

The effects of 12 weeks of aerobic exercise and ketogenic diet on secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) levels and metabolic factors in middle-aged men with metabolic syndrome: A double blind placebo-controlled parallel group study

Bahloul Ghorbanian ^{1*}, Alexei Wong ², Asgar Iranpour ³

Receive 2023 January 23; Accepted 2023 March 18

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of 12 weeks of aerobic exercise combined with a ketogenic diet on Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) levels and metabolic syndrome factors in middle-aged men with metabolic syndrome. **Methods:** 40 middle-aged men with metabolic syndrome were randomly divided into control (n = 10), aerobic exercise (n = 10), ketogenic diet (n = 10), and aerobic exercise and ketogenic diet (n = 10) groups. The intervention groups performed aerobic exercise and ketogenic diet control for 12 weeks. In the pre-test stages and after 12 weeks, SFRP5 protein levels and metabolic syndrome factors (fasting glucose, lipid profile, blood pressure and waist circumference) were evaluated in four study groups. **Results:** In between-group comparison, the group of aerobic exercise combined with ketogenic diet caused a significant increase in SFRP5 (p=0.04) in middle-aged men with metabolic syndrome compared to the control group. The comparison of other groups in this index did not show any significant difference from each other (p≤0.05). In within-group comparison, the results showed that in all three intervention groups, the level of SFRP5 (aerobic exercise group: p=0.001; ketogenic diet group: p=0.001; and aerobic exercise group with ketogenic diet p=0.001) had a significant increase and the highest increase was in the aerobic exercise group with ketogenic diet. **Conclusions:** Aerobic exercise combined with a ketogenic diet has better effects than a single aerobic exercise and ketogenic diet to control metabolic risks in middle-aged men with metabolic syndrome.

Keywords: Aerobic Training, ketogenic diet, Secreted frizzled-related protein 5(SFRP5), metabolic syndrome.



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

1. Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

*Corresponding Author:

Email: b.gorbanian@gmail.com

2. Associate Professor, Department of Health and Human Performance, Marymount University, Arlington, VA, United States

3. PhD in sport physiology, Department of sports physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Cite as: Ghorbanian, Bahloul. Wong, Alexei. Iranpour, Asgar. The effects of 12 weeks of aerobic exercise and ketogenic diet on secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) levels and metabolic factors in middle-aged men with metabolic syndrome: A double blind placebo-controlled parallel group study. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2025; 12(1): 13-27.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28260.1539

:



Extended abstract

Background

Adipokines are a variety of cytokines secreted by adipocytes (1). Low-grade inflammatory responses and insulin resistance are the main factors in the formation of adipokines. However, dysregulation of adipokines can lead to pathogenic conditions of obesity and type 2 diabetes (2). Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5), a newly recognized adipokine, controls inflammatory cells within adipose tissue by neutralizing the abnormal activation of the N-terminal kinase (3). This adipokine is also associated with glucose metabolism. A study by Mori et al. (2012) showed that SFRP5 suppresses mitochondrial oxidative metabolism by inhibiting Wnt signal and stimulates adipocyte growth during the obesity process (4). In another study by Rulifson et al. (2014), SFRP5 was mentioned as a negative regulator of glucose metabolism and pancreatic beta cells (5). However, the results of studies in this field indicate different patterns for this adipokine. In a recent study, Hee et al. (2020) reported that SFRP5 levels decreased in patients with type 2 diabetes and that there was a negative correlation between SFRP5 levels and abdominal fat (3). SFRP5 is expressed in target tissues such as adipose tissue, skeletal muscle and liver. Additionally, the effects of SFRP5 on insulin sensitivity have been reported in some studies (6). SFRP5 is involved in insulin secretion through the Wnt signal pathway with transcription factor TCF7L2. Inactivated SFRP5 in rats activates pancreatic beta cell proliferation and increased B-catenin and TCF7L2 levels. Thus, this process indicates the destructive role of SFRP5 in the Wnt signal pathway in pancreatic beta cells (7).

Metabolic disorders, including central obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension, are among the general health threats that, if left unchecked, can have adverse consequences (8). Body mass index is known as a popular measure of overweight and obesity among people in the community (9). However, it is important to study the metabolic changes related to insulin resistance in individuals with metabolic disorders (10). According to the American Diabetes Association, pre-diabetes is defined as an increase in fasting blood sugar levels of 100-125 mg/dL and impaired glucose flow of 140-199 mg/dL (11). Aggregation of metabolic risk factors such as atherosclerotic dyslipidemia (elevated serum triacylglycerol and apolipoprotein B), increase in low-density lipoprotein, decrease in high-density lipoprotein levels, increase in cholesterol levels, increase in blood pressure and plasma glucose defined as metabolic syndrome (12). Obesity and its associated metabolic syndrome have been a common health concern since 1975, that according to the World Health Organization (WHO) report adult overweight and obesity in the world are 39% and 13%, respectively. Also, 40% of the population over the age of 60 have metabolic syndrome. Interestingly, the five main components of metabolic syndrome, including obesity, fasting blood sugar, high triglyceride levels, low levels of high-density lipoprotein, and hypertension, can may be affected by carbohydrate restriction (13).

With the industrialization of food supply over the past few centuries, we have access to extra calories and processed foods with processed sugars and carbohydrates. Related to this nutritional behavior, we have increased obesity and overweight with worsening metabolic status (14). By restricting dietary carbohydrates, insulin secretion can be stabilized at lower levels. When insulin levels are low, fat stored in adipose tissue is lipolyzed by hormone-sensitive lipase (15). After the release of hormone-sensitive lipase, the free fatty acids in the hepatic mitochondria are beta-oxidized to produce acetyl-coA to produce ketone bodies. This process can cause nutritional ketosis, which can lead to altered metabolism (16). Ketogenic nutrition can be considered and defined as a deliberate restriction of carbohydrate intake in the diet to accelerate the production of ketones and create a metabolic effect that stabilizes blood sugar, reduces insulin secretion and thus reduces the anabolic and tumor effects of downstream signaling pathways in insulin resistance. This type of diet is consisting of 5-10% of carbohydrates (less than 20-50 grams of carbohydrates per day), sufficient protein (1-1.5 grams per kilogram of body weight per day) and consumption of fats until satiety. Therefore, ketogenic nutrition is characterized by a blood ketone level of 0.5 to 3 mg / dL (17). After weeks, adaptation to ketones occurs, indicating that the body is able to adapt and react initially using ketones for fuel (17).

Daily decrease in physical activity levels in healthy adults is associated with negative metabolic consequences such as decreased insulin sensitivity and increased abdominal fat (18). Therefore, increasing physical activity has been introduced as a way to prevent the increasing of insulin resistance during metabolic disorders (19). Some studies have shown a strong association between obesity and physical inactivity (20). There is an inverse relationship between physical activity with body mass index and waist circumference (21). Studies have shown that having an active lifestyle can prevent the increase of metabolic syndrome (18-21). The noteworthy point in this regard is that weight loss due to participation in sports activities leads to less reduction of muscle mass than fat compared to weight loss due to dietary control (22). Because maintaining a lean body mass is essential for better glucose transport and fat metabolism. Reducing fat mass is also beneficial for improving cytokines, which are associated with controlling the status of the metabolic syndrome (23). In this regard, the aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise combined with ketogenic diet on levels of secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) in middle-aged men with metabolic syndrome.

Results:

Descriptive analysis of the data showed that the subjects in this study in baseline have the mean and standard deviation of age 53.97 ± 2.85 years, weight 94.80 ± 4.18 kg, body mass index 31.09 ± 1.04 kg/m². The results of repeated measures factor analysis of variance showed that the interaction effect of three factors of time, exercise and ketogenic diet on serum SFRP5 was significant ($p \geq 0.05$). Due to the significant interaction effect of the above factors, paired t-test was used to compare the variables within the group. The results showed that in all three intervention groups, SFRP5 (aerobic exercise group: $p = 0.001$; Ketogenic diet group ($p = 0.001$) and aerobic exercise group with ketogenic diet ($p = 0.001$) had a significant increase and the highest increase was in the aerobic exercise group with ketogenic diet control.

Due to the paired t-test significance results, to compare the intervention groups (between groups) with the control group, analysis of variance and Tukey post hoc test were used, which showed that in the case of SFRP5, the aerobic exercise group with ketogenic diet in comparison with the control group causes a significant increase in SFRP5 in middle-aged men with metabolic syndrome ($p = 0.04$). Comparison of other groups in SFRP5 did not show a significant difference compared to each other ($p \leq 0.05$). So, we can point to the results of comparing the control group with the aerobic exercise group ($p = 0.10$), which compared to the group with the ketogenic diet ($p = 0.77$) causes a non-significant increase in the SFRP5. This means that in the significant increase of SFRP5 in comparing the aerobic exercise group combined with the ketogenic diet with the control group, the role of aerobic exercise is more than the ketogenic diet. However, none of these exercise and dietary interventions alone cause a significant increase in this index.

