

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال هشتم، شماره دوم؛

پاییز و زمستان ۱۴۰۰؛ صفحات ۵۱-۶۰

مقاله پژوهشی

Open Access

اثر تمرین در آب بر مقدار FGF21 و ANGPTL4، Fetuin-A سرم زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو

سمانه داستاه^۱، سولماز بابایی بناب^۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۰۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۱۰

چکیده

هدف: هپاتوکین‌هایی نظیر FGF21 و ANGPTL4، Fetuin-A از اهداف بالقوه درمان اختلالات دیابت نوع دو به شمار می‌روند. هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین در آب بر مقدار سرمی Fetuin-A، FGF21 و ANGPTL4 در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود. **روش‌شناسی:** بدین منظور، ۴۴ زن مبتلا به دیابت با میانگین سن ۵۵/۱۶±۶/۱۹ و شاخص توده بدنی ۳۱/۵۲±۱/۳۲ کیلوگرم بر متر مربع، به طور تصادفی در دو گروه کنترل (۲۲ نفر) و تمرین در آب (۲۲ نفر) قرار گرفتند. گروه تمرینی سه جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته تمرینات داخل آب را با شدت ۶۰-۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه اجرا کردند. گروه کنترل روند طبیعی فعالیت‌های روزمره را دنبال کردند. نمونه‌های خون قبل و بعد از تمرین جمع‌آوری شد. مقادیر سرمی گلوکز ناشتا، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین، HbA1C، Fetuin-A، ANGPTL4، FGF21 و پروفایل لیپیدی اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون کوواریانس تجزیه و تحلیل شدند. یافته‌ها: سطوح سرمی گلوکز، انسولین، مقاومت انسولینی، HbA1C، Fetuin-A، ANGPTL4 و درصد چربی در گروه تجربی پس از ۱۲ هفته تمرین در آب نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.05$). همچنین، تمرین در آب باعث افزایش معنی‌دار سطوح FGF21 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.05$). تمرین در آب باعث کاهش معنی‌دار شاخص‌های TC، TG و LDL در گروه تجربی شد ($p < 0.05$)؛ اما افزایش HDL معنی‌دار نبود ($p = 0.21$). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرینات در داخل آب می‌توانند در بهبود عوارض دیابت مفید باشند.

واژه‌های کلیدی: تمرین در آب، دیابت، FGF21، Fetuin-A، ANGPTL4.

نحوه ارجاع: سمانه داستاه، سولماز بابایی بناب. "اثر تمرین در آب بر مقدار FGF21 و ANGPTL4، Fetuin-A سرم زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۰؛ ۲(۸): ۵۱-۶۰.

این مقاله با تبعیت از مجوز CC BY 4.0 با دو شرط استناد به نویسنده و استفاده برای مقاصد غیرتجاری به طور رایگان در دسترس می‌باشد. استفاده، توزیع، بازتولید محتوای آن فقط برای اهداف غیرتجاری مجاز است و در غیر این صورت باید از سازنده اثر اجازه گرفته شود.

حق چاپ متعلق به نویسندگان و امتیاز انتشار آن متعلق به مجله "مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش" است که توسط دانشگاه شهید مدنی آذربایجان منتشر می‌شود.

شاپای الکترونیکی: ۲۶۷۶-۶۵۰۷

DOI: 10.22049/JAHSSP.2021.27436.1390

DOR: 20.1001.1.26766507.1400.8.2.7.3

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Copyright ©The authors



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. (نویسنده مسئول):

ایمیل: s.dastah89@gmail.com

۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران.

Effect of aquatic training on serum Fetuin-A, ANGPTL4 and FGF21 levels in type 2 diabetic obese women

Samaneh Dastah ^{*1}, Solmaz Babaei Bonab ²

Receive 2021 October 2 ; Accepted 2021 October 30

Abstract

Aim: Some hepatokines e.g. Fetuin-A, ANGPTL4 and FGF21 are considered as potential treatments for type 2 diabetes disorders. The aim of this study was to investigate effects of 12 weeks of aquatic exercise on some serum Fetuin-A, ANGPTL4 and FGF21 levels in obese women with type 2 diabetes. **Methods:** For this purpose, 44 diabetic women aged 50-60 years with a body mass index higher than 25 kg / m² were randomly divided into two groups of control (n = 22) and water exercise (n = 22). The training group performed underwater exercises for 12 weeks three sessions a week at 75-60% of MHR. The control group followed the normal process of daily activities. Blood samples were collected before and after exercise. Fasting serum glucose, insulin, plasma hemoglobin, Fetuin-A, angiopoietin-4, fibroblast growth factor-21, and lipid profile to calculate insulin resistance index. Data were analyzed using ANCOVA test. **Results:** Serum levels of FBS, HbA1C, Fetuin-A, ANGPTL4, fat percentage, insulin and insulin resistance in the experimental group decreased significantly after 12 weeks of water training compared to the control group (p<0.05). Also, exercise in water significantly increased FGF21 levels in the experimental group compared to the control group (p<0.05). Exercise in water significantly reduced TC, TG and LDL indices in the experimental group (p<0.05); But the increase in HDL was not significant (p = 0.21). **Conclusion:** It seems that aquatic could reduce diabetes complications.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. PhD in Sports Physiology, Urmia University, Faculty of Sports Sciences, Urmia University, Urmia, Iran. (Corresponding Author): s.dastah89@gmail.com
2. Assistant Professor of Sports Physiology, Department of Sports Science, Faculty of Humanities, University of Maragheh, Maragheh, Iran.

Keywords: Aquatic Training, Diabetes, ANGPTL4, Fetuin-A, Fgf21.

Cite as: Samaneh Dastah, Solmaz Babaei Bonab. "Effect of aquatic training on serum Fetuin-A, ANGPTL4 and FGF21 levels in type 2 diabetic obese women". Applied Health Studies in Sport Physiology. 2021; 8 (2),51-60.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. © 2021 The Authors. JAHSSP published by Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507
DOI: 10.22049/JAHSSP.2021.27436.1390
DOR: 20.1001.1.26766507.1400.8.2.7.3



مقدمه

دیابت نوع دو، یک اختلال متابولیک و درون ریز پیچیده است که تداخل بین چندین عامل محیطی و ژنتیکی باعث بروز درجات متغیری از مقاومت به انسولین و اختلال کارکرد سلول‌های بتای پانکراس شده و در نهایت منجر به ابتلا به آن می‌شود. این بیماری متابولیکی، می‌تواند در توسعه بیماری‌های ماکرو و سکولار (بیماری‌های عروق محیطی، عروق مغزی و بیماری‌های عروق کرونری) و میکرو و سکولار (رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی) نقش داشته باشد (۱، ۲). از طرفی نشان داده شده است که هپاتوکین‌ها با سطح آمادگی قلبی عروقی ارتباط دارند و از عوامل خطرزای مهم بیماری‌های متابولیک و قلبی عروقی، مستقل از سن و نمایه توده عضلانی به شمار می‌روند (۳، ۴). هپاتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که توسط کبد تولید و ترشح می‌شوند و می‌توانند با تعدیل مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با متابولیسم انرژی، مستقیماً بر بیماری‌های مزمن متابولیک تأثیر بگذارند (۳، ۵). چندین هپاتوکین از جمله فتوئین A (Fetuin-A)، پروتئین شبه آنژیوپوتین-۴ (ANGPTL4) و فاکتور رشدی فیبروبلاست-۲۱ (FGF21) در ایجاد بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع ۲، چاقی و بیماری‌های قلبی عروقی نقش مهمی دارند (۶-۸).

