

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات استقامتی با شدت متوسط بر برخی شاخص‌های کبد چرب و متابولیک در زنان دیابتی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

افسانه آستین‌چپ^۱، امیرعباس منظمی^{۱*}، زهره رحیمی^۲، مهرعلی رحیمی^۳

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
۲. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

پذیرش: ۳ دی ۱۳۹۹

دریافت: ۵ آذر ۱۳۹۹

چکیده

زمینه و هدف: نقش پروتئین‌های بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در شرایط دیابت نوع ۲ و کبد چرب غیرالکلی به‌خوبی تبیین شده است اما تحقیقات محدودی درخصوص اثر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر بیان این پروتئین‌ها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی وجود دارد. پژوهش حاضر با هدف تعیین آثار ۸ هفته تمرین استقامتی بر بیان این دو پروتئین در زنان دیابتی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی اجرا شد.

روش‌ها: ۳۰ زن دیابتی (سن 53 ± 7 سال، قد 158 ± 4 سانتی متر، وزن 75 ± 9 کیلوگرم) دارای کبد چرب غیرالکلی درجه دو و سه در این مطالعه شرکت کردند. آزمودنی‌ها به صورت تصادفی به دو گروه ۱۵ نفره کنترل و تمرین تقسیم شدند. تمرینات گروه تمرین به صورت دویدن در هر بار به مدت ۴۵-۳۰ دقیقه و شدت ۷۰-۶۰٪ ضربان قلب ذخیره و سه جلسه در هر هفته و طی هشت هفته اجرا شد. گروه کنترل هیچ برنامه تمرینی انجام ندادند. جهت اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون پیاده‌روی راکپورت و از تکنیک الایزا جهت اندازه‌گیری سطح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ استفاده شد. از آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر جهت تعیین معنی‌داری تفاوت‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق نشان داد که در گروه کنترل، در مقایسه درون گروهی به غیر از پروتئین بتاکلوتو در بقیه متغیرها تفاوت معناداری مشاهده نشد اما در گروه تمرین این تفاوت‌ها در متغیرهای وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن، انسولین، گلوکز، بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ معنادار بودند ($p < 0.05$). همچنین در مقایسه بین گروهی پروتئین‌های بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در گروه‌های کنترل و تمرین با هم تفاوت معنادار ($p < 0.05$) داشتند.

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی از نوع دویدن با شدت متوسط در بهبود عدم تعادل ایجاد شده در سطح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای کبد چرب موثر است.

واژه‌های کلیدی: بتاکلوتو، تمرین استقامتی، دیابت نوع دو، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، مقاومت به انسولین

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) به تجمع بیش‌ازحد چربی در سلول‌های کبد (بیش از ۵٪ از کبد) اطلاق می‌شود [۱] که با متابولیسم غیرطبیعی چربی در کبد و به دلایلی غیر از مصرف الکل اتفاق می‌افتد [۱]. وجود استئاتوز در ۴۰٪، در اروپا از ۲ تا ۴۴٪ و در آسیا ۱۵ تا ۴۵٪ مردم به کبد بدون وجود آسیب کبدی NAFLD تعریف می‌شود [۱]. زمانی که سیروز در این بیماران گسترش می‌یابد، خطر ابتلا به کارسینومای هپاتوسلولار و مرگ چندین برابر بیشتر می‌شود [۳]. مطالعات اخیر تخمین زده‌اند که در آمریکا ۳۰ تا ۴۰٪، در اروپا از ۲ تا ۴۴٪ و در آسیا ۱۵ تا ۴۵٪ مردم به

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) به تجمع بیش‌ازحد چربی در سلول‌های کبد (بیش از ۵٪ از کبد) اطلاق می‌شود [۱] که با متابولیسم غیرطبیعی چربی در کبد و به دلایلی غیر از مصرف الکل اتفاق می‌افتد [۱]. وجود استئاتوز در ۴۰٪، در اروپا از ۲ تا ۴۴٪ و در آسیا ۱۵ تا ۴۵٪ مردم به

¹ Nonalcoholic fatty liver disease

NAFLD مبتلا هستند [۱]. آمار چندان دقیقی از تعداد مبتلایان به NAFLD در جمعیت ایران وجود ندارد ولی شیوع احتمالی آن ۳ الی ۲۴٪ گزارش شده است [۴].

اپیدمی چاقی و نیاز فوری به داروهای مؤثر برای درمان بیماری های متابولیکی مرتبط با چاقی موجب شده است تا تحقیق در مورد دو هورمون متابولیک کلیدی در متابولیسم لیپید و کربوهیدرات یعنی فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) ^۲ و ۱۹ افزایش یابد [۵]. یک رویکرد ثابت در همه فاکتورهای رشد فیبروبلاست این است که برای انجام عمل خود به پروتئین های خانواده کلتو نیاز دارند. درحالی که گیرنده های FGF به صورت وسیعی بیان می شوند، بیان بتاکلتو (BKL) ^۳ تنها محدود به کبد، پانکراس، بافت چربی و مغز بوده و به میزان زیادی تعیین کننده ی فعالیت متابولیکی بافت هدف است [۶].

