید که به عنوان یکی از بیومارکرهای مرتبط با کبد چرب است که سطح سرمی این هپاتوکین در افراد مبتلا به استئاتوز کبدی و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد [۷، ۹]. می‌توان گفت که یکی از مکانیسم‌های مؤثر در کاهش مقاومت به انسولین و همچنین کاهش بیومارکرهای کبدی در پژوهش حاضر، کاهش فتوئین B در سازگاری به تمرینات ورزشی باشد. گزارش شده است که فتوئین B عملکرد انسولین را در میوتوب‌ها و سلول‌های کبدی مختل کرده و باعث عدم تحمل گلوکز در موش‌ها می‌شود [۹]. بنابراین می‌توان کاهش مقاومت به انسولین در پژوهش حاضر را به کاهش فتوئین B نسبت داد. ژو و همکاران در تحقیقشان نشان دادند که سطح سرمی فتوئین B در گروه سالم کمتر از گروه NAFLD بود [۷] و غلظت فتوئین B با ALT سرمی ارتباط داشت [۷]. نتایج تحقیق ژو و همکاران نشان داد که تجویز فتوئین B موجب کاهش AMPK فسفریله شده شد که با اکسیداسیون لیپید در هپاتوسیت‌ها مرتبط است. همچنین آنها گزارش کردند کاهش فتوئین B باعث کاهش تجمع چربی در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی می‌شود و در ارتباط با افزایش AMPK فسفریله شده و همراه با تنظیم مثبت اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش لیپوژنز است [۱۷]. یکی از مکانیسم‌های اثر تمرینات هوازی در کاهش استئاتوز کبدی و التهاب کبدی از طریق افزایش فسفوریلاسیون AMPK است [۱۸]. احتمالاً کاهش فتوئین B در پژوهش حاضر نیز در ارتباط با مسیر ملکولی AMPK باشد، که در پژوهش حاضر به خاطر اینکه امکان نمونه‌برداری بافت کبدی و سنجش AMPK نبود، انجام نشد و از محدودیت‌های تحقیق حاضر بود. نتایج پژوهش میکس و همکاران نشان داد که فتوئین B هپاتوکینی است که توسط میزان استئاتوز کبدی در انسان تنظیم می‌شود، در دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد و با تعدیل متابولیسم گلوکز مستقل از انسولین باعث عدم تحمل گلوکز می‌شود [۹]. نشان داده شده است که انقباض عضلات اسکلتی نیز موجب انتقال GLUT4

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از طرح پژوهشی ثبت شده در دانشگاه علوم پزشکی زابل است. این مطالعه با کد اخلاق IR.ZBMU.REC.1398.177 به ثبت رسیده است. نویسندگان از تمامی کسانی که در انجام این پژوهش همکاری کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در نوشتن مقاله همکاری کرده‌اند.

منابع مالی

این پژوهش بخشی از طرح تحقیقاتی ثبت شده در دانشگاه علوم پزشکی زابل است.

References

1. Tahan P, Ghalavand A, Heydarzadi S, Maleki E, Delaramnasab M. Effects of aerobic interval training on iron stores and glycemic control in men with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2020;27(8):105-114. [Persian]
2. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 2022;65(1):3-13. doi:10.1007/s00125-021-05585-2
3. Hosseinpour Delavar S, Boyerahmadi A, Soleymani A, Ghalavand A. Effect of eight weeks of aerobic interval training and Urtica dioica supplement on some inflammatory indicators and glycemic control in men with type 2 diabetes. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2020;19(2):123-135. [Persian] doi: 10.22118/jsmj.2020.200813.1814
4. Olaogun I, Farag M, Hamid P. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in non-obese individuals: an overview of the current understanding. *Cureus*. 2020;12(4):e7614. doi:10.7759/cureus.7614
5. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):603-608. doi:10.2337/diabetes.54.3.603

می‌شود. چندین مکانیسم بالادستی از جمله سیگنال‌دهی Rac1/actin و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم-کالمودولین (CAMK)^۱ از طریق انقباض عضلانی فعال می‌شوند [۲۹]. این دو شبکه سیگنال‌دهی پروتئین‌های کلیدی پایین دستی مانند AMPK و PI3K را به اشتراک می‌گذارند [۳۰]. اثرات مزمن ناشی از ورزش موجب افزایش ذخایر درون سلولی پروتئین GLUT4 می‌شود. علاوه بر این سازگاری مفید، تمرین ورزشی همچنین تغییرات در مسیرهای مولکولی را که باعث انتقال GLUT4 می‌شود، تعیین می‌کند. اثر تغییرات تمرین ورزشی را می‌توان در سطح کل پروتئین GLUT4، یعنی بیان GLUT4 در سطح سلول غنی شده از کسر میکروزومی مشاهده کرد [۳۱]. با توجه به اینکه افزایش GLUT4 و همچنین بهبود سیگنالینگ GLUT4 نسبت به انسولین (افزایش حساسیت به انسولین) موجب برداشت بهتر گلوکز توسط بافت‌ها می‌شود؛ نتیجه آن به صورت کنترل گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دیده می‌شود که نقش فعالیت ورزشی را به عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در کنار درمان دارویی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ برجسته کرده است [۱۵، ۳۱].

در مجموع نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات هوازی هرمی روش مناسبی در کنترل قند خون و کاهش عوارض کبدی در دیابت نوع ۲ است و احتمالاً این بهبود به خاطر کاهش سطح فتوئین B است که در ارتباط با مقاومت به انسولین در بافت‌های حساس به انسولین است. از طرفی دیگر با توجه به ارتباط استئاتوز کبدی به عنوان تظاهرات بالینی سندرم متابولیک در کبد می‌توان گفت که یکی از مکانیسم‌های اثر بخشی تمرینات هوازی بر بهبود عملکرد کبدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، کاهش فتوئین B است.

1. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase

6. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The liver as an endocrine organ—linking NAFLD and insulin resistance. *Endocrine reviews*. 2019;40(5):1367-1393. doi:10.1210/er.2019-00034
7. Zhu J, Wan X, Wang Y, Zhu K, Li C, Yu C, et al. Serum fetuin B level increased in subjects of nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Endocrine*. 2017;56:208-211. doi:10.1007/s12020-016-1112-5
8. Reif S, Moschko S, Gar C, Ferrari U, Hesse N, Sommer NN, et al. No independent association of circulating fetuin-A with insulin sensitivity in young women. *Hormone and metabolic research*. 2020;52(11):809-814. doi:10.1055/a-1216-4405
9. Meex RC, Hoy AJ, Morris A, Brown RD, Lo JC, Burke M, et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism. *Cell metabolism*. 2015;22(6):1078-1089. doi:10.1016/j.cmet.2015.09.023
10. Mokou M, Yang S, Zhan B, Geng S, Li K, Yang M, et al. Elevated circulating Fetuin-B levels are associated with insulin resistance and reduced by GLP-1RA in newly diagnosed PCOS women. *Mediators of inflammation*. 2020;2020:1-12. doi:10.1155/2020/248343
11. Xie X, Wang Z, Chen S, Wang X, Liu Y, Li Z. Serum Fetuin B levels and factors influencing its concentrations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Current research in diabetes & obesity journal*. 2020;12(4):95-102. doi:10.19080/CRDOJ.2020.11.555843
12. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet public health*. 2018;3(7):e323-e332. doi:10.1016/S2468-2667(18)30091-4
13. Pan B, Ge L, Xun Y-q, Chen Y-j, Gao C-y, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2018;15(1):1-14. doi:10.1186/s12966-018-0703-3
14. Ghalavand A, Behzadinejad H, Movahedrad S, Maleki F, Rhmani Ghobadi M, Fathi K, et al. Relationship between quality of life and cardiorespiratory endurance in patients with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 29(9):0-0. [Persian]
15. Ghalavand A, Delaramnasab M, Ghanaati S. Comparison of the effect of telenursing and aerobic training on cardiometabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2021;28(4):34-45. [Persian]
16. Jokar M, Ghalavand A. Improving endothelial function following regular pyramid aerobic training in patients with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2021;28(6):60-69. [Persian]
17. Zhou W, Yang J, Zhu J, Wang Y, Wu Y, Xu L, et al. Fetuin B aggravates liver X receptor-mediated hepatic steatosis through AMPK in HepG2 cells and mice. *American journal of translational research*. 2019;11(3):1498-1509.
18. Diniz TA, de Lima Junior EA, Teixeira AA, Biondo LA, da Rocha LAF, Valadão IC, et al. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR- α signaling in obese mice. *Life sciences*. 2021;266:1-9. doi:10.1016/j.lfs.2020.118868
19. O'Neill HM. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(1):1-21. doi:10.4093/dmj.2013.37.1.1
20. Ghalavand A, Delaramnasab M, Afshounpour M, Zare A. Effects of continuous aerobic exercise and circuit resistance training on fasting blood glucose control and plasma lipid profile in male patients with type II diabetes mellitus. *Journal of diabetes nursing*. 2016;4(1):8-19. [Persian]
21. Çelik M, Ahbab S, Hoca E, Ataoglu HE. The assessment of insulin resistance and triglyceride/glucose index in nonalcoholic fatty liver disease. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 2021;32(4):381-387. doi:10.14744/scie.2021.86719
22. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*. 2022;54(2):353-368. doi:10.1249/mss.0000000000002800
23. Fazel Najafabadi Z, Azamian Jazi A, Banitalebi E. Effect of eight weeks high intensity interval training (HIIT) and combined training on serum liver enzymes and insulin resistance index in women with type 2 diabetes. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2020;11(4):28-34. [Persian] doi:10.29252/nkjms-110405
24. Abdi Ardekani M, Banaeifar A, Arshadi S, Abed Natanzi H. Effect of high-intensity interval training and thyme honey on liver enzymes of type ii diabetic rats. *Journal of diabetes nursing*. 2020;8(3):1160-1174. [Persian]
25. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in type 2 diabetes: the effect of lifestyle interventions, a narrative review. *Advances in therapy*. 2020;37:1381-1406. doi:10.1007/s12325-020-01281-6
26. Malin SK, Rynders CA, Weltman JY, Barrett EJ, Weltman A. Exercise intensity modulates glucose-stimulated insulin secretion when adjusted for adipose, liver and skeletal muscle insulin resistance. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154063. doi:10.1371/journal.pone.0154063
27. Mohammadi F, Ghalavand A, Delaramnasab M. Effect of circuit resistance training and L-carnitine supplementation on body composition and liver function in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*. 2019;8(4):e90213. doi:10.5812/jjcdc.90213
28. Keihanian A, Arazi H, Kargarfard M. Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *Physiology international*. 2019;106(1):70-80. doi:10.1556/2060.106.2019.01
29. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes*. 2004;53(2):330-335.
30. Hulett NA, Scalzo RL, Reusch JE. Glucose uptake by skeletal muscle within the contexts of type 2 diabetes and exercise: an integrated approach. *Nutrients*. 2022;14(3):1-15. doi:10.3390/nu14030647
31. Lehnen A, Angelis K, Markoski M, Schaan BA. Changes in the GLUT4 expression by acute exercise, exercise training and detraining in experimental models. *Journal of diabetes and metabolism*. 2012;10(2):1-8. doi:10.4172/2155-6156.S10-002