تغییرات Fetuin-A به‌عنوان یک هپاتوکین در درمان بالقوه دیابت نوع دو تایید شده است (۹). Fetuin-A یک گلیکوپروتئین است که عمدتاً توسط کبد بیان می‌شود و با بیماری‌های متابولیک ارتباط دارد (۷، ۱۰). چندین گزارش تایید کرده‌اند که سطح Fetuin-A در ارتباط با دیابت نوع دو و چاقی افزایش می‌یابد (۱۱، ۱۲). همچنین در عملکردهای مهمی مانند مهار فعالیت گیرنده انسولین تیروزین کیناز، فعالیت بازدارندگی پروتئاز و توسعه تنظیم متابولیسم کلسیم و استئوژن نقش دارد (۹، ۱۳). در واقع Fetuin-A با مهار فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین (آغاز کننده مسیر پیام‌رسانی هورمون)، فعالیت Akt را کاهش داده و میزان اثربخشی هورمون انسولین را تغییر می‌دهد (۷). به عبارتی Fetuin-A در بافت چربی و عضله باعث مقاومت به انسولین شده؛ چون در این بافت‌ها با اتصال به گیرنده تیروزین کینازی انسولین باعث کاهش جذب گلوکز می‌شود. همچنین به علت مهار اتوفسفوریلاسیون گیرنده انسولین، غلظت سرمی آن به طور مستقیم با دیس لیپیدمی در ارتباط است (۹، ۱۴). بنابراین، Fetuin-A می‌تواند به‌عنوان نشانگر بیماری عروقی در بیماران دیابتی نوع دو کاربرد داشته باشد و سطوح این پروتئین در افراد میانسال و سالمند دارای همبستگی مثبتی با خطر بروز دیابت می‌باشد و با افزایش خطر انفارکتوس میوکارد مرتبط است (۱۱).

همچنین تحقیقات حاکی از تأثیر آنژیوپوتین بر سوخت و ساز چربی و گلوکز و در نتیجه، متابولیسم انرژی است (۱۵، ۱۶). محققان دریافتند که ANGPTL4 یک پروتئین پیام‌رسان با عملکردهای مختلف است که عمدتاً توسط بافت چربی و کبد سنتز و ترشح می‌شود (۶، ۱۵). مطالعات نشان داده‌اند سطوح پلاسمایی ANGPTL4 با بیماری‌های متابولیک و توده چربی بدن ارتباط مثبت دارد (۶، ۱۶). همچنین سطوح پلاسمایی این پروتئین در شرایط

چاقی و بیماری‌های ناشی از آن مانند دیابت و مقاومت به انسولین و تحت تأثیر عوامل استرس‌زای مؤثر بر متابولیسم از قبیل روزه‌داری و محدودیت شدید کالری تغییر می‌کند (۶، ۱۶). مطالعات مختلفی نشان داده است که ANGPTL4 باعث مهار فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) می‌شود که مسئول هیدرولیز تری‌گلیسیرید پلازما است. این فاکتور همچنین لیپولیز بافت چربی را تحریک کرده و منجر به رهایش گلیسرول و اسیدهای چرب آزاد (FFAs) به گردش خون می‌شود (۱۷). از آنجا که لیپیدهای خون از عوامل خطر آترواسکلروز به حساب می‌آید، ANGPTL4 به عنوان روش درمانی و شاخص پیش‌بینی در بیماری‌های قلبی عروقی مطرح گردیده است (۶).

FGF21 نیز به دلیل نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم، مورد توجه قرار گرفته است (۸، ۱۸). FGF21 به‌عنوان یک هپاتوکین، بطور عمده در کبد سنتز و بیان شده و در جریان خون ترشح می‌شود. این پروتئین نقش مهمی در متابولیسم گلوکز، لیپیدها و تعادل انرژی دارد و به بهبود هموستاز گلوکز، پروفایل لیپیدی و کاهش وزن کمک می‌کند (۸، ۱۹). ثابت شده است که القاء سیستمی FGF21 از چاقی جلوگیری کرده و منجر به کاهش مقاومت انسولینی و هایپرگلیسمی در مدل‌های حیوانی می‌شود (۲۰). مطالعات حاکی از آن است که FGF21 در بافت چربی لیپولیز را در سلول‌های چربی تعدیل و تنظیم می‌کند و از طریق افزایش بیان گلوکز ترانسپورتر ۱ (GLUT1) موجب تحریک جذب گلوکز توسط سلول‌های چربی می‌شود که یک عامل بالقوه برای بهبود حساسیت به انسولین در بافت چربی است. به علاوه، در کبد با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد موجب کاهش خروج گلوکز کبدی می‌شود (۲۱). در واقع، افزایش اسیدهای چرب آزاد موجب تحریک بیان ژن FGF21 می‌شود که در بافت چربی به وسیله گیرنده فعال شده پراکسی‌زوم گاما (PPAR- γ) و در کبد گیرنده فعال شده پراکسی‌زوم آلفا (PPAR- α) تنظیم می‌شود (۲۲). علیرغم افزایش سطوح FGF21 در بیماران مبتلا به چاقی و دیابت، مطالعات فراوان به FGF21 به عنوان یک فاکتور بالینی امیدوارکننده برای درمان دیابت، چاقی و عوارض مربوط به آن اشاره می‌کنند (۲۳). این پدیده احتمالاً به دلیل ایجاد یک حالت مقاومت به FGF21 در چاقی و دیابت نوع دو بوده و غلظت دارویی آن چندین مرتبه بیشتر از غلظت آسیب‌شناختی است (۱۸). بنابراین، FGF21 یک هدف عالی برای تشخیص و درمان دیابت و بیماری‌های مرتبط با آن از جمله بیماری قلبی عروقی می‌باشد (۱۹).

بر اساس مطالعات صورت گرفته، عوامل مختلفی می‌توانند بر سطوح هپاتوکین‌ها اثرگذار باشند؛ از جمله این عوامل می‌توان به چاقی، رژیم غذایی، ژنتیک، سبک زندگی، فعالیت ورزشی، بیماری و درمان‌های دارویی اشاره کرد (۴) که از بین موارد بالا، تمرینات ورزشی توجه مطالعات متعددی را به خود جلب کرده است. گزارش‌های زیادی نشان داده‌اند که کبد هپاتوکین‌های مختلفی را تولید و ترشح می‌کند که می‌تواند اثرات مفیدی بر مقاومت انسولینی، کاهش توده چربی احشایی و دیگر عوامل خطرزای قلبی عروقی و متابولیکی مرتبط با چاقی داشته باشد. با این وجود، تنها تعداد اندکی از مطالعات به بررسی تغییرات سطوح