تاکنون درمان دارویی خاصی برای NAFLD تدوین نشده است. اخیراً تغییر شیوه ی زندگی و فعالیت بدنی به عنوان اصلی ترین پیشنهاد درمانی برای افراد مبتلا به NAFLD مطرح شده است. مداخله در شیوه زندگی با هدف کاهش وزن به شکل کاهش دریافت کالری و افزایش سطح فعالیت بدنی، به عنوان پایه ی اصلی درمان بیماران NAFLD مطرح است. در این راستا در افراد چاق هدف این است که ۱۰-۷٪ از وزن خود را کاهش دهند [۶]. لازم به ذکر است که در چند مطالعه بهبود شاخص های وابسته به NAFLD بدون کاهش وزن اتفاق افتاده است، بنابراین می توان گفت که فعالیت بدنی با تغییر مکانیسم های درگیر، می تواند به بهبود NAFLD منجر شود [۷، ۸]. همچنین، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی خطر مقاومت به انسولین، سطوح آمینوترانسفرازها، چربی خون و اختلال گلوکز ناشتا را کاهش می دهند [۹].

از طرفی ورزش های مقاومتی و هوازی می توانند در کاهش چربی کبد از طریق افزایش مصرف انرژی، بهبود اکسیداسیون در عضلات اسکلتی، کاهش چربی کل و چربی شکمی، کاهش چربی زیر جلدی و اسید چرب آزاد موجود در جریان خون کبد مفید باشند [۹]. باتوجه به ویژگی های تمرینات هوازی معمولاً اینگونه تمرینات برای کنترل NAFLD پیشنهاد می شوند. انجمن دیابت اروپا برای مطالعه چاقی، فعالیت هوازی با شدت متوسط، ۱۵۰ تا ۲۰۰ دقیقه، ۳ الی ۵ بار در هفته را برای

مبتلایان به NAFLD پیشنهاد می کند [۱۰].

مطالعه جی ^۴ و همکاران در سال ۲۰۱۸ در مورد تاثیر ورزش هوازی بر میزان بیان کلتو در موش ها نشان داد که تمرینات هوازی متناوب و مداوم (به مدت ۴۸ هفته، ۵ روز در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه بر روی تردمیل) در هر دو گروه تمرینی، موجب افزایش فاحش بیان کلتو در هر دو سطح ژن و پروتئین می گردد [۱۱]. ماتسوبارا ^۵ و همکاران در سال ۲۰۱۳ مشاهده کردند که انجام تمرینات هوازی (۱۲ هفته با شدت متوسط) در زنان موجب افزایش سطح کلتو و افزایش خاصیت ارتجاعی سرخرگ ها شده بود. باتوجه به یافته های ما تاکنون هیچ پژوهشی در زمینه تاثیر تمرینات هوازی بر سطح BKL در بیماران NAFLD انجام نشده است و پژوهش ها در زمینه ی انسانی بسیار محدود است [۱۲].

علاوه بر این تحقیقاتی در زمینه تاثیر فعالیت بدنی بر سطوح سرمی FGF21 در بیماران دیابتی صورت گرفته است. به عنوان مثال، در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۷ توسط کروز ^۶ و همکاران انجام شد، هیچ تاثیر مثبتی از تجویز توام انسولین همراه با ۱۰ هفته تمرین استقامتی (رکاب زدن با شدت ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، ۴ تا ۵ جلسه ۲۰ تا ۳۵ دقیقه ای در هفته) بر سطوح FGF21 سرم افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، افراد چاق و دارای اضافه وزن مشاهده نشد [۱۳]. اما در تحقیق دیگری، کاهش FGF21 و بهبود پاسخ های لیپولیتیکی و آدرنژیکی به ورزش گزارش شده بود [۱۴].

تاکنون مطالعات مختلفی در زمینه اثر فعالیت های بدنی با پروتکل های متفاوت بر بیماران مبتلا به NAFLD انجام شده است و در بیشتر آن ها استئاتوز کبدی، محتوای چربی کبدی، آنزیم های کبدی، شاخص های آنتروپومتریکی ^۷ (درصد چربی بدن، چربی شکمی و چربی زیر پوستی) و متابولیکی (حساسیت به انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله و تری گلیسرید) مورد بررسی قرار گرفته اند [۱۵]. این تحقیقات بیشتر بر روی نمونه های حیوانی متمرکز بوده اند و در بیشتر آن ها اثر داروها و مکمل ها بررسی شده است اما تحقیقی در زمینه اثر تمرینات هوازی با شدت متوسط (۶۰ تا ۷۰٪ ضربان قلب ذخیره) در افراد مبتلا به NAFLD انجام نشده است و از طرفی نتایج در زمینه اثر

⁴ Ji

⁵ Matsubara

⁶ Kruse

⁷ Body mass index (BMI)

² Fibroblast growth factor (FGF)