Conclusion

The aim of this study was to investigate the effect of 12 weeks of aerobic exercise with and without ketogenic diet on Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) in middle-aged men with metabolic syndrome. The results of this study showed that despite the effects of aerobic exercise and ketogenic diet on the SFRP5, aerobic exercise combined with ketogenic diet has far more favorable effects on this marker. Insulin resistance is a major feature of metabolic disorders that manifests itself in the onset of most diseases or metabolic disorders. Therefore, control of insulin levels using exercise and dietary interventions, especially in people with insulin resistance (metabolic disorders, including metabolic syndrome) seems necessary. Therefore, foods with a high insulinergic response may be associated with less satiety. Not surprisingly, the relationship between dietary carbohydrate intake and metabolic syndrome is complex due to the important hormonal and regulatory role played by insulin, lipoproteins, and inflammatory markers. However, it has been shown that one of the benefits of nutritional ketosis for weight loss may be attributed to the appetite suppressant effects of ketone bodies. Finally, the health benefits of participating in an aerobic exercise program and controlling a ketogenic diet can be noted. However, in order to complete the information in this field, a follow-up period is required for better discuss in this regard. Therefore, one of the research limitations of this study can be the lack of follow-up period in the study population. It is suggested to future studies in this field to have a follow-up period by implementing these interventions in their study groups.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال دوازدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۴۰۴؛ صفحات ۱۲-۱

Open Access

مقاله پژوهشی

اثرات ۱۲ هفته فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک بر سطوح پیتید ۵ ترشحاتی مرتبط با فریزلد (SFRP5) و عوامل متابولیکی در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک: یک مطالعه دو

سویه کور با گروه‌های موازی

بهلول قربانیان^{۱*}، الکسی وانگ^۲، عسگر ایران پور^۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۷

چکیده

هدف: هدف از این مطالعه، بررسی اثرات ۱۲ هفته تمرین هوازی توأم با رژیم غذایی کتوژنیک بر سطوح پیتید ۵ ترشحاتی مرتبط با فریزلد (SFRP5) و شاخص‌های سندرم متابولیک در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک بود. **روش شناسی:** ۴۰ مرد میانسال مبتلا به سندروم متابولیک به صورت تصادفی در گروه‌های کنترل (۱۰ نفر)، تمرین هوازی (۱۰ نفر)، رژیم غذایی کتوژنیک (۱۰ نفر) و تمرین هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک (۱۰ نفر) تقسیم شدند. گروه‌های مداخله به مدت ۱۲ هفته تمرین هوازی و کنترل غذایی کتوژنیک را اجرا کردند. در مراحل پیش‌آزمون و پس از ۱۲ هفته، سطوح پروتئین SFRP5 و شاخص‌های سندرم متابولیک (گلوکز ناشتا، پروفایل لیپیدی، فشار خون و دور کمر) در چهار گروه مطالعه ارزیابی شدند. **یافته‌ها:** در مقایسه بین گروهی، گروه تمرین هوازی توأم با رژیم غذایی کتوژنیک در مقایسه با گروه کنترل سبب افزایش معنی‌دار در شاخص SFRP5 ($p=0/04$) در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک شد. مقایسه سایر گروه‌ها در این شاخص نسبت به هم‌دیگر تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($p \geq 0/05$). در مقایسه درون گروهی، نتایج نشان داد در هر سه گروه مداخله میزان SFRP5 (گروه تمرین هوازی: $p=0/001$ ؛ گروه رژیم غذایی کتوژنیک: $p=0/001$ و گروه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی کتوژنیک: $p=0/001$) افزایش معنی‌داری داشته است و بیشترین افزایش در گروه تمرین هوازی همراه با کنترل رژیم غذایی کتوژنیک بود. **نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی توأم با رژیم غذایی کتوژنیک نسبت به تمرین هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک تکی جهت کنترل خطرات متابولیکی در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک اثرات بهتری دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، رژیم غذایی کتوژنیک، SFRP5، سندروم متابولیک.



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

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز-ایران (نویسنده مسئول):
b.gorbanian@gmail.com
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه سلامت و عملکرد انسانی، دانشگاه ماریمونت، آرلینگتون-ایالات متحده آمریکا
۳. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل-ایران.

نحوه ارجاع: قربانیان، بهلول، وانگ، الکسی، ایران پور، عسگر. "اثرات ۱۲ هفته فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک بر سطوح پیتید ۵ ترشحاتی مرتبط با فریزلد (SFRP5) و عوامل متابولیکی در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک: یک مطالعه دو سویه کور با گروه‌های موازی". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۴؛ ۱۲ (۱): ۱۳-۲۷.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28260.1539



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

SFRP5 بر اختلالات متابولیک مطرح شده است (۶). در یک مطالعه توسط موری و همکاران^۹ نشان داده شد که SFRP5 با مهار سیگنالی Wnt متابولیسم اکسیداسیون میتوکندریایی را سرکوب کرده و رشد آدیپوسیت در طول فرآیند چاقی را تحریک می‌کند (۴). این در حالی است که در مطالعه دیگری توسط رولیفسون و همکاران^{۱۰} از SFRP5 به عنوان تنظیم‌کننده منفی برای متابولیسم گلوکز و سلول‌های بتای پانکراس یاد شد (۷). به هر حال نتایج مطالعات در این زمینه گویای نقش‌های متفاوت برای این آدیپوکاین می‌باشد. در یک مطالعه اخیر هی و همکاران^{۱۱} گزارش کردند که سطوح SFRP5 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم کاهش می‌یابد و بین سطوح SFRP5 و چربی شکمی همبستگی منفی وجود دارد (۸). در بافت‌های هدف انسولین از قبیل بافت آدیپوز، عضله اسکلتی و کبد SFRP5 بیان می‌گردد (۹). همچنین SFRP5 از طریق مسیر سیگنالی Wnt با فاکتور رونویسی TCF7L2 در ترشح انسولین نقش ایفا می‌کند (۳). SFRP5 خاموش شده در رت‌ها تکثیر سلول‌های بتای پانکراس را فعال کرده و سطوح B-کاتینین^{۱۲} و TCF7L2 را افزایش می‌دهد. بنابراین این فرآیند نشان‌دهنده نقش مخرب SFRP5 در مسیر سیگنالی Wnt در سلول‌های بتای پانکراس می‌باشد (۱۰).

مسئله اصلی در این زمینه اثرات مخرب سبک زندگی کم‌تحرک (۱) و مصرف رژیم غذایی دارای سوبسترای کربوهیدراتی (۱۱) در افراد مبتلا به سندروم متابولیک می‌باشد. با صنعتی شدن عرضه مواد غذایی در چند قرن گذشته، ما از کالری اضافی و محصولات غذایی با قند و کربوهیدرات فرآوری شده برخوردار شده‌ایم. مرتبط با این رفتار غذایی، ما میزان چاقی و اضافه وزن را همراه با بدتر شدن وضعیت متابولیک افزایش داده‌ایم (۱۱). احتمال می‌رود با محدود کردن کربوهیدرات‌های غذایی، ترشح هورمون انسولین می‌تواند در سطوح پایین‌تر تثبیت شود. هنگامی که سطح انسولین پایین است، چربی ذخیره شده در بافت چربی از طریق لیپاز حساس به هورمون تحت لیپولیز قرار می‌گیرد (۱۲). پس از آزاد شدن لیپاز حساس به هورمون، اسیدهای چرب آزاد در میتوکندری کبدی تحت بتا اکسیداسیون قرار می‌گیرند تا استیل‌کوا برای تولید اجسام کتونی تولید شود. این فرآیند می‌تواند حالت کتوز تغذیه‌ای^{۱۳} را ایجاد کند، که می‌تواند منجر به تغییر متابولیسم گردد (۱۳). تغذیه کتوژنیک را می‌توان به عنوان محدودیت عمدی مصرف کربوهیدرات در رژیم غذایی برای تسریع تولید کتون‌ها و ایجاد یک اثر متابولیکی که باعث تثبیت قند خون، کاهش ترشح انسولین و در نتیجه کاهش اثرات آنابولیک و پیامدهای توموری مسیرهای سیگنالی پایین‌دستی مقاومت طولانی‌مدت انسولین، تعریف کرد. این نوع

مقدمه

اختلالات متابولیکی شامل چاقی مرکزی بدن، مقاومت به انسولین، اختلالات چربی خون و پرفشار خونی از جمله عوامل تهدیدکننده سلامتی عمومی می‌باشند که در صورت عدم کنترل می‌توانند با پیامدهای ناگوار همراه باشند (۱). شاخص توده بدنی به عنوان اندازه‌گیری پرطرفدار وضعیت اضافه وزنی و چاقی در بین افراد جامعه شناخته شده است. با این وجود، بررسی تغییرات متابولیکی پیرامون مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به اختلالات متابولیکی اهمیت فراوانی دارد. طبق اعلام انجمن دیابت آمریکا^۱ یک وضعیت پیش دیابتی به صورت افزایش سطوح قند خون ناشتا به میزان ۱۰۰-۱۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و اختلال در جریان گلوکز به میزان ۱۴۰-۱۹۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعریف می‌گردد (۲). تجمیع فاکتورهای خطر متابولیکی از قبیل آتروژنیک دیس‌لیپیدمی^۲ (بالا رفتن تری‌اسیل‌گلیسرول و آپولیپوپروتئین B سرم)، افزایش لیپوپروتئین کم‌چگال، کاهش سطوح لیپوپروتئین پرچگال، افزایش سطوح کلسترول، بالا رفتن فشار خون و گلوکز پلاسمایی تحت عنوان سندروم متابولیک معرفی می‌گردد (۳). چاقی و سندروم متابولیک مرتبط با آن یک نگرانی سلامتی مطرح شده از سال ۱۹۷۵ میلادی می‌باشد که طبق اعلام اخیر سازمان بهداشت جهانی اضافه وزنی و چاقی بزرگسالان در جهان به ترتیب به میزان ۳۹ و ۱۳ درصد می‌باشد. همچنین ۴۰ درصد جمعیت بالای ۶۰ سال مبتلا به سندروم متابولیک می‌باشند. جالب توجه است که پنج جزء اصلی معرف سندروم متابولیک شامل چاقی، قند خون ناشتا، سطوح بالای مقادیر تری‌گلیسیرید، سطوح پایین لیپوپروتئین پرچگال و پرفشارخونی با محدودیت مصرف کربوهیدرات می‌توانند تحت تاثیر قرار گیرند (۳).