^۵ . Glucose transporter 1

^۶ . Peroxisome proliferator-activated receptor γ

^۷ . Peroxisome proliferator-activated receptor α

^۱ . Angiopoietin-like protein 4

^۲ . Fibroblast growth factor 21

^۳ . lipoprotein lipase

^۴ . Free fat acids



روش شناسی

پژوهش حاضر از نوع کاربردی و نیمه تجربی بود. جامعه آماری این پژوهش طی فراخوان و از بین زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به انجمن دیابت با دامنه سنی ۵۰-۶۰ سال بصورت هدفمند و در دسترس انتخاب شدند. در این پژوهش از بین ۶۰ زن چاق دیابتی، تعداد ۱۰ شرکت کننده به دلایل عدم رعایت معیارها از مطالعه حذف شدند و ۵۰ نفر پس از تکمیل فرم رضایتنامه و پرسشنامه تندرستی به عنوان نمونه انتخاب شده (۳۶) و بصورت تصادفی در دو گروه کنترل (۲۵ نفر) و گروه تمرینی (۲۵ نفر) تقسیم شدند. در طول مطالعه، ۳ نفر از گروه کنترل و ۳ نفر از گروه تمرینی از ادامه پژوهش حذف شدند. در نهایت ۲۲ نفر در گروه کنترل و ۲۲ نفر در گروه تمرینی مطالعه را به پایان رساندند (نمودار ۱ فلوجارت کانسورت). آزمودنی‌های گروه تمرینی به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته به تمرینات ورزشی منتخب پرداختند و گروه کنترل هیچ فعالیت ورزشی را در طول ۱۲ هفته تجربه نکردند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به دیابت نوع دو (داشتن میزان قند خون ناشتا بالاتر از ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر)، شرکت نکردن در فعالیت‌های منظم ورزشی، عدم مصرف سیگار، عدم ابتلا به سرطان و آسم، داشتن اضافه وزن (شاخص توده بدن بالاتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع)، عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و زخم پای دیابتی در نظر گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عدم شرکت در سه جلسه متوالی تمرینات ورزشی، مصرف مکمل‌های غذایی و همچنین عدم تمایل آزمودنی برای ادامه همکاری بود.

اندازه گیری شاخص‌های آنترپومتریک

آزمودنی‌ها در دو مرحله، پیش از شروع پروتکل پژوهشی و پس از ۱۲ هفته در محل کلینیک حاضر شده، وزن، قد و شاخص توده بدن آن‌ها اندازه گیری شد. اندازه گیری قد آزمودنی‌ها توسط قدسنج مارک seca ساخت کشور چین و با دقت ۰/۱ سانتیمتر در صبح انجام شد. برای اندازه گیری وزن آزمودنی‌ها فرد با حداقل لباس و بدون کفش روی ترازو قرار گرفت که از ترازوی دیجیتال مارک seca ساخت کشور چین و با ضریب خطای ۰/۱ کیلوگرم استفاده شد. شاخص توده بدن از تقسیم وزن بدن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) به دست آمد. درصد چربی بدن از طریق اندازه گیری ضخامت لایه چربی زیرپوستی سه نقطه ای (سه سر بازو، فوق خاصره و ران) در سمت راست بدن با استفاده از کالیبر لافایت اندازه گیری و با معادلات جکسون و پولاک محاسبه شد (۳۷).

پروتکل تمرینی

پروتکل تمرینی حاضر، طی ۱۲ هفته و به‌طور مرتب هر هفته سه جلسه زیر نظر مربیان و کادر تحقیقات صورت گرفت. احتمال بروز نوسانات فشار خون و موارد هیپوگلیسمیک در طی جلسات بطور منظم کنترل شد. هر جلسه تمرینی به مدت ۶۰ دقیقه (۱۵ دقیقه گرم کردن و حرکات کششی، ۳۰ دقیقه تمرین اصلی و ۱۵ دقیقه سرد کردن) با شدت ۶۰-۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه

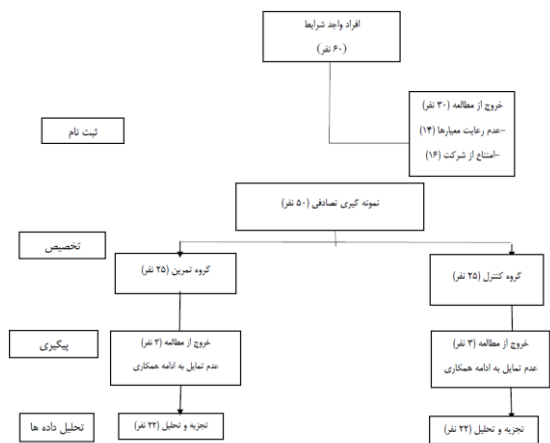
Fetuin-A، ANGPTL4 و FGF21 پس از تمرینات ورزشی پرداخته‌اند. براساس یافته‌های پژوهشی که به بررسی تأثیر فعالیت کوتاه مدت روی افراد چاق پرداخت، مشاهده شد تمرینات کوتاه مدت با عدم تغییر در وزن بدن، منجر به کاهش معنی‌دار سطح Fetuin-A در خون شد (۲۴). مطالعه دیگری کاهش سطح سرمی Fetuin-A را در افراد بزرگسال چاق پس از تمرینات ورزشی گزارش کرد (۲۵). در تحقیقی حیبی و همکاران به بررسی تأثیر سه شیوه مختلف تمرینات ورزشی بر پروفایل لیپیدی خون، Fetuin-A و FGF21 در رت‌های چاق پرداختند و به این نتیجه رسیدند که انجام طولانی مدت تمرینات ورزشی مختلف با افزایش معنی‌دار FGF21 منجر به بهبود پروفایل لیپیدی و کنترل مقاومت به انسولینی در رت‌های چاق می‌شود (۲۶). کوئواس-راموس و همکاران افزایش معنی‌دار سطح سرمی FGF21 را به دنبال فعالیت بدنی گزارش کردند و به این نتیجه رسیدند که بین FGF21 و اسید چرب آزاد ارتباط مثبت و معنی داری وجود دارد (۲۷). در مطالعه‌ی دیگری، تانیگوچی^۱ و همکاران نشان دادند که پنج هفته تمرین استقامتی علیرغم عدم تغییر در وزن مردان سالمند، منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی FGF21 گردید (۲۸). از سوی دیگر، یانگ^۲ و همکاران نشان دادند که سه ماه تمرینات ورزشی ترکیبی باعث کاهش سطح سرمی FGF21 در زنان چاق شده، اما هیچ تغییری در سطح سرمی Fetuin-A مشاهده نشد (۲۹). در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، شب‌خیز و همکاران گزارش کردند تمرینات مقاومتی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح FGF21 و میوستاتین همراه با بهبود مقاومت انسولینی در مردان سالمند دیابتی و غیردیابتی می‌شود (۳۰). در رابطه با ANGPTL4 نیز کالبرگ و همکاران نشان دادند سطوح سرمی ANGPTL4 پس از تمرینات هوازی در زنان و مردان چاق سالم و غیرفعال افزایش می‌یابد (۳۱). در مقابل، خسروی و همکاران بیان کردند اجرای تمرینات استقامتی با کاهش معنی‌دار سطوح سرمی ANGPTL4 و بهبود نیمرخ لیپیدی در زنان یائسه چاق و کم تحرک همراه بود (۳۲). ناهمسویی در نتایج مطالعات احتمالاً به دلیل تفاوت در ویژگی آزمودنی‌ها و پروتکل‌های تمرینی می‌باشد. بنابراین، تعیین پروتکل مناسب به تناسب ویژگی آزمودنی‌ها، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۳۳، ۳۴). از آنجا که بیماران دیابتی مستعد عوارض مزمنی از جمله نورپاتی محیطی اند و خطر آسیب‌ها و ضایعات پا در آن‌ها افزایش می‌یابد، تمرین در آب یا آب درمانی می‌تواند حائز اهمیت باشد. هنگام شناوری در آب، فرد تنها ۵۰ درصد وزن بدن خود را تحمل می‌کند، در نتیجه مفاصل کمترین فشار را تحمل کرده و احتمال آسیب دیدگی کمتر است. همچنین، تمرین در آب با افزایش فشار بر عضلات می‌تواند باعث استقامت و تن عضلانی بهتر شود (۳۵).