³ β -klotho

اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق

وزن و شاخص توده بدنی افراد دیابتی با دستگاه ترکیب بدن Inbody (مدل ۵۷۰ ساخت کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. درصد چربی بدن^۹ به روش سه نقطه‌ای (سه سر بازو، ران و فوق خاصره) و با استفاده از کالیپر فلزی هارپندن (با دقت ۰/۰۵ میلی‌متر) اندازه‌گیری و توسط فرمول جکسون و پولاک محاسبه گردید [۱۶]. برای محاسبه‌ی WHR^{۱۰} دور کمر در نقطه میانی بین تاج ایلیاک و حاشیه دنده تحتانی و دور لگن در نقطه حداکثر برآمدگی گلوتهال از نمای جانبی تا نزدیکترین سانتی‌متر اندازه‌گیری شدند. آزمودنی‌ها پیش و پس از مداخله تمرینی، برای تحلیل فاکتورهای خونی و سونوگرافی به آزمایشگاه و مرکز رادیولوژی معرفی شدند. مقادیر گلوکز و انسولین ناشتا بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد. سطح سرمی قندخون ناشتا با استفاده از کیت تشخیصی بیونیک ساخت ایران و با دستگاه آنالایزر mindray BS-480 و انسولین با استفاده از کیت الیزا monobind ساخت آمریکا تحلیل شد. همچنین شاخص مقاومت به انسولین^{۱۱} از طریق فرمول زیر محاسبه شد [۱۷].

$$\text{شاخص مقاومت به انسولین} = \frac{\left(\frac{\text{میلی گرم}}{\text{دسی لیتر}}\right) \times \text{گلوکز} \times \left(\frac{\text{میکرو واحد}}{\text{میلی لیتر}}\right) \text{انسولین}}{40.5}$$

جهت اندازه‌گیری سطوح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و در دو مرحله‌ی قبل و بعد از ۸ هفته (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین) خونگیری انجام شد. نمونه‌های خون پس از سانتریفیوژ و جداکردن سرم تا زمان انجام تست‌های الیزا در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای جلوگیری از تاثیر ریتم شبانه‌روزی، عمل خون‌گیری در زمان ۸ الی ۹ صبح انجام شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد ۴۸ ساعت قبل از خون‌گیری از انجام فعالیت بدنی سنگین خودداری نمایند. برای اندازه‌گیری سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ از کیت الیزای EASTBIOPHARM (Cat.No:CK-E90122) ساخت آلمان (و برای اندازه‌گیری سطح سرمی بتاکلوتو از کیت الیزای EASTBIOPHARM (Cat.No:CK-E91518) ساخت آلمان) استفاده شد.

تمرینات استقامتی بر سطوح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در بیماران دیابتی و مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نیز محدود است. از این رو ما در این پژوهش اثر هشت هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط را بر شاخص‌های کبد چرب و متابولیک در زنان دیابتی مبتلا به NAFLD بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌ها

این مطالعه از نوع نیمه‌تجربی بود و با دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) انجام شد. افراد مورد نظر از طریق فراخوان و از میان زنان مبتلا به دیابت نوع دو در محدوده سنی ۴۵ تا ۶۵ سال، و از مرکز دیابت شهرستان کرمانشاه انتخاب شدند. از بین ۵۰ نفر داوطلب تعداد ۳۰ آزمودنی به طور تصادفی انتخاب شدند. معیارهای ورود به پژوهش دارا بودن حداقل ۶ سال سابقه بیماری دیابت، شاخص توده بدنی بین ۲۵ تا ۳۶ (کیلوگرم بر مترمربع)، شاخص گلیسمیک بین ۱۲۰ تا ۱۵۰ (میلی گرم بر دسی لیتر)، هموگلوبین گلیکوزیله^۸ بین ۶/۵ تا ۹ و داشتن کبد چرب درجه ۲ و ۳ (تشخیص از طریق سونوگرافی) بود. آزمودنی‌ها سابقه تمرینات منظم نداشتند و فقط متفورمین مصرف می‌کردند؛ یعنی غیرانسولینی بودند [۱۴]. معیارهای خروج از پژوهش شامل ابتلا به بیماری ژنتیکی شناخته شده، بیماری غدد درون‌ریز و عوارض پیشرفته دیابت، هیپاتیت C و B و خودایمنی، هموکروماتوزیس یا بیماری‌های مرتبط با کبد، بیماری قلبی-ریوی و مصرف مواد مخدر و الکل بود. این پژوهش، دارای مصوبه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه رازی با کد (IR.RAZI.REC.1398.014) می‌باشد. افراد از همه جنبه‌های تحقیق آگاه بودند و رضایت‌نامه آگاهانه شرکت در پژوهش از همه بیماران اخذ شد. آزمودنی‌هایی که این شرایط را نداشتند و یا در حین اجرای مراحل تحقیق در تمرین یا اندازه‌گیری متغیرها شرکت نمی‌کردند و یا آسیب می‌دیدند از روند تحقیق حذف می‌شدند.

⁹ Body fat percentage (PBF)

¹⁰ Waist to hip ratio

¹¹ Homeostatic model assessment for insulin resistance

⁸ Hemoglobin A1C (HbA1c)

نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ انجام و سطح معنی داری آزمون ها $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

آنالیز داده‌های تحقیق از طریق آزمون t مستقل در پیش‌آزمون نشان داد که تفاوت معناداری بین مقادیر وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن، درصد چربی بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی در هر دو گروه وجود ندارد ($p > 0/05$).