آدیپوکاین‌ها^۴ تنوعی از سایتوکاین‌های^۴ ترشح شده توسط آدیپوسیت‌ها^۵ هستند. پاسخ‌های التهابی با درجه پایین^۶ و حساسیت انسولینی عوامل شکل‌گیری بیشتر آدیپوکاین‌ها می‌باشند این در حالی است که اختلال در تنظیم آدیپوکاین می‌تواند منجر به شرایط پاتوژنی چاقی و دیابت نوع دوم گردد (۴). پپتید ۵ ترشحی مرتبط با فریزلد^۷ (SFRP5) به عنوان یک آدیپوکاین شناخته شده جدید با خنثی‌سازی فعال‌شدگی غیر متعارف کیناز N-ترمینال^۸، سلول‌های التهابی درون بافت آدیپوز را کنترل می‌کند (۵). این آدیپوکاین همچنین با متابولیسم گلوکز مرتبط است. از آنجایی که SFRP5 مسیر سیگنالینگ Wnt را مهار می‌کند، اثرات محافظتی

⁸. non-canonical c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation

⁹. Mori and et al

¹⁰. Rulifson and et al

¹¹. He and et al

¹². B-catenin

¹³. Nutritional ketosis

¹. American Diabetes Association

². Atherogenic dyslipidemia

³. Adipokines

⁴. Cytokines

⁵. Adipocytes

⁶. low-grade

⁷. Secreted frizzled-related protein 5



متابولیکی موثر باشد. ۲- رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند در افزایش سطوح پروتئینی SFRP5 و بهبود پارامترهای متابولیکی مفید باشد. ۳- ترکیب مداخلات فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند نقش موثرتری در بهبود سطوح پروتئینی SFRP5 و پارامترهای متابولیکی داشته باشد. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی اثرات ۱۲ هفته فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک بر سطوح پروتئینی SFRP5 و عوامل متابولیکی در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک بود.

روش پژوهش

در مطالعه حاضر، روش تحقیق از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون بود. جامعه آماری این پژوهش را مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک شهر اردبیل در سال ۱۳۹۹ شمسی تشکیل دادند. تمامی آزمودنی‌ها فرم رضایت‌نامه شرکت آگاهانه در پژوهش را تکمیل کردند و مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز تمامی مراحل مجوز اخلاق (IR.TBZMED.REC.1399.880) در مرکز مطالعات کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20180724040579N3) دریافت شد. تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به سندروم متابولیک از بین جامعه آماری برای این مطالعه به صورت داوطلبانه اعلام آمادگی کردند. با این وجود، تعداد ۴۰ نفر از افراد دارای شرایط کامل ابتلا به سندروم متابولیک در قالب معیارهای ورود به پژوهش (دور کمر بالاتر از ۹۱/۵ سانتی‌متر، سطوح ترگلیسرید بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، سطوح لیپوپروتئین پرچگال کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولی بالاتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه، سطوح گلوکز خون بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و شاخص توده بدنی مساوی یا بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر مجذور قد) به عنوان آزمودنی‌های پژوهش انتخاب گردیدند (۱۶)، (۱۸). وضعیت درمان دارویی شرکت‌کننده در مطالعه شامل متفورمین به عنوان داروی خوراکی ضد دیابت (هشت مورد)، آملودیپین به عنوان داروی ضد فشار خون مسدودکننده کانال کلسیم (پنج مورد) و انالاپریل به عنوان داروی ضد فشار خون مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (دو مورد) و انسولین درمانی (چهار مورد) بود. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل داشتن سابقه فعالیت منظم قبل از مطالعه و یا حضور دائم و منظم در برنامه تمرینی، ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی از قبیل بیماری ایسکمیک قلبی، دارا بودن سطوح کراتینین سرمی بالاتر از ۲/۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، دارا بودن فشار خون دیاستولی/سیستولی بیشتر از ۱۶۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه، دفع پروتئین در خون به میزان بیش از یک گرم در روز، کاهش وزن بیش از ۱۰ درصد در طی دو ماه اخیر و مصرف سیگار و الکل (به دلیل اثر کاهشی مستقیم بر کاهش تون

تغذیه متشکل از ۱۰-۵ درصد کربوهیدرات (کمتر از ۵۰-۲۰ گرم کربوهیدرات در روز)، پروتئین کافی (یک الی یک و نیم گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز) و مصرف چربی‌ها تا زمان سیری فرد می‌باشد. به طور کلی، مشخصه تغذیه کتوژنیک سطح کتون خون به میزان نیم تا سه میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. پس از هفته‌ها، سازگاری با کتون اتفاق می‌افتد، که نشان می‌دهد بدن قادر به سازگاری و واکنش اولیه با استفاده از کتون‌ها برای سوخت است (۱۴).

مطالعات گذشته این موضوع را مطرح کرده‌اند که پاسخ انسولینی بالا به وعده غذایی ممکن است دریافت حجم غذایی را افزایش دهد (۱۵)، (۱۶). بنابراین در افراد دارای اختلالات متابولیکی از قبیل سندروم متابولیک، این امر می‌تواند بار مضاعف غذایی ایجاد کرده و بر میزان وخامت متابولیکی بیافزاید. در این مطالعه ما فرض می‌کنیم که محدودسازی کربوهیدرات دریافتی به عنوان عامل مستقیم بر تغییرات سطوح انسولین، می‌تواند یک راه چاره باشد. چه بسا کنترل و محدودسازی سوبسترای کربوهیدراتی حجم بالایی از مشکلات متابولیکی این بیماران را برطرف نماید. با این جود نمی‌توان به راحتی با کنترل یک مدل غذایی از اثرات سودمند فعالیت ورزشی چشم‌پوشی کرد.

کاهش روزانه سطح فعالیت بدنی در افراد بزرگسال سالم با پیامدهای منفی متابولیکی از قبیل کاهش حساسیت انسولینی و افزایش چربی شکمی همراه است. بنابراین، افزایش فعالیت بدنی به عنوان یک مسیر پیشگیری از گسترش مقاومت به انسولین در طول اختلالات متابولیک معرفی شده است. مطالعات چندی ارتباط قوی بین چاقی و بی‌تحرکی فیزیکی را نشان داده‌اند (۱۵). بین فعالیت فیزیکی با شاخص توده بدنی و دور کمر یک رابطه معکوسی وجود دارد. مطالعات نشان داده‌اند که داشتن سبک زندگی فعال می‌تواند از گسترش سندروم متابولیک پیشگیری نماید (۱۶). نکته قابل توجه در این زمینه این است که کاهش وزن ناشی از شرکت در فعالیت ورزشی منجر به کاهش کمتر توده عضلانی نسبت به چربی نسبت به کاهش وزن ناشی از کنترل غذایی می‌گردد. زیرا حفظ توده بدون چربی بدن برای انتقال بهتر گلوکز و متابولیسم چربی ضروری و کاملاً با اهمیت می‌باشد. همچنین کاهش توده چربی برای بهبود سایتوکاین‌ها مفید است، سایتوکاین‌هایی که با کنترل وضعیت سندروم متابولیک مرتبط هستند (۱۷). با در نظر گرفتن خواص شناخته شده مثبت فیزیولوژیکی و متابولیکی فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک و همچنین نقش پیشگیری یا درمان آنها در بهبود پارامترهای سندروم متابولیک و احتمال تحریک سطوح پروتئینی SFRP5 در راستای سازگاری‌های مثبت فیزیولوژیکی و متابولیکی، ما چنین فرض کردیم که: ۱- فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند در افزایش سطوح پروتئینی SFRP5 و بهبود پارامترهای