بنابراین، با توجه به افزایش روزافزون بیماری‌های متابولیک و اهمیت هپاتوکین‌های منتخب (Fetuin-A، FGF21، ANGPTL4) در بیماری دیابت و اختلالات مرتبط با آن، به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری در زمینه روشن ساختن سازوکارهای مربوط به تأثیر شیوه‌های مختلف تمرینات ورزشی بر پیشگیری و کنترل دیابت نیاز باشد. همچنین نتایج تأثیر تمرینات ورزشی بر هپاتوکین‌ها متناقض است. لذا، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین در آب بر پارامترهای متابولیکی، Fetuin-A، FGF21 و ANGPTL4 در زنان چاق دیابتی نوع دو بود.

^۲. Yang

^۱. Taniguchi





شکل ۱: طرح مطالعه

برای اندازه‌گیری سطوح سرمی Fetuin-A به روش الایزا و کیت الایزای انسانی ساخت کشور چین (Eastbipharm، CK-E11353) با حساسیت ۰/۱۰۴ نانو-گرم بر میلی‌لیتر انجام شد. برای اندازه‌گیری FGF21 از روش الایزا و کیت الایزای انسانی ساخت کشور آمریکا (ab222506) با حساسیت ۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر استفاده شد. ANGPTL4 با استفاده از روش الایزا و کیت الایزای انسانی ساخت کشور آمریکا (BOSTER) با حساسیت کمتر از ۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر انجام گرفت.

سطح گلوکز سرمی به روش ELISA با استفاده از کیت Pars ساخت کشور ایران با حساسیت ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر اندازه‌گیری شد. سطح انسولین سرمی به روش ELISA با استفاده از کیت Diaplus ساخت کشور آمریکا و با حساسیت ۱ میکروواحد بر لیتر سنجیده شد. برای محاسبه مقاومت به انسولین از فرمول شاخص مقاومت به انسولین استفاده گردید.

$$HOMA-IR = (Glucose(mg/dl) \times Insulin) / 405$$

HbA1C با روش HPLC، کیت کروماتوگرافی ستون و توسط دستگاه آنالایزر هموگلوبین گلیکوزیله آزمایشگاهی (ساخت آلمان) با حساسیت ۱/۲ درصد اندازه‌گیری شد. برای تعیین پارامترهای بیوشیمیایی پروفایل لیپیدی با روش اتوانالایزر و دستگاه سینوا (ساخت کشور چین) سنجیده شد.

روش آماری

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای تعیین تفاوت‌های بین گروهی از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده گردید. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی‌داری آماری ($p < 0.05$) انجام شد.

یافته‌ها

اطلاعات توصیفی متغیرهای سن، وزن، قد، BMI، درصد چربی بدن و گلوکز گروه‌های تمرین در آب و کنترل در مرحله قبل از شروع مداخله به همراه محاسبه تفاوت‌های آماری بین این دو گروه در جدول ۲ ارائه شده است. مقایسه بین گروهی داده‌ها در مرحله قبل از شروع مداخله (جدول ۲) نشان می‌دهد که تفاوت داده‌ها در دو گروه معنی‌دار نیست و به عبارتی، همسانی متغیرهای دو

(MHR) اجرا شد (38) (جدول ۱). لازم به ذکر است که شدت تمرین با استفاده از ضربان سنج سینه‌ای polar کنترل شد (۳۹). تمام مراحل تمرینی در قسمت کم عمق استخر انجام شد.

اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی

خون‌گیری (مقدار ۵ میلی‌لیتر) پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، در دو مرحله شامل ۲۴ ساعت قبل از شروع تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه از سیاهرگ بازوی دست راست هر آزمودنی در وضعیت نشسته انجام شد و پس از استخراج سرم در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و نگهداری شد.

جدول ۱. پروتکل تمرینی

مراحل تمرین	زمان (دقیقه)	نوع حرکات	ست×تکرار
گرم کردن	۵	گام برداشتن به سمت جلو، پهلو، عقب همراه با حرکت دست	۳۰ متر برای هر حرکت
حرکات کششی	۱۰	فلکشن و اکستنشن شانه و آرنج، آبداکشن و آداکشن شانه، چرخش داخلی و خارجی شانه	نگه داشتن هر حرکت به مدت ۱۰ ثانیه
تمرین اصلی	۳۰	راه رفتن به جلو و عقب و طرفین روی پاشنه و پنجه راه رفتن با پای خم پیاده روی مارپیچ راه رفتن دایره ای (در جهت عقربه‌های ساعت و خلاف جهت عقربه‌های ساعت) انتقال وزن از پاشنه به پنجه چرخش محوری پا حرکت لانچ در جهت روبرو و عقب خم شدن جانبی از دو سمت بالا بردن پا از پهلو با زانوی کشیده اسکوات همراه با فلکشن و اکستنشن شانه	۲×۳۰ متر ۲×۳۰ متر ۲×۳۰ متر ۲×۳۰ متر ۳×۷ ۳×۷ ۳×۷ ۳×۷ ۳×۳۰ ثانیه ۳×۱۵ ثانیه
سرد کردن	۱۵	راه رفتن داخل آب حرکات کششی شناور شدن	نگه داشتن هر حرکت به مدت ۳۰ ثانیه

۱. maximum heart rate

سن (سال)	۵۴/۹۳±۲/۹۹	۵۵/۴۰±۳/۲۰	-/۰۶
قد (سانتی متر)	۱۵۹/۰۷±۱/۹۵	۱۵۹/۴۶±۱/۹۷	-/۰۹۹
وزن (کیلوگرم)	۷۹/۹۳±۳/۹۵	۸۱/۳۰±۲/۹۵	-/۰۱
BMI (کیلوگرم/مترمربع)	۳۱/۰۵±۱/۴۸	۳۲/۰۰±۱/۱۶	-/۰۱۵
گلوکز (میلی- گرم/دسی‌لیتر)	۱۶۴/۷۶±۷/۵۷	۱۶۸/۴۲±۷/۲۱	-/۰۹۴
چربی (درصد)	۲۹/۵۵±۱/۲۱	۳۰/۵۳±۱/۱۱	-/۰۵۴