آزمون آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه درون گروهی (تفاوت پیش‌آزمون و پس‌آزمون) در متغیرهای وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن، درصد چربی بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی تفاوت معناداری در گروه کنترل وجود ندارد ($p > 0/05$) اما در گروه تمرین این تفاوت‌ها معنادار بودند ($p < 0/05$ ، جدول ۲). همچنین آنالیز واریانس دو طرفه با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه تعامل (گروه \times زمان) و در متغیرهای وزن ($F_{1,28} = 12/05$)، ترکیب بدن ($F_{1,28} = 5/62$)، نسبت دور کمر به دور لگن ($F_{1,28} = 27/57$)، درصد چربی بدن ($F_{1,28} = 25/72$) و حداکثر اکسیژن مصرفی ($F_{1,28} = 27/01$) تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود ندارد ($p < 0/05$ ، جدول ۲). مقایسه تغییرات دلنا (تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون) با استفاده از آزمون t مستقل نتایج نشان داد که متغیرهای وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن، درصد چربی بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی در بین گروه‌های کنترل و تمرین تفاوت معنادار وجود دارد ($p < 0/05$ ، جدول ۲). از طرفی مقایسه پیش‌آزمون در متغیرهای گلوکز و انسولین و با استفاده از آزمون t مستقل نتایج نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌های تحقیق وجود ندارد ($p > 0/05$ ، جدول ۳). همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌های تکراری در مقایسه درون گروهی (تفاوت پیش‌آزمون و پس‌آزمون) در متغیرهای گلوکز و انسولین نشان داد که تفاوت معناداری در گروه کنترل وجود ندارد ($p > 0/05$) اما این تفاوت در گروه تمرین معنادار بود ($p < 0/05$ ، جدول ۳). نتایج آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه تعامل (گروه \times زمان) و در متغیرهای گلوکز ($F_{1,28} = 4/54$) و انسولین ($F_{1,28} = 11/77$) تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود

به منظور برآورد حداکثر اکسیژن مصرفی، تست پیاده روی/دویدن راکپورت (یک مایل که معادل ۱۶۰۹ متر است) هم در پیش‌آزمون و هم پس از اجرای پروتکل تمرین هشت هفته‌ای اجرا شد [۱۸].

پروتکل تمرینی

برنامه تمرینی شامل ۲۴ جلسه (۳ جلسه در هفته، به مدت هشت هفته) تمرین هوازی (دویدن) بود. شرکت‌کنندگان طبق برنامه طراحی شده بر اساس درصد شدت ضربان قلب ذخیره مورد نظر (۶۰ تا ۷۰٪ ضربان قلب ذخیره) که از طریق فرمول کارونن محاسبه شده بود (معادله ۱)، در سالن ورزشی می‌دویدند. ضربان قلب افراد در طول برنامه‌ی تمرینی توسط ضربان سنج بیورر (ساخت آلمان، مدل PM80) کنترل می‌شد. مدت زمان تمرین در هفته اول ۳۰ دقیقه بود که پس از گذشت هر هفته به مدت زمان تمرین اضافه می‌شد تا این که در هفته هشتم مدت زمان تمرین به ۴۵ دقیقه برسد. همچنین از آزمودنی‌های گروه کنترل خواسته شد که در طول برنامه هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشته باشند و فقط کارهای عادی و روزانه خود را انجام دهند. این پروتکل محقق ساخته بوده و با توجه به مقالات قبلی که در آن اصل ریکاوری در طول هفته‌های تمرین را مورد توجه قرار نداده اند طراحی شده است (جدول ۱).

= ضربان قلب ذخیره (فرمول کارونن)

ضربان قلب استراحت - ضربان قلب حداکثر

= ضربان قلب هدف (معادله ۱)

ضربان قلب استراحت + (۶۰-۷۰ درصد) ضربان قلب ذخیره

روش آماری

برای توصیف داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی استفاده شد. طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرنوف^{۱۲} برآورد شد و برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لوین^{۱۳} استفاده گردید. از آزمون t مستقل جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها در پیش‌آزمون و پس‌آزمون استفاده شد. جهت مقایسه میانگین داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های تکراری استفاده شد. محاسبه‌ها با استفاده از

¹² Kolmogorov-Smirnov test

¹³ Leven test

جدول ۱- پروتکل تمرین هوازی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
شدت (درصد ضربان قلب ذخیره)	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۶۰	۶۵	۷۰	۷۰
مدت (دقیقه)	۳۰	۳۵	۴۰	۳۵	۴۵	۴۵	۴۰	۴۵

ندارد ($p < 0/05$). مقایسه تغییرات دلتا (تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون) با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که در متغیرهای گلوکز و انسولین تفاوت معناداری بین گروه‌های کنترل و تمرین وجود دارد ($p < 0/05$; جدول ۳).

مقایسه پیش‌آزمون در متغیرهای بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که بین گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود ندارد ($p > 0/05$). آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌های تکراری در مقایسه درون‌گروهی (تفاوت پیش‌آزمون و پس‌آزمون) در متغیرهای بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ نشان داد که تفاوت معناداری در هر دو گروه کنترل و تمرین وجود دارد ($p < 0/05$; نمودار ۱). آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه تعامل (گروه × زمان) در متغیرهای بتاکلوتو ($F_{1,28} = 35/23$) و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ ($F_{1,28} = 19/81$) تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود دارد ($p < 0/05$; نمودار ۱). همچنین مقایسه تغییرات دلتا (تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون) با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد

که در متغیرهای بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ تفاوت معناداری بین گروه‌های کنترل و تمرین وجود دارد ($p < 0/05$; نمودار ۱).