در این پژوهش، تجویز و کنترل رژیم غذایی با استناد به مطالعه گرین و همکاران (۱۹) و وارگاس و همکاران (۲۰) صورت گرفت. رژیم‌های غذایی تجویزی با تمرکز بر مصرف کربوهیدرات (با محدود کردن میزان مصرف کربوهیدرات تا ۳۰-۴۰ گرم در روز) بود، محدودیتی در کالری دریافتی روزانه و نوع چربی مصرفی یا غلظت کلسترول موجود در رژیم غذایی ایجاد نشد. در مرحله رژیم غذایی کنژونیک، آزمودنی‌ها به سطوح مواد مغذی مورد نظر (۶۵٪ چربی، ۲۰٪ پروتئین و کمتر یا مساوی ۵۰ گرم یا ۱۵٪ کربوهیدرات) تجویز شد و مشاوره و منابع تغذیه‌ای برای کمک به پایبندی به رژیم کنژونیک ارائه شد. نسخه‌های تجویزی شامل برنامه‌های غذایی روزانه پیشنهادی به صورت چاپی و یا ارسال الکترونیکی شامل لیست غذاهای "تشویق به خوردن غذا"، "خوردن در حد اعتدال" و "غذاهایی که از خوردن آن اجتناب شود" بود. لیست غذاهایی که تشویق به خوردن می‌شدند، شامل غذاهای غیرفرآوری شده، متشکل از سبزیجات برگ سبز، آجیل و تخمه‌های خام، تخم مرغ، گوشت حیوانات، لبنیات و روغن‌های گیاهی و چربی‌های آووکادو، نارگیل و زیتون بود. برنامه‌های غذایی و دستور العمل‌های پیشنهادی وعده‌های غذایی برای پاسخگویی به نیازهای ریز مغذی و با توجه ویژه به مصرف سدیم ارائه شد (۲۰، ۲۱). آزمودنی‌ها و محققان با استفاده از فضای مجازی و ارتباط مستقیم در باشگاه و خودگزارشی توسط آزمودنی‌ها رژیم غذایی را کنترل کردند. میزان و درصد درشت‌مغذی‌ها در هر جلسه با استفاده از نرم افزارهای تغذیه‌ای موجود در گوشی‌های هوشمند از جمله Samsung health و Nutrition fact آنالیز شد. جهت اطمینان از وضعیت سوخت و ساز کنژونیک به صورت هر دو هفته یک‌بار از نوار تست کتون ادرار مخصوص کنترل سطح کتون رژیم غذایی در بسته‌های ۱۰۰ تایی (برند ACON, San Diego, USA-CA92121-نماینده‌ی تولید شرکت بهین پژوهان) استفاده شد.

سنجش پپتید ۵ ترش‌حی مرتبط با فریزلد (SFRP5)

سطوح SFRP5 با استفاده از کیت سنجش آزمایشگاهی Human secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) ELISA Kit شرکت Elabscience Biotechnology Inc کشور ایالات متحده آمریکا شماره کاتالوگ E-EL-H5544 (حساسیت = 0.47 ng/mL دامنه‌ی تشخیص = 0.78-50 ng/mL) با روش سنجش جذب ایمنی مرتبط با آنزیم (ELISA) سنجیده شد.

سنجش شاخص‌های خطر متابولیک

شاخص‌های خطر متابولیک شامل: لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا و پایین (Kits HDL and LDL Pars Azmun)، تری‌گلیسیرید (Kits Cholesterol Pars Azmun)، کلسترول تام (Kits Cholesterol Pars Azmun) و گلوکز خون (اندازه‌گیری شده توسط 7 Magic I، آلمان) با کیت مربوطه سنجش شد. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در شریان بازویی راست از طریق فشارسنج جیوه‌ای با روش‌های استاندارد در مراحل پیش‌آزمون و بعد از ۱۲ هفته مداخله اندازه‌گیری شد. فشار خون

واگی) و انسولین بود. بنابراین تعداد ۲۰ آزمودنی به دلیل داشتن حداقل یک معیار خروج از مطالعه (هشت آزمودنی به دلیل گزارش ناراحتی‌های قلبی عروقی ناشی از استرس تمرین ورزشی، سه آزمودنی به دلیل دفع پروتئینی زیاد، هفت آزمودنی به دلیل مشاهده مصرف سیگار و دو آزمودنی به دلیل خود اظهاری مصرف الکل) از لیست آزمودنی‌ها کنار گذاشته شدند. سپس آزمودنی‌های پژوهش به صورت تصادفی با روش تصادفی‌سازی ساده با اعداد تصادفی در چهار گروه کنترل (۱۰ نفر)، تمرین هوازی (۱۰ نفر)، کنترل رژیم غذایی کنژونیک (۱۰ نفر) و تمرین هوازی توأم با کنترل رژیم غذایی کنژونیک (۱۰ نفر) تقسیم شدند. در دوره پیش‌آزمون و پس-آزمون (یک روز بعد از آخرین جلسه دوره مداخله تمرین ورزشی) نمونه‌های خونی به میزان ۱۰ میلی‌لیتر در وضعیت ناشتا به مدت ۱۲-۱۰ ساعت در محدوده‌ی ساعتی هشت تا نه صبح گرفته شد.

پروتکل تمرین هوازی

با استناد به راهنمای فعالیت ورزشی هوازی برای بیماران مبتلا به سندروم متابولیک کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) که مدت فعالیت ورزشی هوازی را برای این بیماران مساوی یا بیشتر از ۳۰ دقیقه در هر جلسه مجاز اعلام کرده است، دوره ۴۵ دقیقه‌ای فعالیت ورزشی هوازی راه رفتن و دویدن با دوره‌های ۱۵ دقیقه‌ای گرم و سرد کردن برای مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک با شدت متوسطی از فعالیت ورزشی هوازی (۶۰-۷۰ درصد ضربان قلب اوج معادل امتیاز ۱۳-۱۱ بر مقیاس بورگ) را با توالی سه جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته متوالی انتخاب گردید (۱۸). در چهار هفته اول (۱۲ جلسه اول) شدت تمرین برای هر دو گروه تمرین هوازی و تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی کنژونیک به میزان ۶۰ درصد ضربان قلب اوج تعیین شد، در چهار هفته دوم (جلسات ۱۳ تا ۲۴) شدت تمرین برای هر دو گروه تمرین هوازی و تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی کنژونیک به میزان ۶۵ درصد ضربان قلب اوج تعیین شد. در نهایت در چهار هفته سوم (جلسات ۲۵ تا ۳۶) شدت تمرین برای هر دو گروه تمرین هوازی و تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی کنژونیک به میزان ۷۰ درصد ضربان قلب اوج تعیین شد و با استفاده از سیستم ضربان‌سنج پولار پایش شد. در تمامی جلسات تمرینی در طول ۱۲ هفته، مدت جلسه تمرینی به میزان ۴۵ دقیقه در نوبت صبح در شهر اردبیل بود. در هر جلسه تمرینی از ساعت ۷ تا ۱۱ صبح تعداد ۲۰ آزمودنی (گروه تمرین هوازی و گروه تمرین هوازی توأم با رژیم غذایی کنژونیک) بر روی پنج تردمیل تمرین می‌کردند. در طول این مدت گروه کنترل فعالیت عادی روزانه خود را انجام می‌دادند. هر آزمودنی در جریان اجرای فعالیت ورزشی هوازی بر روی تردمیل تحت نظارت تیم پژوهشی متشکل از یک فیزیولوژیست ورزشی، پزشک تیم و دستیاران پژوهشی بود. هر گونه اختلال عملکردی ناشی از نارسایی قلبی عروقی، آسیب دیدگی احتمالی کاملاً تحت کنترل بود.

رژیم غذایی کنژونیک

نتایج آزمون تحلیل واریانس عاملی با اندازه‌گیری مکرر نیز حاکی از آن بود که اثر تعاملی سه عامل زمان، تمرین و رژیم غذایی کتوژنیک در خصوص مقدار سرمی SFRP5 معنادار بوده است ($p \leq 0.05$). با توجه به معناداری اثر تعاملی عوامل فوق، در ادامه برای مقایسه درون‌گروهی متغیرها از آزمون تی همبسته استفاده شد که نتایج نشان داد در هر سه گروه مداخله میزان SFRP5 (گروه تمرین هوازی: $p=0.001$ ؛ گروه رژیم غذایی کتوژنیک: $p=0.001$ و گروه تمرین هوازی همراه با رژیم غذایی کتوژنیک: $p=0.001$) افزایش معنی‌داری داشته است و در این شاخص بیشترین افزایش در گروه تمرین هوازی همراه با کنترل رژیم غذایی کتوژنیک بود.

مقایسه گروه‌های مورد مداخله (مقایسه بین‌گروهی) نشان داد در شاخص SFRP5، گروه تمرین هوازی توأم با رژیم غذایی کتوژنیک در مقایسه با گروه کنترل سبب افزایش معنی‌دار در شاخص SFRP5 در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک می‌گردد ($p=0.04$). مقایسه سایر گروه‌ها در این شاخص نسبت به همدیگر تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($p \geq 0.05$). در این بین می‌توان به نتایج مقایسه گروه کنترل با گروه تمرین هوازی ($p=0.10$) اشاره نمود که نسبت به مقایسه گروه کنترل با کنترل رژیم غذایی کتوژنیک ($p=0.77$) باعث افزایش غیرمعنی‌دار بهتری در شاخص SFRP5 گردید. بدین معنی که در افزایش معنی‌دار شاخص SFRP5 مقایسه گروه کنترل با گروه تمرین هوازی توأم با رژیم غذایی کتوژنیک، سهم تمرین هوازی بیشتر از کنترل رژیم غذایی کتوژنیک می‌باشد. هر چند هیچ کدام از این مداخله‌های ورزشی و غذایی به تنهایی سبب افزایش معنی‌دار در این شاخص نمی‌گردند. نتایج سایر متغیرهای اصلی پژوهش در جدول زیر ارائه شده است (جدول ۴).