بحث و نتیجه گیری

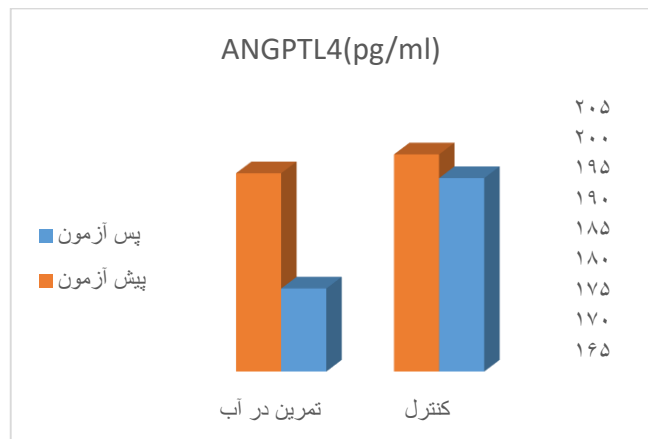
پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر تمرین در آب بر سطوح هپاتوکین‌های منتخب و پارامترهای متابولیک در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گرفت. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته مداخله ورزشی باعث کاهش قابل توجه سطح گلوکز خون ناشتا، HbA1C، مقاومت انسولینی، ANGPTL4 و Fetuin-A شده و میانگین وزن بدن، شاخص توده بدن و درصد چربی آزمودنی‌ها نیز بطور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین افزایش قابل توجهی در سطح سرمی FGF21 در گروه تمرین مشاهده شد. به علاوه، براساس پژوهش حاضر، تمرین در آب موجب بهبود پروفایل لیپیدی در زنان چاق دیابتی شد. باتوجه به اینکه در بیماران مبتلا به دیابت ریسک بروز بیماری‌های قلبی عروقی و اختلالات متابولیکی شایع است، تمرینات منظم ورزشی می‌تواند عوامل خطرزای قلبی عروقی را در این بیماران بهبود بخشد. رحیمی و همکاران گزارش کردند هشت هفته تمرینات منظم در آب با شدت ۶۰-۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه باعث بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش گلوکز خون می‌شود (۴۰). انقباضات عضلات با افزایش عمل انسولین و فعالسازی مسیر AMPK^۱ باعث انتقال دهنده گلوکز-۴ (GLUT4)^۲ به سطح سلول شده و گلوکز در دسترس را افزایش می‌دهد (۴۱). تمرین در آب به دلیل استفاده از توده عضلات

جدول ۳. نتایج تحلیل کوواریانس در مورد مقایسه داده‌های پس از تمرین

بزرگتر برای کاهش مقاومت در برابر آب، باعث مصرف انرژی اضافی می‌شود که می‌تواند در افزایش فشار دینامیکی بر استخوان‌ها و عضلات مفید باشد و مصرف انرژی را افزایش دهد (۳۵). این نتایج نشان می‌دهد که ورزش در آب باعث بهبود حساسیت به انسولین و جذب گلوکز با افزایش AMPK و GLUT4 مستقل از انسولین و گیرنده‌های آن می‌شود.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پاسخ Fetuin-A به ۱۲ هفته تمرین در آب در مقایسه با گروه کنترل، دارای کاهشی معنی‌دار بود. تمرینات ورزشی ممکن است از طریق کاهش وزن بدن و تنظیم منفی مقدار Fetuin-A منجر به اثرات مطلوبی از جمله کاهش میزان گلوکز خون در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع دو شود (۴۲-۴۴). ژانگ^۳ و همکاران نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار مقدار Fetuin-A در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو شده که با

گروه تایید می‌گردد. میانگین و انحراف معیار متغیرها در دو گروه کنترل و تمرین در آب در دو مرحله پیش از تمرین و پس از تمرین در جدول ۳ قابل مشاهده است. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد که با حذف اثر پیش از تمرین مقایسه پس از تمرین‌ها، بین گروه کنترل و تمرین در آب متغیرهای وزن بدن ($F=۲۲/۳۵, P=۰/۰۰۱$)، درصد چربی ($F=۶۷/۱۳, P=۰/۰۰۱$)، BMI ($F=۱۷/۲۹, P=۰/۰۰۱$)، تفاوت معنی‌داری وجود داشت. همچنین، گلوکز سرمی ($F=۶۶/۴۲, P=۰/۰۰۱$)، HbA1C ($F=۷/۱۶, P=۰/۰۰۱$)، انسولین ($F=۱۴/۱۲, P=۰/۰۰۱$) و شاخص مقاومت انسولینی ($F=۶۸/۰۳, P=۰/۰۰۱$) در گروه تمرین در آب نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. در مطالعه حاضر، مقادیر Fetuin-A، ANGPTL4، FGF21 و پروفایل لیپیدی و تغییرات آن‌ها در مراحل پیش از تمرین و پس از تمرین پس از ۱۲ هفته تمرین در آب ارزیابی شد. نتایج حاصل از آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد که با حذف اثر پیش از تمرین مقایسه پس از تمرین‌ها، بین دو گروه کنترل و تمرین در آب، در مقادیر Fetuin-A ($F=۳۳/۷۷, P=۰/۰۰۱$) و ANGPTL4 ($F=۹۴/۲۲, P=۰/۰۰۱$) کاهش معنی‌داری وجود دارد؛ درحالی‌که، میزان FGF21 ($F=۱۶/۶۲, P=۰/۰۰۱$) در گروه تمرین در آب نسبت به پیش از تمرین افزایش معنی‌داری نشان داد. همچنین، نتایج نشان داد که میزان کلسترول ($F=۵۴/۴۳, P=۰/۰۰۱$)، تری‌گلیسیرید ($F=۴۵/۱۲, P=۰/۰۰۱$) و LDL ($F=۲۶/۵۶, P=۰/۰۰۱$) در گروه تمرین در آب نسبت به پیش از تمرین کاهش معنی‌داری یافت؛ در حالی‌که HDL ($F=۱/۵۸, P=۰/۲۱$) در گروه تمرین در آب افزایش داشت، ولی این افزایش معنی‌دار نبود. بنابراین، با توجه به جدول و اثر اندازه گزارش شده، تأثیر مداخله ورزشی بر متغیرهای ذکر شده بیشتر بود.



شکل ۲: مقادیر ANGPTL4 گروه‌های مداخله در طی تحقیق

جدول ۱. نتایج مقایسه بین گروهی داده‌ها در پیش از تمرین

متغیر	گروه کنترل	تمرین در آب	P-value
-------	------------	-------------	---------