بحث

این پژوهش نشان داد که انجام هشت هفته تمرین استقامتی در زنان دیابتی مبتلا به NAFLD موجب بهبود شاخص‌های گلیسمیک، مقاومت به انسولین، آمادگی هوازی و شاخص‌های ترکیب بدنی (وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن و درصد چربی بدن)، کاهش سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ سرم و افزایش سطح سرمی بتا کلوتو می‌شود. با تحلیل نتایج بدست آمده از سونوگرافی پس از هشت هفته تمرین استقامتی تغییر معناداری در محتوای چربی کبدی مشاهده نشد.

یافته‌های مطالعه ما در خصوص بهبود شاخص‌های گلیسمیک، مقاومت به انسولین، آمادگی هوازی و شاخص‌های ترکیب بدنی (وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن و

جدول ۲- تغییرات شاخص‌های ترکیب بدنی و آمادگی گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	گروه‌های تحقیق		کنترل		تمرین
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۷ ± ۶/۹	۷۶/۵ ± ۸/۸	۷۵/۳ ± ۹/۷	۷۳/۱ ± ۸/۸ ^{###*}	پس‌آزمون
چربی کل بدن (درصد)	۳۰/۹ ± ۳/۸	۳۱ ± ۳/۷	۳۰/۶ ± ۳/۵	۲۹ ± ۳/۴ ^{#*}	پس‌آزمون
ترکیب بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۳۰/۲ ± ۳/۱	۳۰ ± ۳/۳	۳۰/۱ ± ۹/۲	۲۹/۳ ± ۲/۹ ^{#*}	پس‌آزمون
نسبت دور کمر به دور لگن (متر)	۰/۹۳ ± ۰/۰۵	۰/۹۴ ± ۰/۰۶	۰/۹۲ ± ۰/۰۶	۰/۸۸ ± ۰/۰۴ ^{###*}	پس‌آزمون
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)	۲۰/۵ ± ۵/۸	۱۹/۸ ± ۶	۱۸/۶ ± ۲	۲۱/۲ ± ۴ ^{###*}	پس‌آزمون

*: تفاوت معنادار با پیش‌آزمون با $p < 0/01$; #: تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس‌آزمون با اختلاف پیش و پس‌آزمون گروه کنترل با $p < 0/05$; ##: تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس‌آزمون با اختلاف پیش و پس‌آزمون گروه کنترل با $p < 0/01$.

جدول ۳- تغییرات متغیرهای متابولیکی آزمودنی ها در گروه های مورد مطالعه

مراحل اندازه گیری (میانگین و انحراف استاندارد)				
متغیرها	گروه های تحقیق		کنترل	
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
انسولین (میکرو واحد بر میلی لیتر)	۱۲/۲ ± ۵	۱۰/۵ ± ۲	۱۳/۱ ± ۴*	۶/۷ ± ۱/۵**
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۳۵ ± ۲۹	۱۵۵ ± ۳۱	۱۳۷ ± ۳۷	۱۳۳ ± ۲۴
شاخص مقاومت به انسولین	۴ ± ۱/۸	۳/۵ ± ۰/۲	۴/۲ ± ۲/۲	۲/۲ ± ۰/۶

*: تفاوت معنادار با پیش آزمون با $p < 0/01$ ، # تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس آزمون با اختلاف پیش و پس آزمون کنترل با $p < 0/01$

بدون تغییر وزن کاهش می یابد [۲۱]. کروزر^{۱۵} و همکاران دریافتند که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاق (دارای اضافه وزن) ۱۰ هفته برنامه تمرین استقامتی، هیچ تاثیر مثبتی بر بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ ندارد [۱۳]. در تناقض با نتایج مطالعه ما، کویواس راموس^{۱۶} و همکاران مشاهده کردند که انجام ۱۴ روز تمرین ورزشی متوالی در زنان جوان سالم، با افزایش معنی دار سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ همراه است [۱۳]. دلیل اختلاف نتایج به دست آمده را می توان ناشی از جامعه مورد بررسی و پروتکل های تمرینی کوتاه مدت دانست.

باتوجه به مطالعات گذشته مشخص شده است که سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در افراد و حیوانات آزمایشگاهی چاق بسیار بالا است و عملکرد متابولیک این هورمون دچار اختلال می باشد. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به عنوان یک نشانگر بالقوه پلاسمایی برای تشخیص NAFLD شناخته شده است. مشخص شده است که فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ سرمی در بیماران مبتلا به NAFLD در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته، و با مقدار چربی کبدی و میزان استئاتوز کبدی همبستگی دارد. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ دارای عملکردهای متابولیکی متعددی از جمله تنظیم هومئوستاز انرژی، متابولیسم گلوکز-لیپید و حساسیت به انسولین است [۲۲].