سه بار (با فواصل دو دقیقه‌ای) اندازه‌گیری و سپس میانگین‌گیری شد. کیت ELISA انسولین (شماره کاتالوگ: E-EL-H2665، شرکت Elabscience Biotechnology Inc، ایالات متحده آمریکا) برای آنالیز انسولین سرم ناشتا استفاده شد.

سنجش حداکثر اکسیژن مصرفی و دور کمر حداکثر اکسیژن مصرفی با فرمول پیش‌بینی مصرف اکسیژن که در آن شرکت‌کنندگان بر روی تردمیل تا حد توان با سرعت و شیب انتخابی خود راه رفته یا می‌دوند (با نظارت و کنترل وضعیت ظاهری تلاش حداکثری فرد)، تخمین زده شد (۲۷). انتهای قفسه سینه و بالای استخوان لگن به عنوان نقطه اندازه‌گیری دور کمر با متر نواری مدنظر بود.

$$\frac{3}{5} + \left[\frac{1}{8} \times \text{شیب} \times (\text{متر در دقیقه}) \right] + \left[\frac{1}{8} \times (\text{متر در دقیقه}) \times \text{سرعت} \right] =$$
 حداکثر اکسیژن مصرفی

آنالیز آماری

برای محاسبه حجم نمونه از نرم‌افزار G*power استفاده شد. بر اساس $\alpha = 0.05$ ، توان $0.85 (1-\beta)$ ، و اندازه اثر 0.2 ، حجم نمونه کل ۴۰ شرکت‌کننده (۱۰ شرکت‌کننده در هر گروه) جهت قدرت کافی برای تشخیص تغییرات قابل توجه در متغیرهای وابسته تحقیق مورد نیاز بود. توزیع طبیعی متغیرهای تحقیق با استفاده از آزمون نرمالیت‌هی شاپروویلیک در گروه‌های پژوهش مورد بررسی قرار گرفت. همچنین از آزمون لون برای بررسی تجانس واریانس‌ها استفاده شد. جهت مقایسه تفاوت‌های موجود میانگین گروه‌های پژوهش از آزمون تحلیل واریانس عاملی اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. برای بررسی اثر درون‌گروهی از آزمون تی همبسته استفاده شد. در نهایت از آزمون تعقیبی توکی جهت مقایسه گروه‌های مداخله با اثرات معنی‌دار دو دامنه استفاده شد. نتایج تمامی متغیرها به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شد.

یافته‌ها

بررسی توصیفی داده‌ها نشان داد که آزمودنی‌های مورد مطالعه در این پژوهش در وضعیت پایه دارای میانگین و انحراف معیار سنی $53/2 \pm 97/85$ سال، وزن $94/80 \pm 4/18$ کیلوگرم، شاخص توده بدنی $31/1 \pm 0.9/0.4$ کیلوگرم بر متر مربع و حداکثر اکسیژن مصرفی $28/1 \pm 10/90$ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بودند.

جدول ۱. برنامه تمرین هوازی

سرد کردن (۱۵ دقیقه)	فعالیت (دقیقه)	شدت فعالیت (درصدی از ضربان قلب اوج)	گرم کردن (۱۵ دقیقه)	تعداد جلسه	هفته
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۰		۳	۱
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۰		۳	۲
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۰		۳	۳
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۰		۳	۴
حرکت های کششی	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۵	دویدن نرم و حرکت های کششی	۳	۵
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۵		۳	۶
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۵		۳	۷
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۶۵		۳	۸
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۷۰		۳	۹
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۷۰		۳	۱۰
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۷۰		۳	۱۱
	۴۵ دقیقه دویدن بر روی نوارگردان	۷۰		۳	۱۲

جدول ۲. ترکیب درشت مغذی های رژیم غذایی کتوژنیک و طبیعی در گروه های مطالعه

گروه ها	هفته ۱-۲	هفته ۳-۴	هفته ۵-۶	هفته ۷-۸	هفته ۹-۱۰	هفته ۱۱-۱۲
پروتئین (g/day)	۱۴۵/۵ ± ۵/۰	۱۴۶/۰ ± ۲/۲	۱۴۵/۹ ± ۱/۵	۱۴۵/۶ ± ۱/۵	۱۴۴/۷ ± ۳/۵	۱۴۵/۷ ± ۶/۲
رژیم غذایی کتوژنیک	کربوهیدرات (g/day)	۱۰۹/۱ ± ۱/۵	۱۰۹/۵ ± ۱/۳	۱۰۹/۴ ± ۳/۶	۱۰۹/۲ ± ۱/۱	۱۰۸/۵ ± ۲/۹
چربی (g/day)	۲۱۰/۱۷ ± ۲/۱	۲۱۱/۰ ± ۴/۴	۲۱۰/۷ ± ۶/۳	۲۱۰/۳ ± ۳/۲	۲۰۹/۱ ± ۱/۹	۲۱۰/۵ ± ۳/۲
انرژی دریافتی (cal/day)	۲۹۱۰/۱ ± ۳/۹	۲۹۲۱/۶ ± ۴/۸	۲۹۱۸/۳ ± ۴/۱	۲۹۱۲/۳ ± ۴/۶	۲۸۹۵/۵ ± ۳/۱	۲۹۱۵/۲ ± ۴/۱
پروتئین (g/day)	۷۲/۵ ± ۴/۷	۷۲/۱ ± ۳/۹	۷۲/۸ ± ۲/۲	۷۲/۳ ± ۴/۲	۷۳/۰ ± ۵/۱	۷۲/۶ ± ۴/۷
تمرین هوازی	کربوهیدرات (g/day)	۴۳۵/۲ ± ۵/۲	۴۳۳/۱ ± ۴/۵	۴۳۶/۹ ± ۳/۲	۴۳۳/۸ ± ۶/۰	۴۳۸/۵ ± ۲/۶
چربی (g/day)	۹۶/۷ ± ۴/۱	۹۶/۲ ± ۲/۴	۹۷/۱ ± ۴/۸	۹۶/۴ ± ۳/۳	۹۷/۴ ± ۳/۱	۹۶/۸ ± ۴/۲
انرژی دریافتی (cal/day)	۲۹۰۱/۶ ± ۲/۷	۲۸۸۷/۵ ± ۵/۳	۲۹۱۳/۳ ± ۶/۶	۲۸۹۲/۳ ± ۴/۱	۲۹۲۳/۹ ± ۲/۵	۲۹۰۵/۴ ± ۷/۱
پروتئین (g/day)	۱۴۴/۷ ± ۶/۵	۱۴۵/۳ ± ۲/۴	۱۴۵/۵ ± ۳/۴	۱۴۵/۱ ± ۴/۰	۱۴۴/۸ ± ۲/۶	۱۴۵/۶ ± ۳/۵
رژیم غذایی کتوژنیک و تمرین هوازی	کربوهیدرات (g/day)	۱۰۸/۵ ± ۳/۶	۱۰۹/۰ ± ۳/۲	۱۰۹/۱ ± ۵/۷	۱۰۸/۸ ± ۲/۵	۱۰۸/۶ ± ۴/۸
چربی (g/day)	۲۰۹/۱ ± ۴/۳	۲۰۹/۹ ± ۳/۰	۲۱۰/۲ ± ۳/۹	۲۰۹/۵ ± ۵/۱	۲۰۹/۲ ± ۴/۹	۲۱۰/۳ ± ۳/۸



۲۹۱۲/۷±۴/۰	۲۸۹۷/۳±۳/۵	۲۹۰۲/۱±۴/۲	۲۹۱۰/۶±۴/۱	۲۹۰۷/۱±۵/۳	۲۸۹۵/۳±۵/۷	انرژی دریافتی (cal/day)
۷۲/۹ ±۴/۶	۷۲/۶ ±۳/۹	۷۲/۲ ±۴/۰	۷۲/۴ ±۵/۲	۷۲/۶ ±۵/۷	۷۲/۹ ±۲/۸	پروتئین (g/day)
۴۳۷/۵ ±۵/۱	۴۳۵/۶ ±۴/۳	۴۳۳/۲ ±۳/۲	۴۳۴/۷ ±۵/۵	۴۳۵/۹ ±۵/۰	۴۳۷/۷ ±۴/۵	کربوهیدرات (g/day)
۹۷/۲ ±۳/۶	۹۶/۸ ±۶/۱	۹۶/۲ ±۲/۵	۹۶/۶ ±۳/۷	۹۶/۸ ±۵/۳	۹۷/۲ ±۶/۶	چربی (g/day)
۲۹۱۷/۱ ±۳/۴	۲۹۰۴/۳ ±۴/۳	۲۸۸۸/۴ ±۶/۹	۲۸۹۸/۱ ±۴/۱	۲۹۰۶/۳ ±۴/۶	۲۹۱۸/۳ ±۳/۸	انرژی دریافتی (cal/day)