^۳. Zhang

^۱. AMP-activated protein kinase

^۲. Glucose transporter 4



P-value	تمرین	گروه کنترل	مرحله	متغیر
*./۰.۰۱	۸۱/۳۰±۲/۹۵	۷۹/۹۳±۳/۹۵	پیش‌آزمون	وزن (کیلوگرم)
*./۰.۰۱	۷۵/۳۳±۳/۵۰	۷۹/۴۶±۳/۷۷	پس‌آزمون	BMI
*./۰.۰۱	۳۲/۰۰±۱/۱۶	۳۱/۰۵±۱/۴۸	پیش‌آزمون	(کیلوگرم/مترمربع)
*./۰.۱	۲۹/۶۵±۱/۳۷	۳۰/۸۸±۱/۴۵	پس‌آزمون	HbA1C (درصد)
*./۰.۰۱	۶/۴۱±۰/۸۳	۶/۴۲±۰/۹۰	پیش‌آزمون	گلوکز (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*./۰.۰۱	۱۶/۴۲±۷/۲۱	۱۶/۴۶±۷/۵۷	پس‌آزمون	HOMA-IR
*./۰.۰۱	۱۵۴/۱۲±۵/۹۹	۱۷۰/۰۶±۶/۲۸	پیش‌آزمون	TC (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*./۰.۰۱	۴/۷۴±۰/۸۴	۴/۵۴±۰/۹۳	پس‌آزمون	TG (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*./۰.۰۱	۲/۴۰±۰/۶۹	۴/۳۴±۰/۹۱	پیش‌آزمون	HDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*./۰.۰۱	۱۶۳/۷۴±۸/۴۲	۱۶۴/۰۲±۹/۰۹	پس‌آزمون	LDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*./۰.۰۱	۱۵۱/۷۵±۵/۱۲	۱۶۵/۶۶±۷/۱۹	پیش‌آزمون	درصد چربی بدن %
*./۰.۰۱	۱۶۲/۲۱±۵/۱۶	۱۵۹/۳۷±۵/۵۷	پس‌آزمون	انسولین (میکروواحد/لیتر)
-/۰.۲۱	۴۱/۲۹±۳/۲۵	۴۳/۱۹±۳/۴۵	پیش‌آزمون	Fetuin-A (نانوگرم/میلی‌لیتر)
*./۰.۰۱	۴۴/۳۵±۳/۴۴	۴۲/۱۶±۳/۶۲	پس‌آزمون	FGF21 (پیکوگرم/میلی‌لیتر)

لیپیدی در گروه تمرینی، احتمالاً بتوان بیان کرد؛ کاهش سطوح سرمی ANGPTL4 پس از دوازده هفته تمرین در آب، به دلیل سازگاری ایجاد شده در متابولیسم لیپیدها و تغییر در فعالیت و عملکرد گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پروکسی‌زوم باشد. به نظر می‌رسد تغییر در ترکیب بدن و افزایش سوخت چربی به‌عنوان منبع اصلی تامین انرژی منجر به کاهش تری‌گلیسرید خون و اسیدهای چرب آزاد پلاسما گردیده است. از آنجایی که اسیدهای چرب آزاد یکی از مهمترین آگونیست‌های PPAR δ می‌باشند؛ بنابراین تفاوت معنی‌دار سطوح سرمی ANGPTL4 در گروه تمرینی را در پی داشته است (۴۶). از این رو ممکن است تمرین در آب با کاهش درصد چربی بدن و کاهش سطح سرمی ANGPTL4 در زنان چاق دیابتی بتواند در پیشگیری و درمان دیابت و بیماری‌های همراه با آن نظیر بیماری‌های قلبی عروقی نقش داشته باشد. همچنین پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین در آب موجب افزایش معنی‌دار FGF21 در زنان چاق دیابتی شد و با بهبود مقاومت به انسولین و ترکیب بدنی همراه بود که با نتایج برخی مطالعات مطابقت دارد (۲۶، ۲۷، ۴۷، ۴۸). از طرفی برخی مطالعات برخلاف نتایج حاضر، عدم تغییر یا کاهش سطوح FGF21 را به دنبال تمرینات ورزشی نشان دادند (۲۸، ۲۹). یانگ و همکاران بیان کردند که سه ماه تمرین هوازی و مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی FGF21 در زنان چاق شد. آن‌ها عدم کنترل رژیم غذایی، BMI و نژاد را از دلایل تفاوت با مطالعات دیگر بیان کردند (۲۹). بیس پاتین و همکاران در

تغییر در وزن بدن و درصد چربی ارتباط مثبت داشت (۴۴). همچنین، لی^۱ و همکاران بیان کردند که تمرینات دراز مدت موجب کاهش سطح Fetuin-A در مردان میانسال می‌شود. به نظر می‌رسد که کاهش سطح Fetuin-A در اثر تمرینات درازمدت با کاهش درصد چربی بدن ارتباط دارد (۴۲)، که همسو با پژوهش حاضر می‌باشد. به اعتقاد پژوهشگران Fetuin-A ممکن است بین افزایش وزن و یا چاقی مرتبط با دیابت نوع دو ارتباط داشته باشد (۱۰، ۴۲، ۴۳). بطوریکه، در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با بیماران دارای وزن نرمال و همچنین بیمارانی با تحمل گلوکز نرمال و بزرگسالان چاق مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم با وزن نرمال میزان Fetuin-A بالاتر است (۱۰). Fetuin-A مسیرهای لیپوژنیک را با مهار مسیر سیگنالینگ PPAR γ در بافت چربی تضعیف کرده و لیپولیز را تحریک می‌کند (۱۴). به‌علاوه، در مدل‌های کشت سلولی، مشاهده شده است که Fetuin-A به گیرنده‌های انسولین متصل می‌شود و فسفوریلاسیون تیروزین کیناز و سیگنالینگ انسولین را مهار می‌کند، در نتیجه باعث افزایش مقاومت انسولینی در کبد و عضلات اسکلتی می‌شود (۱۳). همچنین، این پروتئین می‌تواند بطور مستقیم با کاهش جذب گلوکز از طریق مهار انتقال GLUT4 به غشای پلاسمایی، باعث مقاومت انسولینی در عضلات اسکلتی شود (۲۴). از طرفی، Fetuin-A همراه با اسیدهای چرب آزاد از طریق فعالسازی TLR4^۲ موجب افزایش مقاومت انسولینی در بافت چربی می‌شود (۴۲). تحقیقات نشان داده است کاهش میزان Fetuin-A بعد از ورزش با کاهش وزن بدن و بهبود قند خون همراه است (۲۵، ۴۳). بنابراین، انجام فعالیت ورزشی منظم ممکن است به دلیل کاهش میزان چربی داخل کبدی و همچنین از طریق تعدیل گونه‌های فعال اکسیژن همراه با تضعیف واسطه‌های التهابی، فعالسازی پروتئین کیناز B و فسفوریلاسیون را کاهش دهد. این فرآیندها می‌توانند منجر به بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین شده و در نتیجه باعث کاهش مقدار پلاسمایی Fetuin-A شوند (۴۳). بنابراین به نظر می‌رسد کاهش میزان Fetuin-A با تمرینات ورزشی برای پیشگیری و درمان دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی عروقی مهم باشد.