نتایج تحقیق ما نشان داد که با انجام هشت هفته تمرین استقامتی سطح بتاکلوتو سرم در زنان دیابتی مبتلا به

درصد چربی بدن) پس از هشت هفته تمرینات استقامتی با بیشتر تحقیقات انجام شده در این زمینه همسو است [۲۰، ۱۹]. برخی پژوهش ها نتایج متفاوت از مطالعه ما و عدم تغییر فاکتورهای فوق گزارش کرده اند که می تواند به دلیل پروتکل های متفاوت تمرینی (کوتاه مدت و استفاده از تمرینات با شدت پایین) باشد [۸]. در مطالعه ما تغییر معنی داری در مقادیر چربی کبدی پس از پروتکل تمرینی مشاهده نشد. علت این امر ممکن است نوع روش بررسی محتوای چربی کبدی یعنی سونوگرافی باشد که حساسیت نسبتاً پایینی به تغییرات محتوای چربی کبدی دارد. شاید دوره های تمرینی طولانی تری با این شدت تمرینی برای تغییر چربی کبدی نیاز است. نتایج تحقیق ما نشان داد که در گروه کنترل سطوح انسولین افزایش و سطوح سرمی بتاکلوتو کاهش معناداری یافته است. افزایش سطح انسولین و کاهش بتاکلوتو در گروه کنترل، می تواند حاکی از عوارض بیماری در این گروه از بیماران باشد. از طرفی، یکی از عوامل اثرگذار بر میزان انسولین خون، رژیم غذایی می باشد؛ بطوری که کربوهیدرات ها و چربی ها موجب کاهش حساسیت به انسولین می شوند. از آنجاکه در تحقیق حاضر تغذیه افراد تحت کنترل نبوده است؛ پس احتمال می رود که افزایش انسولین در گروه کنترل ناشی از نوع تغذیه افراد بوده باشد.

در پژوهش حاضر سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ سرم در زنان دیابتی مبتلا به NAFLD پس از هشت هفته تمرین استقامتی به صورت معنی داری کاهش پیدا کرده بود. همراستا با نتایج ما تانیگوچی^{۱۴} و همکاران دریافتند که پس از پنج هفته رکاب زدن، مقادیر چربی کبدی و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱

¹⁵ Kruse

¹⁶ Cuevas-Ramos

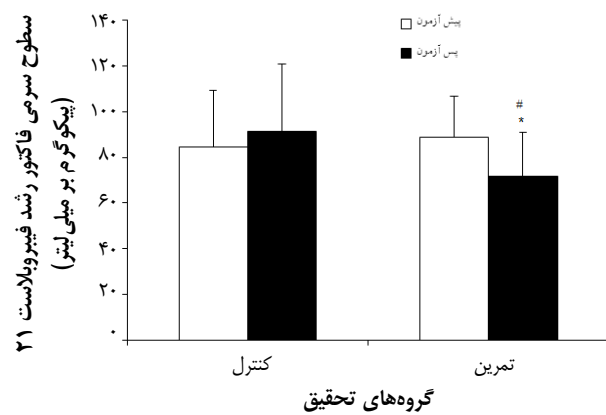
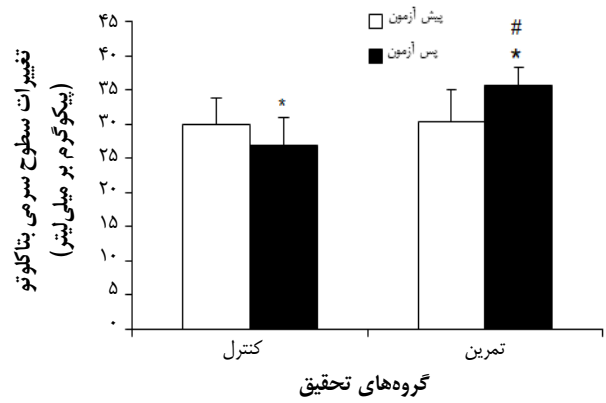
¹⁴ Taniguchi

متابولیسم گلوکز و لیپید، افزایش سطوح بتاکلوتو که با کاهش مقاومت به فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ همراه شده است می تواند یکی از دلایل کاهش قند خون باشد.

هم گیرنده^{۱۸} غشایی برای فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در کبد و در بافت چربی، بتاکلوتو می باشد [۲۳]. در انسان ها و موش های مبتلا به سندروم متابولیک مانند چاقی، دیابت و NAFLD، سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ بیشتر از افراد سالم است. این مسئله موجب بروز مقاومت به فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می شود. علت این پدیده ممکن است اختلال در بیان ژن بتا کلوتو در بافت های هدف در اختلالات متابولیکی باشد که به نوبه خود با کاهش حساسیت به فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ تولید شده توسط کبد همراه شود [۲۳]. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ از طریق اتصال به گیرنده های FGF و بتا کلوتو به روش اندوکراین یا پاراکراین/اوتوکراین، اکسیداسیون اسید چرب در کبد، برداشت گلوکز در بافت چربی، بیان ژن بافت چربی گرمازا و فرایند قهوه ای شدن بافت چربی سفید را تحریک می کند [۲۱]. همراستا با مطالعه ما زیونگ و همکاران برای اولین بار به صورت مستقیم نشان دادند که تمرینات مداوم با شدت متوسط می تواند بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و بتا کلوتو را در بافت چربی قهوه ای افزایش دهد [۲۳].