کنترل

جدول ۳. ویژگی های آزمودنی ها

متغیر / گروه	کنترل (n=۱۰)	تمرین هوازی (n=۱۰)	تغذیه کتوژنیک (n=۱۰)	تمرین هوازی و تغذیه کتوژنیک (n=۱۰)
سن (سال)	۵۳/۴۰±۰/۹۹	۵۳/۸۰±۱/۰۴	۵۴/۰۰±۰/۷۸	۵۴/۷۰±۰/۸۵
قد (سانتی متر)	۱۷۴/۸۰±۶/۲۸	۱۷۵/۰۰±۸/۲۹	۱۷۴/۶۰±۶/۳۵	۱۷۴/۱۰±۴/۵۸
وزن (کیلوگرم)	۹۳/۹۰±۱/۵۶	۹۶/۰۰±۱/۵۶	۹۴/۵۰±۱/۰۳	۹۴/۸۰±۰/۷۸
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور متر)	۳۰/۷۰±۰/۴۶	۳۱/۳۲±۰/۳۵	۳۱/۰۱±۰/۲۷	۳۱/۲۶±۰/۱۹
درصد چربی	۳۲/۵۴±۰/۶۷	۳۲/۵۸±۰/۵۲	۳۲/۱۱±۰/۶۰	۳۱/۸۱±۰/۶۸
دور کمر (سانتی متر)	۱۰۱/۱۰±۲/۲۵	۱۰۱/۸۰±۱/۹۸	۱۰۱/۸۰±۱/۶۸	۱۰۲/۸۰±۱/۶۸
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	۲۷/۴۷±۰/۶۸	۲۸/۵۷±۰/۷۰	۲۸/۲۸±۰/۵۲	۲۸/۰۸±۰/۵۰
کراتینین سرمی (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱/۲±۰/۲۸	۱/۱±۰/۵۹	۱/۱±۰/۳۶	۱/۰±۰/۸۸
دفع پروتئین (میلی گرم)	۱۲۵/۱۱±۸/۴۶	۱۱۸/۷۵±۱۱/۹۸	۱۳۱/۷۲±۱۶/۸۲	۱۴۸/۴۹±۱۰/۱۹



جدول ۴. میانگین و انحراف معیار متغیرهای فیزیولوژیکی و متابولیکی در حالت پایه و پس از ۱۲ هفته

گروه تمرین هوازی و کتوژنیک (n=10)		گروه تمرین هوازی (n=10)		گروه کتوژنیک (n=10)		گروه کنترل (n=10)		متغیر
پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	
۷/۴۱±۱/۰۰*†	۴/۷۹±۰/۸۵	۷/۱۰±۱/۸۸ *	۴/۷۲±۱/۶۷	۵/۹۰±۰/۸۴ *	۴/۵۹±۰/۸۶	۴/۸۵±۰/۷۵	۴/۷۴±۰/۷۹	SFRP5 (نانوگرم در میلی لیتر)
۱۰۹/۲۰±۴/۳۱*†	۱۲۳/۵۰±۵/۰۶	۱۲۰/۱۰±۵/۵۸*	۱۲۴/۲۰±۵/۴۹	۱۲۰/۷۰±۵/۰۵*	۱۲۵/۳۰±۶/۰۷	۱۲۲/۸۰±۴/۵۱	۱۲۲/۷۰±۵/۸۵	گلوکز ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۸۷/۹۰±۲/۷۶*†	۹۴/۸۰±۰/۷۸	۹۰/۰۰±۴/۷۳*†	۹۶/۰۰±۱/۵۶	۹۱/۴۰±۳/۰۹*	۹۴/۵۰±۱/۰۳	۹۳/۸۰±۴/۷۰	۹۲/۹۰±۱/۵۶	وزن بدن (کیلوگرم)
۲۷/۸۴±۱/۵۳*†	۳۱/۸۱±۰/۶۸	۲۹/۸۶±۱/۷۰*	۳۲/۵۸±۰/۵۲	۳۰/۱۵±۱/۶۵*	۳۲/۱۱±۰/۶۰	۳۲/۷۹±۱/۷۶	۳۲/۵۴±۰/۶۷	درصد چربی
۲۹/۰۲±۰/۷۳*	۳۱/۲۶±۰/۱۹	۲۹/۳۸±۰/۹۸*	۳۱/۳۲±۰/۳۵	۲۹/۹۹±۰/۹۰	۳۱/۰±۰/۱۲۷	۳۰/۶۹±۱/۲۷	۳۰/۷۰±۰/۴۶	شاخص توده بدنی
۲۳۴/۳۰±۵/۰۳*	۲۴۰/۵۵±۶/۸۱	۲۳۱/۵۰±۱۱/۵۳*	۲۳۸/۴۰±۱۱/۷۷	۲۳۵/۵۰±۶/۲۷*	۲۳۹/۵۰±۵/۸۷	۲۴۰/۵۰±۴/۴۰	۲۴۰/۹۰±۵/۸۰	کلسترول تام (میلی گرم در دسی لیتر)
۲۲۵/۰۰±۹/۷۱*†	۲۴۲/۸۰±۱۰/۱۳	۲۳۴/۳۰±۱۷/۳۲*	۲۴۴/۳۰±۱۲/۱۴	۲۳۲/۷۰±۱۲/۰۰*	۲۳۹/۴۰±۱۲/۱۰	۲۵۲/۲۰±۱۱/۹۸	۲۵۱/۸۰±۱۳/۶۳	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۸/۷۹±۱/۰۰*†	۱۰/۷۹±۰/۷۲	۹/۲۶±۱/۱۴*	۱۰/۷۵±۰/۵۸	۹/۷۵±۱/۰۰*	۱۰/۷۸±۰/۸۴	۱۰/۹۲±۰/۵۵	۱۰/۸۶±۰/۵۶	انسولین (میکرو واحد بین المللی در دسی لیتر)
۲/۳۷±۰/۳۰*†	۳/۲۹±۰/۲۶	۲/۷۴±۰/۳۲*	۳/۳۰±۰/۲۶	۲/۹۰±۰/۲۸*	۳/۳۳±۰/۳۱	۳/۳۱±۰/۲۳	۳/۲۹±۰/۲۹	مقاومت به انسولین
۴۲/۱۰±۴/۲۲*†	۳۶/۵۰±۴/۹۲	۳۸/۲۰±۲/۵۷*	۳۵/۰۰±۳/۸۲	۳۸/۳۰±۴/۰۸*	۳۵/۳۰±۴/۱۶	۳۵/۸۰±۲/۴۴	۳۴/۹۰±۴/۰۴	لیپوپروتئین پرچگال (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۴۳/۲۰±۷/۶۸*†	۱۵۵/۹۰±۷/۲۷	۱۴۷/۰±۱۰/۴۵*†	۱۵۷/۷۰±۸/۱۶	۱۵۰/۵۰±۸/۰۳*	۱۵۵/۶۰±۷/۴۱	۱۵۸/۷۰±۷/۱۶	۱۵۸/۱۰±۸/۲۳	لیپوپروتئین کم چگال (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۳۴/۲۰±۴/۹۸*	۱۳۸/۳۰±۵/۶۷	۱۳۳/۷۰±۲/۰۵*	۱۳۸/۸۰±۲/۵۲	۱۳۵/۰۰±۳/۵۵	۱۳۶/۲۰±۵/۰۰	۱۳۶/۴۰±۳/۲۷	۱۳۵/۷۰±۳/۷۷	فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)
۸۳/۶۰±۲/۰۶*	۸۵/۴۰±۲/۶۳	۸۴/۳۰±۱/۸۲*	۸۶/۷۰±۳/۴۰	۸۴/۱۰±۱/۱۹*	۸۵/۲۰±۱/۷۵	۸۵/۶۰±۱/۹۵	۸۵/۹۰±۲/۶۸	فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۱۰۰/۴۶±۲/۳۴*	۱۰۳/۰۳±۲/۸۱	۱۰۱/۳۰±۱/۵۸*	۱۰۴/۰۶±۲/۶۷	۱۰۰/۹۳±۱/۳۵	۱۰۲/۲۰±۲/۱۱	۱۰۲/۵۳±۱/۴۷	۱۰۲/۴۹±۲/۵۸	فشار خون متوسط (میلی متر جیوه)
۹۷/۹۰±۱/۹۶*	۱۰۲/۸۰±۱/۶۸	۹۸/۴۰±۲/۲۲*	۱۰۱/۸۰±۱/۹۸	۹۹/۶۰±۱/۷۱*	۱۰۱/۸۰±۱/۶۸	۱۰۱/۲۰±۲/۰۹	۱۰۱/۱۰±۲/۵۵	دور کمر(سانتی متر)
۳۳/۰۹±۱/۵۸*†	۲۸/۰۸±۱/۶۰	۳۲/۷۹±۱/۸۶*†	۲۸/۵۷±۲/۲۳	۲۸/۸۸±۱/۹۹	۲۸/۲۸±۱/۶۶	۲۸/۰۶±۱/۳۷	۲۷/۴۷±۲/۱۵	حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)

*تفاوت معنادار درون گروهی نسبت به پیش آزمون و † تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل (p<0/05).

بحث

هدف از این مطالعه بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی با و بدون کنترل رژیم غذایی کتوژنیک بر مقاومت به انسولین، سطوح پپتید ۵ ترشحي



افزایشی سطوح شاخص SFRP5 تاکید داشتند (۲۴). تا جایی که ما اطلاعات داریم و با جستجوی مطالعات، ادبیات پژوهشی در زمینه بررسی ترکیبی فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک محدود می‌باشد و مطالعات غیرهمسو با این مطالعه یافت نشد.