براساس نتایج پژوهش حاضر، اجرای ۱۲ هفته تمرین در آب موجب کاهش معنی‌دار ANGPTL4 در گروه تمرین شد. همسو با نتایج مطالعه حاضر، کالبرگ^۳ و همکاران کاهش معنی‌دار ANGPTL4 را با اجرای ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در مردان و زنان چاق گزارش کردند (۳۱). آنژیوپوتین‌ها از جمله پروتئین‌های مشتق از بافت چربی هستند که بر متابولیسم لیپید، گلوکز و در نتیجه تعادل انرژی موثر هستند (۱۶). به‌طور عمده، ANGPTL4 به‌وسیله PPAR تنظیم می‌شود که این گیرنده‌ها نیز توسط اسیدهای چرب فعال می‌شوند (۴۵). به‌طوریکه، با تزریق لیپید سطوح پلاسمایی ANGPTL4 افزایش یافته و منجر به تحریک لیپولیز بافت چربی سفید و افزایش اسیدهای چرب غیراستری و گلیسرول در سطوح پلاسمایی می‌گردد (۴۶). کاتوری^۴ و همکاران گزارش کردند که ورزش حاد باعث افزایش سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد شده که به نوبه خود با فعالسازی PPAR δ باعث افزایش بیان ANGPTL4 در عضله اسکلتی می‌شود (۴۵). اگرچه در این پژوهش سطوح PPAR δ اندازه‌گیری نشد، اما با توجه به کاهش درصد چربی بدن و پروفایل

^۳ . Calberg

^۱ . Lee

^۴ . Catoire

^۲ . Toll-like receptor 4



تحقیقات بیشتر در قالب پروتکل‌های تمرینی متفاوت در مردان و آزمودنی‌های سنین مختلف پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

اثرات تمرین در آب به‌صورت بهبود شاخص‌های سندرم متابولیک و سطوح سرمی هپاتوکین‌های منتخب (Fetuin-A، ANGPTL4، FGF21) در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو آشکار شد که موجب کاهش وزن و در نتیجه بهبود خطرات ناشی از دیابت و تعدیل عوامل بیوشیمیایی خطرناک قلبی عروقی مانند سطوح پلاسمایی پروفایل لیپیدی و برخی شاخص‌های آتروپومتریکی مرتبط با آن گردید. گرچه مکانیسم‌های دخیل در این تغییرات به‌طور کامل مشخص نشده‌اند، اما این تمرینات ممکن است به‌عنوان یک درمان مکمل برای بیماران دیابتی چاق مفید باشد، زیرا تمرینات در آب به دلیل استفاده از توده عضلات بزرگتر برای کاهش مقاومت در برابر آب، باعث مصرف انرژی اضافی شده و با بهبود ترکیب بدن می‌تواند در کاهش عوارض دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی این بیماران موثر باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمام آزمودنی‌های شرکت در مطالعه اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

در انجام مطالعه‌ی حاضر، نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی نداشتند.

منابع

- Mir Hossein M, Esfarjani F, Marandi M, Khalilzadeh S, Mirhosseini H. Yoga Effects on Type 2 Diabetes Mellitus Parameters. *Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2014;1(22):880-91.
- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;20(4):546.
- Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA clinical*. 2016;5:108-13.
- Yoo HJ, Choi KM. Hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases. *Diabetes & metabolism journal*. 2015;39(1):10-5.
- Stefan N, Häring H-U. The role of hepatokines in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(3):144-52.
- Aryal B, Price NL, Suarez Y, Fernández-Hernando C. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine*. 2019;25(8):723-34.
- Emoto M, Mori K, Lee E, Kawano N, Yamazaki Y, Tsuchikura S, et al. Fetuin-A and atherosclerotic

پژوهشی نشان دادند که پس از هشت هفته تمرین استقامتی تغییرات معنی‌داری در میزان FGF21 مردان چاق مشاهده نشد (۴۹). تفاوت‌های موجود در یافته‌های این تحقیقات با مطالعه حاضر را می‌توان به تفاوت در گروه‌های مورد بررسی، مدت و شدت تمرین، سن، جنس، تعداد نمونه‌ها و همچنین فاصله زمانی بین آخرین جلسه تمرینی و نمونه‌گیری نسبت داد. همخوانی با یافته‌های حاضر، همبستگی مثبت سطوح FGF21 با مقدار فعالیت جسمانی نشان داده شده است، در واقع فعالیت منظم ورزشی با افزایش ظرفیت هوازی و حساسیت به FGF21 را افزایش می‌دهد (۲۶، ۲۷). یافته‌های مطالعه حاضر با یافته‌های دلویی و همکاران همسو می‌باشد که افزایش معنی‌دار FGF21 را در مردان چاق گزارش کردند (۴۷). مرویل و همکاران گزارش کردند که فعالیت استقامتی به مدت یک ساعت و یک وهله فعالیت مقاومتی با حجم بالا باعث افزایش معنی‌دار سطوح سرمی FGF21 در پاسخ به فعالیت استقامتی شد؛ در حالی که در فعالیت مقاومتی افزایش مشاهده نشد. همچنین، غلظت سرمی FGF21 فعالیت استقامتی در مقایسه با فعالیت مقاومتی بالاتر بود و این افزایش سرمی FGF21 را به افزایش گلوکاگون سرمی نسبت دادند و بیان کردند که FGF21 و گلوکاگون در فعالیت استقامتی به‌صورت هماهنگ تنظیم می‌شوند (۲۹). به علاوه، کوواس راموس^۱ و همکاران نشان دادند سطح سرمی FGF21 پس از دو هفته فعالیت بدنی به میزان قابل توجهی افزایش یافت. این افزایش با پارامترهای بالینی مربوط به پاسخ آدرنژیک و لیپولیتیک به ورزش ارتباط مثبت داشت (۲۷). بیان شده است که پاسخ آدرنژیک در زنان بدون آمادگی بدنی بیشتر است که در مطالعه حاضر نیز زنان از جامعه غیر فعال انتخاب شده بودند. میزان پایه قند خون ناشتا، اسید چرب آزاد سرم، اپی نفرین و ضربان قلب با افزایش میزان FGF21 در تمرینات ورزشی ارتباط دارد (۵۰). در واقع تمرینات ورزشی به علت افزایش فعالیت اسیدهای چرب آزاد، فعالیت انسولین و فعالسازی مسیر AMPK و انتقال GLUT4 در سطح سلول‌های عضلانی و گلوکز مصرفی باعث افزایش FGF21 می‌شود (۲۱). تمرینات ورزشی از طریق تاثیر مثبت اپی نفرین روی گیرنده‌های بتا آدرنژیک موجب افزایش لیپولیز در بافت چربی شده و اسیدهای چرب آزاد سرم افزایش می‌یابد (۵۱). افزایش اسیدهای چرب آزاد از طریق فعالسازی PPAR α می‌تواند به‌طور مستقیم بیان FGF21 را تحریک کند. از طرفی، تمرینات ورزشی با فعالسازی پروتئین کیناز AMP باعث تحریک PPAR α می‌شود که به عنوان یک فاکتور رونویسی مهم کبدی باعث افزایش FGF21 می‌شود (۵۰). بنابراین این احتمال وجود دارد که پاسخ اسیدهای چرب آزاد، سیگنال مهم برای افزایش غلظت FGF21 باشد. در تحقیق حاضر سطوح اسیدهای چرب اندازه‌گیری نشد، اما درصد چربی بدن با تمرین در آب کاهش یافت که می‌تواند شاخص غیرمستقیم افزایش اسیدهای چرب در خون برای سوختن باشد. اگر تمرینات ورزشی منظم به صورت طولانی مدت و با شدت کافی اجرا شود، فراخوانی اسیدهای چرب آزاد بیشتر شده و این عامل می‌تواند سازوکاری در جهت افزایش FGF21 باشد. افزایش ترشح FGF21 از عضلات اسکلتی و کبد که از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های متابولیکی بدن می‌باشند و بر بافت‌های مختلف عمل می‌کنند، از بروز بیماری‌های متابولیکی مانند چاقی، دیابت نوع ۲ و قلبی-عروقی جلوگیری می‌کند. با این همه، جهت درک سازوکارهای مولکولی مربوطه، لزوم انجام