تمرینات استقامتی طولانی مدت با شدت متوسط می تواند محتوی چربی کبدی و مسیر سیگنالی AMPK/اسیتروئین ۱ (SIRT1) را تنظیم کند و از این طریق مقاومت به فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را بهبود بخشد. تمرینات استقامتی باید با شدت متوسط انجام گیرند تا بیماران از عوارض ناشی از تمرینات با شدت بالا که شامل آسیب های عضلانی و مفصلی است محفوظ باشند. همچنین سازگاری به این نوع تمرینات بستگی به مدت زمان اجرای تمرینات دارد. بدیهی است هرچه زمان بیشتری به این تمرینات اختصاص یابد سازگاری نیز بیشتر خواهد بود در غیر این صورت اثرات اینگونه تمرینات در مدت زمان کم برگشت پذیر خواهد بود [۲۲].

افزایش سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ متعاقب تمرینات کوتاه مدت را می توان ناشی از افزایش سطح اسید چرب آزاد (FFA)^{۱۹} دانست. FFA، با القای محرک گیرنده فعال کننده پرولیفراسیون پروکسی زوم^{۲۰} موجب افزایش



نمودار ۱- تغییرات شاخص بتا کلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱

گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از تمرینات. *: تفاوت معنادار با پیش آزمون با $p < 0/05$. # تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس آزمون با اختلاف پیش و پس آزمون گروه کنترل با $p < 0/05$.

NAFLD به صورت معناداری بهبود پیدا کرده است. همراستا با نتایج ما، زیونگ^{۱۷} و همکاران دریافتند که انجام هشت هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط موجب افزایش بیان ژن بتا کلوتو در کبد و بافت چربی قهوه ای موش های چاق می شود [۲۳]. تاکنون چند مطالعه آزمایشگاهی در زمینه اثر بیان ژن بتا کلوتو بر بهبود NAFLD انجام گرفته است [۲۴، ۶] اما طبق مطالعات در دسترس، در هیچ پژوهشی اثر تمرینات استقامتی بر مقادیر بتا کلوتو در نمونه های انسانی مبتلا به NAFLD بررسی نشده است.

باتوجه به با بهبود مقادیر ترکیب بدنی، گلوکز و انسولین خون در مطالعه ما می توان گفت که کاهش معنی دار سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ با بهبود این فاکتورها در ارتباط است. با توجه به نقش مهم فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در

¹⁸ Co-receptor

¹⁹ Free fatty acid (FFA)

²⁰ Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)

¹⁷ Xiong

به کبد چرب غیرالکلی می‌شود. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که تمرین استقامتی می‌تواند برخی اثرات مضر دیابت نوع دو و کبد چرب غیر الکلی را مهار کند.

سپاسگزاری

از آزمودنی‌های شرکت‌کننده در این مطالعه قدردانی می‌گردد.

ملاحظات مالی

این تحقیق در قالب پایان‌نامه تخصصی و با استفاده از منابع شخصی و حمایت مالی دانشگاه رازی انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ا.ا. زر، م.ر: ایده، طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ ا.ا: انجام مطالعه؛ ا.م.: نگارش مقاله؛ ا.م.: آنالیز آماری.

فهرست منابع

- [1] Fu T, Seok S, Choi S, Huang Z, Suino-Powell K, Xu HE, Kemper B, Kemper JK, MicroRNA 34a inhibits beige and brown fat formation in obesity in part by suppressing adipocyte fibroblast growth factor 21 signaling and SIRT1 function. *Mol Cell Biol* 34 (2014) 4130-4142.
- [2] Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, Day CP, Trenell MI. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 9 (2011) 1278-1283.
- [3] Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George, J, Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 4 (2009)1105-1112.
- [4] Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A, Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 10 (2015) 1-7.
- [5] Bacchi E, Moghetti P, Exercise for hepatic fat accumulation in type 2 diabetic subjects. *Int J Endocrinol* 13 (2013) 1-5.

رونویسی ژن فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ می‌شود. از سوی دیگر، در ورزش هوازی منظم، آزاد سازی FFA از بافت چربی در طول تمرینات زیربیشینه کاهش می‌یابد. لازم به ذکر است که احتمالاً فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ سرم تحت تاثیر ریتم شبانه‌روزی قرار دارد و در افراد چاق این حالت از بین می‌رود [۲۲].

از محدودیت‌های پژوهش می‌توان به عدم تحلیل درصد چربی کبد با روش‌های دقیق‌تر مثل بیوپسی اشاره کرد. عدم کنترل تغذیه، خواب و وضعیت روانی آزمودنی‌ها نیز از دیگر محدودیت‌های این مطالعه هستند.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش می‌توان گفت که انجام هشت هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط موجب افزایش سطح سرمی بتاکلو، کاهش سطح سرمی فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ و بهبود شاخص‌های گلیسمیک، مقاومت به انسولین، آمادگی هوازی و شاخص‌های به انسولین، آمادگی هوازی و شاخص‌های ترکیب بدنی (وزن، ترکیب بدن، نسبت دورکم به دور لگن و درصد چربی بدن) در زنان دیابتی مبتلا