مقاومت به انسولین به عنوان یک مشخصه اصلی از اختلالات متابولیکی است که در شروع بیشتر بیماری‌ها و یا اختلالات متابولیکی کاملاً نمایان می‌گردد. در برخی مطالعات نشان داده شده است که گسترش مقاومت به انسولین با التهاب بافت آدیپوز ناشی از تعدیل ماکروفاژی همراه است (۲۵). SFRP5 به عنوان یک مهارکننده اندوژنیک مسیره‌های سیگنالی WNT5A عمل نموده و ممکن است التهاب بافت آدیپوز ناشی از تعدیل ماکروفاژی را کاهش داده و حساسیت به انسولین را افزایش دهد. در مطالعه ما با افزایش سطوح سرمی SFRP5 در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک، شاخص مربوط به مقاومت انسولینی کاهش یافت. این تغییرات در گروه با مداخله تمرین هوازی به مراتب بهتر از گروه با کنترل رژیم غذایی کتوژنیک بود. بنظر می‌رسد که داشتن سبک زندگی فعال در کاهش مقاومت به انسولین و شاخص‌های مرتبط با آن نقش بیشتری دارد. با این وجود در برخی از مطالعات نشان داده شده است که سطوح SFRP5 متعاقب تمرینات ورزشی مقاومتی تغییر آنچنان بارزی ندارد (۲۷). این بدین معنی است که تغییرات سطوح SFRP5 با افزایش در حداکثر اکسیژن صرفی مرتبط می‌باشد که در این مطالعه نتایج گویای این مطلب است که تغییرات SFRP5 و حداکثر اکسیژن مصرفی در گروه‌های پژوهش همسو می‌باشد. همچنین نتایج مطالعه ما، ادعای وین و همکاران که تغییرات سطوح SFRP5 را بیشتر به تغییرات فشار خون نسبت داده بودند، رد می‌کند. زیرا در مطالعه ما به دنبال مداخله‌های تمرینی و غذایی سطوح فشار خون تغییر به مراتب بیشتر همسو با تغییرات سطوح SFRP5 نداشت. به نظر می‌رسد تا ارتباط تغییرات سطوح SFRP5 و مقاومت به انسولین را بایست در اثرات ناشی از فعالیت ورزشی جستجو کرد. با استناد به نتایج مطالعات صورت گرفته در این زمینه، می‌توان اشاره کرد که کاهش وزن ناشی از شرکت در برنامه منظم فعالیت ورزشی با از دست دادن کمتر توده بدون چربی بدن (نسبت به از دست دادن چربی) در مقایسه با رژیم غذایی همراه است (۲۸). زیرا حفظ توده بدون چربی در بدن برای انتقال بهتر گلوکز و متابولیسم چربی ضروری است. این در حالی است که کنترل رژیم غذایی می‌تواند نسبت به شرکت در برنامه فعالیت ورزشی با کاهش بیشتر در وزن بدن همراه بوده (در مطالعه ما شرکت در فعالیت ورزشی بهتر بود) و به ظاهر با نتیجه مطلوب‌تر همراه باشد، ولی در بهبود و انتقال گلوکز و تأثیر بر مقاومت به انسولین مطلوب نباشد. در این زمینه یک مطالعه متآنالیز

مرتبط با فریزلد^{۱۴} (SFRP5) و شاخص‌های خطر متابولیک در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک بود. نتایج این مطالعه نشان داد که اجرای تمرین هوازی توام با رژیم غذایی کتوژنیک تأثیر معنی‌داری بر سطوح پروتئین ۵ مرتبط با فریزلد ترشح شده دارد. در حالی که اجرای تکی تمرین هوازی و کنترل رژیم غذایی کتوژنیک با وجود تغییرات افزایشی در این شاخص به لحاظ آماری معنی‌دار نشد. البته با مقایسه اندازه‌های اثر گروه‌های مورد مطالعه در این پژوهش مشخص شد که گروه تمرین هوازی در شاخص SFRP5 در شرایط نزدیک به معناداری قرار دارد. چنانچه اثر کنترل رژیم غذایی کتوژنیک بر این شاخص معنی‌دار بود، می‌توانست برای برخی بیماران سندروم متابولیک که شرایط شرکت در برنامه تمرین هوازی را ندارند، مطلوب باشد. ولی نتایج ما اشاره بر این دارد که جهت کنترل وضعیت سندروم متابولیک شرکت در برنامه ورزشی تمرین هوازی جزو اولویت‌های اصلی در این زمینه می‌باشد. نتایج این مطالعه با مطالعه میر و همکاران (۲۲)، تلیوبای و همکاران^{۱۵} (۲۳) و ین و همکاران^{۱۶} (۲۴) همسو می‌باشد. میر و همکاران با بررسی اثرات ۱۲ هفته از تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی بر سطوح SFRP5، شاخص توده بدنی و مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع دوم به این نتیجه رسیدند که شرکت در این پروتکل تمرینی با کاهش معنی‌دار سطوح سرمی گلوکز، شاخص مقاومت به انسولین، شاخص توده بدنی، درصد چربی بدنی و افزایش معنی‌دار سطوح سرمی SFRP5 همراه است (۲۲). بدین معنا که افزایش سطوح SFRP5 با کاهش شاخص‌های خطر متابولیک همراه بوده است. در مطالعه میر و همکاران دلایل و مکانیسم افزایش سطوح SFRP5 و کاهش مقاومت به انسولین متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی به تغییرات شاخص توده بدنی و سطوح درصد چربی بدنی نسبت داده شد. به نظر می‌رسد افزایش پلاسمایی اسیدهای چرب منجر به کاهش فعال شدگی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز در عضله اسکلتی می‌گردد. این در حالی است که انسولین از طریق گیرنده‌های IRS-1 فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز را فعال می‌نماید که منجر به تغییر در موقعیت GLUT4 به غشای سلولی می‌گردد و جذب گلوکز در بافت‌های حساس به انسولین می‌گردد. بنابراین به دلیل افزایش سطوح چربی در بدن این احتمال وجود دارد که نوعی مقاومت به انسولین شکل می‌گیرد (۲۲). در مطالعه دیگری تلیوبای و همکاران اشاره کردند که سطوح پلاسمایی SFRP5 با سطوح شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به لگن و گلوکز خون ناشتا ارتباط منفی دارد (۲۳). در جستجوی مکانیسم عمل تغییرات شاخص SFRP5 متعاقب شرکت در برنامه تمرین هوازی و کنترل رژیم غذایی کتوژنیک می‌توان به مطالعه وین و همکاران اشاره نمود که بر اثرات تغییرات کاهشی سطوح فشار خون متعاقب کاهش وزن ناشی از سبک زندگی فعال بر تغییرات

¹⁶. Yin and et al¹⁴. Secreted frizzled-related protein 5¹⁵. Teliewubai and et al

تعجب نیست که رابطه بین مصرف کربوهیدرات در رژیم غذایی و سندرم متابولیک به دلیل نقش مهم هورمونی و تنظیم کننده‌ای که توسط انسولین، لیپوپروتئین‌ها و نشانگرهای التهابی انجام می‌شود، پیچیده است (۳۳)، (۳۴). با این وجود، این امر مشخص شده است که یکی از مزایای کتوز تغذیه‌ای برای کاهش وزن ممکن است به اثرات سرکوب کننده اشتها ناشی از اجسام کتونی نسبت داده شود (۳۵).

از محدودیت‌های اصلی این مطالعه می‌توان به عدم مشارکت زنان مبتلا به سندرم متابولیک، تعداد کم شرکت‌کنندگان در هر گروه، عدم ارزیابی سایر آدیپوکاین‌ها و عدم گزارش کامل پارامترهای چک لیست مربوط به مطالعه دو سوپه کور با گروه‌های موازی اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

به طور کلی، فعالیت ورزشی هوازی، رژیم غذایی کتوژنیک و مهم‌تر از همه ترکیب همزمان مداخلات فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک نقش موثری در بهبود سطوح پروتئینی SFRP5 و برخی از شاخص‌های سندرم متابولیک داشتند. بنابراین، مداخله غیردارویی فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط ۶۰ الی ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب، مداخله رژیم غذایی کتوژنیک و همچنین ترکیب این دو مداخله می‌توانند اثرات مثبت فیزیولوژیکی و مزایای بالینی متابولیکی در مردان مبتلا به سندرم متابولیک داشته باشند. از کاربردهای بالینی این مطالعه می‌توان به افزایش سطوح پروتئینی SFRP5 و بهبود پارامترهای سندرم متابولیکی به دنبال ۱۲ هفته مداخلات فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک اشاره کرد. این تغییرات فیزیولوژیکی و متابولیکی ناشی از فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند در پیشگیری و یا درمان برخی از پارامترهای متابولیکی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیکی مفید باشد. بنابراین، تجویز فعالیت ورزشی هوازی و رژیم غذایی کتوژنیک را می‌توان از رویکردهای مهم غیردارویی در پیشگیری و یا درمان پارامترهای سندرم متابولیک برای تحقیقات آتی در نظر گرفت. همچنین پیشنهاد می‌شود که سایر مداخلات ورزشی از جمله مقاومتی و ترکیبی با رژیم غذایی کتوژنیک نیز مورد بررسی قرار گیرد تا تفاوت‌های ورزشی بر روی عوامل خطرزای سندرم متابولیکی مشخص گردد. در نهایت، پیشنهاد می‌شود چنین طرح مشابهی بر روی زنان مبتلا به سندرم متابولیک مورد بررسی قرار گیرد تا تفاوت‌های جنسی نیز مشخص گردد.