^۱. Cuevas-Ramos



21. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Åkerstrom T, et al. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2009;58(12):2797-801.
22. Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Ruth TY, Mangelsdorf DJ, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell*. 2012;148(3):556-67.
23. Azali Alamdari K, Khalafi M. The effects of high intensity interval training on serum levels of fgf21 and insulin resistance in obese men. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2019;18(1):41-8.
24. Malin SK, Mulya A, Fealy CE, Haus JM, Pagadala MR, Scelsi AR, et al. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Physiology*. 2013;115(7):988-94.
25. Malin SK, Del Rincon JP, Huang H, Kirwan JP. Exercise-induced lowering of fetuin-A may increase hepatic insulin sensitivity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014;46(11):2085.
26. Habibi MA, TOFIGHI A, GHADERI PF, TOLOUEI AJ, Ehsani FM. Effect of Three Different Exercise Training Modalities on Blood Lipid Profile, Fetuin-A, and Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) in Visceral Adipose Tissue of Obese Rats. 2020.
27. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PloS one*. 2012;7(5):e38022.
28. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2016;101(1):191-8.
29. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):464-9.
30. Shabkhiz F, Khalafi M, Rosenkranz S, Karimi P, Moghadami K. Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled clinical trial. *European journal of sport science*. 2021;21(4):636-45.
31. Cullberg K, Christiansen T, Paulsen S, Bruun J, Pedersen S, Richelsen B. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity*. 2013;21(3):454-60.
32. Khosravi N, Soori R, Mirshafiei SA, Gholijani F. Effects 12 weeks of endurance training on serum levels of angiopoietin-like protein 4 and lipids profile obese in women aged 50-65 years. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2018;6(11):121-33.
33. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration calcified plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(6):873-8.
8. Seo JA, Kim NH. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2012;36(1):26-8.
9. Pan X, Wen SW, Bestman PL, Kaminga AC, Acheampong K, Liu A. Fetuin-A in Metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(3):e0229776.
10. Trepanowski J, Mey J, Varady K. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International journal of obesity*. 2015;39(5):734-41.
11. Al-Said NH, Taha FM, Abdel-Aziz GM, Abdel-Tawab MS. Fetuin-A level in type 2 diabetic patients: relation to microvascular complications. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2018;30(3):121-30.
12. Wang Y, Koh W-P, Jensen MK, Yuan J-M, Pan A. Plasma Fetuin-A Levels and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Population: A Nested Case-Control Study. *Diabetes & metabolism journal*. 2019;43(4):474-86.
13. Zhou Z-w, Ju H-x, Sun M-z, Chen H-m, Fu Q-p, Jiang D-m. Serum fetuin-A levels in obese and non-obese subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*. 2018;476:98-102.
14. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S, et al. NF- κ B mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochemical journal*. 2010;429(3):451-62.
15. Grootaert C, Van de Wiele T, Verstraete W, Bracke M, Vanhoecke B. Angiopoietin-like protein 4: health effects, modulating agents and structure-function relationships. *Expert review of proteomics*. 2012;9(2):181-99.
16. Koliwad SK, Kuo T, Shipp LE, Gray NE, Backhed F, So AY-L, et al. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4, fasting-induced adipose factor) is a direct glucocorticoid receptor target and participates in glucocorticoid-regulated triglyceride metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(38):25593-601.
17. Lichtenstein L, Berbée JF, van Dijk SJ, van Dijk KW, Bensadoun A, Kema IP, et al. Angptl4 upregulates cholesterol synthesis in liver via inhibition of LPL-and HL-dependent hepatic cholesterol uptake. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(11):2420-7.
18. Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9.
19. Itoh N. FGF21 as a hepatokine, adipokine, and myokine in metabolism and diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:107.
20. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008;149(12):6018-27.



47. Abbassi Daloui A, Maleki Delarestaghi A. The Effect of Aerobic Exercise on Fibroblast Growth Factor 21 and Adiponectin in Obese Men. *Journal of Sport Biosciences*. 2017;9(1):109-21.
48. Morville T, Sahl RE, Trammell SA, Svenningsen JS, Gillum MP, Helge JW, et al. Divergent effects of resistance and endurance exercise on plasma bile acids, FGF19, and FGF21 in humans. *JCI insight*. 2018;3(15).
49. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *International journal of obesity*. 2014;38(5):707-13.
50. Berglund ED, Kang L, Lee-Young RS, Hasenour CM, Lustig DG, Lynes SE, et al. Glucagon and lipid interactions in the regulation of hepatic AMPK signaling and expression of PPAR α and FGF21 transcripts in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;299(4):E607-E14.
51. De Glisezinski I, Larrouy D, Bajzova M, Koppo K, Polak J, Berlan M, et al. Adrenaline but not noradrenaline is a determinant of exercise-induced lipid mobilization in human subcutaneous adipose tissue. *The Journal of physiology*. 2009;587(13):3393-404.
- in adults: systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2021;20(1):23-33.
34. Ravasi AA, Azali Alamdari KJRiSM, Technology. Effect of exercise training on serum FGF21 level in adults with metabolic disorders, A meta-analytic Study.0-.
35. Rees JL, Johnson ST, Boulé NG. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2017;54(10):895-904.
36. Nawrocka A, Mynarski W. Objective assessment of adherence to global recommendations on physical activity for health in relation to spirometric values in nonsmoker women aged 60–75 years. *Journal of aging and physical activity*. 2017;25(1):123-7.
37. Kravitz L, Vivian H. Body Composition Assessment. Pridobljeno; 2014.
38. Rafiei A, Jazi AA, Banitalebi E. Effect of a 12-week aquatic exercise on serum chemerin levels in men with type 2 diabetes. *Iranian journal of rehabilitation research*. 2018;5(1):19-26.
39. Yavari A, Najafipoor F, Aliasgarzadeh A, Niafar M, Mobasser M. Effect of aerobic exercise, resistance training or combined training on glycaemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Biology of Sport*. 2012;29(2):135.
40. Rahimi N, Marandi SM, Kargarfard M. The effect of Eight Weeks Aquatic Training on Lipid Profile of Patients who Suffer from Type II Diabetes. *Journal of Isfahan Medical School*. 2011;29(148).
41. Santos J, Ribeiro S, Gaya A, Appell H-J, Duarte J. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *International journal of sports medicine*. 2008;29(10):785-94.
42. Lee S, Norheim F, Gulseth HL, Langlete TM, Kolnes KJ, Tangen DS, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiological reports*. 2017;5(5):e13183.
43. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):1-11.
44. Zhang L-Y, Liu T, Teng Y-Q, Yao X-Y, Zhao T-T, Lin L-Y, et al. Effect of a 12-week aerobic exercise training on serum fetuin-A and adipocytokine levels in type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018;126(08):487-92.
45. Soori R, Khosravi N, Mirshafiey SA, Gholijani F, Rezaeian N. Effects of Resistance Training on Angiotensin-Like Protein 4 and Lipids Profile Levels in Postmenopausal Obese Women. *Sport Physiology*. 2018;9(36):39-58.
46. Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E, Mudde K, Hendriks HF, Hesselink MK, et al. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(6):969-74.