- [6] Salvoza NC, Klinzing DC, Gopez-Cervantes J, Baclig MO, Association of Circulating serum miR-34a and miR-122 with dyslipidemia among patients with non-Alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 4 (2016) 1-12.
- [7] Zou Y, Qi Z, Understanding the role of Exercise in nonalcoholic fatty liver disease: ERS-linked molecular pathways. *Mediat Inflamm* 20 (2020) 1-15.
- [8] Bhatt HB, Smith RJ, Fatty liver disease in diabetes mellitus, *Hepatobiliary Surg Nutr* 2 (2015) 101-108.
- [9] Nabizadeh Haghighi A, Shabani R, Comparing effects of medication therapy and exercise training with diet on liver enzyme levels and liver sonography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Fasa Univ Med Sci* 4 (2016) 488-500. [in persian].
- [10] Kwak MS, Kim D, Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med* 1 (2018) 64-74.
- [11] Ji NJ, Luan F, Hu Y, Zhao B, Lv W, Wang M, Xia X, Zhao K, Aerobic exercise-stimulated Klotho upregulation extends life span by attenuating the excess production of reactive oxygen species in the brain and kidney. *Exp ther med*. 16 (2018) 3511-3517.
- [12] Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra S-G, Tanahashi K, Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 3 (2014) 348-355.
- [13] Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Hojlund

- K, Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 10 (2017) 2042-2051.
- [14] Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Meza-Arana CE, Brito-Cordova G, Gomez-Perez FJ, Mehta R, Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One* 5 (2012) 1-8.
- [15] Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 3 (2011) 460-468.
- [16] Housh Tj, Johnson Go, Housh Dj, Eckerson Jm, Stout Jr, Validity of skinfold estimates of percent fat in high school female gymnasts. *Med Sci Sports Exerc* 10 (1996) 1331-1335.
- [17] Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, Tahara H, Shoji T, Okuno Y, Nishizawa Y, Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 8 (2003) 2426-2432.
- [18] Baumgartner TA, Jackson AS, Measurement for evaluation in physical education and exercise science. 4th ed. Dubuque: Brown Publishers, 1991: 171-175.
- [19] Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, Zanolin E, Schena F, Bonora E, Moghetti P, Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 4 (2013) 1287-1295.
- [20] Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, Kinoshita J, Ooka A, Kumashiro N, Igarashi Y, Kyogoku S, Maehara T, Kawasumi M, Hirose T, Kawamori R, Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 6 (2005) 3191-3196.
- [21] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Higuchi M, Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1 (2016) 191-198.
- [22] Rusli F, Deelen J, Andriyani E, Boekschoten MV, Lute C, van den Akker EB, Müller M, Beekman M, Steegenga WT, Fibroblast growth factor 21 reflects liver fat accumulation and dysregulation of signalling pathways in the liver of C57BL/6J mice. *Sci Rep* 1 (2016) 1-16.
- [23] Xiong Y, Chen Y, Liu Y, Zhang B, Moderate-intensity continuous training improves FGF21 and KLB expression in obese mice. *Biochemistry* 8 (2020) 938-946.
- [24] Dongiovanni P, Crudele A, Panera N, Romito I, Meroni M, De Stefanis C, Palma A, Comparcola D, Fracanzani AL, Miele L, Valenti L, Nobili V, Alisi A, β -Klotho gene variation is associated with liver damage in children with NAFLD. *Hepatology* 3 (2020) 411-419.

Research paper

The effect of moderate intensity endurance training on some fatty liver and metabolic indices in diabetic women with non-alcoholic fatty liver

Afsaneh Astinchap¹, Amirabbas Monazzami^{1*}, Zohreh Rahimi², Mehrali Rahimi³

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Science, Razi University, Kermanshah, Iran

2. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3. Diabetes Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 25 November 2020

Accepted: 23 December 2020

Abstract

Background and aims: Research on the effects of endurance training on fibroblast growth factor 21 (FGF21) and β Klotho protein expression in patient with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is limited. We aimed to determine effects of eight weeks endurance training with moderate intensity on FGF21 and β Klotho protein expression in diabetic women with NAFLD.

Methods: Thirty diabetic women (age 53 ± 7 , height 158 ± 4 , weight 75 ± 9) with NAFLD participated in this study. Subjects were randomly divided into two groups of control ($n = 15$) and exercise ($n = 15$). The training was performed by running in each session for 30-45 min with 60-70% of the heart rate reserve and three sessions per week for eight weeks. Control group did not perform any exercise program. Rockport walking test and ELISA technique were used to measure VO_{2max} and β Klotho and FGF21 protein expression, respectively. Two-way ANOVA test with repeated measures and $p < 0.05$ was used to determine the significant differences.

Results: Except for β Klotho serum level, none of the other variables of the control group showed significant difference in pre and post training. However, in the training group, weight, fat percent, body mass index, Waist to hip ratio, insulin, glucose, β Klotho and FGF21 levels were significantly changed after training ($p < 0.05$). A significant difference was observed between control and training groups in β Klotho and FGF21 levels ($p < 0.05$).

Conclusion: Endurance training could improve imbalance of FGF21 and β Klotho protein expression in women with type 2 diabetes and NAFLD.

Keywords: β Klotho, Endurance training, Type 2 diabetes, Fibroblast growth factor 21, Insulin resistance

Please cite this article as follows:

Astinchap A, Monazzami A, Razimi Z, Rahimi M, metabolic indices in diabetic women with non-alcoholic fatty liver. *Iran J Physiol Pharmacol* 4 (2020) 49-58.

*Corresponding author: monazzami.amirabbas@gmail.com (ORCID ID: 0000-0002-9086-0084)