توسط بونو و همکاران^{۱۷} با ۱۳ مطالعه کارآزمایی بالینی که شامل ۱۵۶۹ آزمودنی بودند، رژیم غذایی کتوژنیک و کم کربوهیدرات (کمتر از ۵۰ گرم کربوهیدرات در روز) را با رژیم غذایی کم چرب (کمتر از ۳۰ درصد کالری از چربی) را در افراد دارای اضافه وزن و چاق بررسی کردند و گزارش نمودند که در مقایسه با رژیم غذایی کم چرب، رژیم غذایی کتوژنیک با کاهش بیشتری در وزن بدن، سطوح تری‌گلیسیرید، فشار خون دیاستولی و افزایش بیشتر در سطوح لیپوپروتئین کم چگال و پرچگال می‌گردد (۲۹). نقطه تمایز مطالعه ما با این مطالعات در کاهش سطوح لیپوپروتئین کم چگال در مداخلات فعالیت ورزشی و غذایی می‌باشد که با وجود کاهش بیشتر این شاخص ناشی از شرکت در فعالیت ورزشی، ولی در گروه کنترل رژیم غذایی کتوژنیک نیز شاهد کاهش قابل ملاحظه بودیم. این امر نشان می‌دهد که کنترل رژیم غذایی کتوژنیک به صورت تکی نیز می‌تواند برای برخی از گروه‌های جمعیتی که امکان فعالیت ورزشی ندارند نیز مفید و کاملاً کاربردی باشد. همچنین قابل ذکر است که لیپوپروتئین کم چگال از مهم‌ترین و اصلی‌ترین شاخص‌های خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد و کنترل این شاخص با مداخله‌ای غیر از فعالیت ورزشی می‌تواند خوش‌آیند باشد. در این مطالعه متآنالیز توسط بونو و همکاران، یک مکانیسم عمل احتمالی برای اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر وزن بدن، تعدیل و اصلاح انرژی مصرفی استراحتی عنوان گردید. این مکانیسم احتمالی توسط مطالعه ابلینق و همکاران^{۱۸} تقویت می‌گردد، جایی که این محققین رژیم غذایی کتوژنیک را نسبت به رژیم غذایی کم چرب برای حفظ میزان متابولیسم پایه مطلوب و کاملاً کاربردی دانستند (۳۰). همچنین در مطالعه دیگری، وستمن و همکاران^{۱۹} فواید و اثرات مطلوب رژیم غذایی کتوژنیک بر کاهش سطوح انسولین را گزارش کردند (۳۱). در افراد حساس به انسولین، انسولین ممکن است به عنوان هورمون سیری عمل کند. با این حال، در حالت‌های مقاومت به انسولین، سطوح موقتی و زیاد انسولین که در پاسخ به غذا تحریک می‌شود، ممکن است پاسخ هیپوگلیسمی جبرانی داشته، که در نهایت منجر به افزایش مصرف غذا می‌شود. بنابراین کنترل سطوح انسولین با استفاده از مداخله‌های ورزشی و غذایی به ویژه در افراد دارای مقاومت به انسولین (اختلالات متابولیکی از جمله سندرم متابولیک) ضروری به نظر می‌رسد. در این مؤلفه نیز نتایج مطالعه ما اثرات بهتر تمرین هوازی را برجسته‌تر از رژیم غذایی کتوژنیک نشان داد. این در حالی است که خود رژیم غذایی کتوژنیک نیز با اثرات کاهنده سطوح انسولین همراه بود. بنابراین غذاهایی که با پاسخ انسولینی بالا همراه هستند، ممکن است با سیری کمتری در این افراد همراه باشد (۳۲). جای

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از طرح پژوهشی به شماره ۱-۴۰۰-۹۹ دانشگاه شهید مدنی آذربایجان می‌باشد. بدین وسیله از زحمات کلیه عوامل محترم

حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان و همچنین از آزمودنی‌های شرکت کننده در طرح، تشکر و قدردانی می‌گردد.

¹⁹. Westman and et al

¹⁷. Bueno and et al

¹⁸. Ebbeling and et al



related to inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(8):E1407-E17.

10. Rebuffat SA, Oliveira JM, Altirriba J, Palau N, Garcia A, Esteban Y, et al. Downregulation of Sfrp5 promotes beta cell proliferation during obesity in the rat. *Diabetologia*. 2013;56(11):2446-55.

11. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS one*. 2014;9(4):e91027.

12. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*. 2009;44(4):297-309.

13. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 1999;15(6):412-26.

14. Phinney SD, Volek JS. *The art and science of low carbohydrate performance*. Beyond Obesity LLC, Miami, FL, USA. 2011.

15. Khorraminezhad L, Rudkowska I. Dairy Product Intake Modifies MicroRNA Expression among Individuals with Hyperinsulinemia: A Post-Intervention Cross-Sectional Study. *Lifestyle Genomics*. 2022;15(3):77-86.

16. Haluszka E, Niclis C, del Pilar Diaz M, Osella AR, Aballay LR. Higher dietary glycemic index, intake of high-glycemic index foods, and insulin load are associated with the risk of breast cancer, with differences according to body mass index in women from Córdoba, Argentina. *Nutrition Research*. 2022;104:108-17.

17. Zhang AM, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in obesity, inflammation, and cancer. *Diabetes & metabolism journal*. 2021;45(3):285-311.

18. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(Supplement_1):S13-S22.

19. Green A, Hultman E, Macdonald I, Sewell DA, Greenhaff P. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1996;271(5):E821-E6.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابل از انتشار آن ندارند.

Reference

1. Smith L, Van Guilder G, Dalleck L, Harris N. The effects of high-intensity functional training on cardiometabolic risk factors and exercise enjoyment in men and women with metabolic syndrome: study protocol for a randomized, 12-week, dose-response trial. *Trials*. 2022;23(1):182.

2. Loomba R, Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: Practical recommendations. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):10-2.

3. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(6):679-92.

4. Trojnar M, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Ź, Leszczyńska-Gorzela B, Mosiewicz J. Associations between fatty acid-binding protein 4–A proinflammatory adipokine and insulin resistance, gestational and type 2 diabetes mellitus. *Cells*. 2019;8(3):227.

5. Elsehrawy AA, El-Toukhy SE, Seliem NMA, Moustafa RS, Mohammed DS. Apelin and chemerin as promising adipokines in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019;383-9.

6. Mori H, Prestwich TC, Reid MA, Longo KA, Gerin I, Cawthorn WP, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses adipocyte mitochondrial metabolism through WNT inhibition. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(7):2405-16.

7. Rulifson IC, Majeti JZ, Xiong Y, Hamburger A, Lee KJ, Miao L, et al. Inhibition of secreted frizzled-related protein 5 improves glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;307(12):E1144-E52.

8. He X, Ma H. Correlation between circulating levels of secreted frizzled-related protein 5 and type 2 diabetic patients and subjects with impaired-glucose regulation. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13:1243.

9. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Pérez-Hernández AI, Gurbindo J, Ramírez B, et al. Activation of noncanonical Wnt signaling through WNT5A in visceral adipose tissue of obese subjects is



31. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(2):276-84.
32. Rodin J, Wack J, Ferrannini E, DeFronzo RA. Effect of insulin and glucose on feeding behavior. *Metabolism*. 1985;34(9):826-31.
33. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Willerton K, Evans R, Smith A, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell metabolism*. 2016;24(2):256-68.
34. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clinical Nutrition*. 2014;33(2):186-90.
35. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, Bremner DM, Lobley GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(1):44-55.
20. Vargas S, Romance R, Petro JL, Bonilla DA, Galancho I, Espinar S, et al. Efficacy of ketogenic diet on body composition during resistance training in trained men: a randomized controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2018;15(1):31.
21. Greene DA, Varley BJ, Hartwig TB, Chapman P, Rigney M. A low-carbohydrate ketogenic diet reduces body mass without compromising performance in powerlifting and olympic weightlifting athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2018;32(12):3373-82.
22. Mir E, Moazzami M, Bijeh N, Hakak Dokht E, Rahimi N. Changes in SFRP5, WNT5A, HbA1c, BMI, PBF, and insulin resistance in men with type 2 diabetes after 12 weeks of combined exercise (HIIT and resistance). *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2020;40:248-54.
23. Teliewubai J, Bai B, Zhou Y, Lu Y, Yu S, Chi C, et al. Association of asymptomatic target organ damage with secreted frizzled related protein 5 in the elderly: the Northern Shanghai Study. *Clinical Interventions in Aging*. 2018:389-95.
24. Yin C, Chu H, Li H, Xiao Y. Plasma Sfrp5 and adiponectin levels in relation to blood pressure among obese children. *Journal of human hypertension*. 2017;31(4):284-91.
25. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
26. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
27. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1821-30.
28. Babaei P, Hosseini R. Exercise training modulates adipokines dysregulations in metabolic syndrome. *Sports Medicine and Health Science*. 2022. [In Persian].
29. Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(7):1178-87.
30. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *Jama*. 2012;307(24):2627-34.

