پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی **مقاله پژوهشی**
سال هفدهم/ شماره سی و چهارم/پاییز و زمستان ۱۴۰۰

دریافت: ۱۴۰۰/۹/۱۴ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۲۸ ص ص: ۱۰۸-۹۵

اثر ۸ هفته تمرین استقامتی بر سطوح سرمی فاکتور رشدی فیبروبلاست۱ و مقاومت انسولین در زنان دیابتی نوع ۲

فاطمه قلندری[۱]، روح الله نیکویی[۲] ، داریوش مفلحی[۳]

چکیده

زمینه و هدف: فاکتور رشد فیبروبلاست ۱(FGF1)، یک پلی پپتید غیر گلیکوزیله شده است که توسط ماکروفاژها تولید می شود و در فرایند های مختلف فیزیولوژیکی نظیر تنظیم هموستاز گلوکز نقش دارد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین استقامتی بر تغییرات سطوح سرمی فاکتور رشدی فیبروبلاست۱ و مقاومت انسولین پلاسما در زنان دیابتی نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: ۲۲ زن دیابتی به طور تصادفی به دو گروه کنترل (۱۰ نفر) و تجربی (۱۲ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین هشت هفته تمرین استقامتی با شدت ۶۵ تا ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب را به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه اجرا کردند. قبل از اجرای پروتکل تمرینی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین نمونه جمع آوری شد. سطوح سرمی FGF1 و انسولین پلاسما با روش الایزا و غلظت گلوکز با روش گلوکز اکسیداز اندازه گیری و با استفاده از آنالیز کوواریانس بین گروه ها مقایسه شد. ارتباط بین متغیر ها با آزمون همبستگی پیرسون سنجیده شد.

نتایج: نتایج نشان دادکه انجام تمرین استقامتی، باعث افزایش معنی دار سطوحFGF1 سرم (P<۰/۰۱) و کاهش معنی دار انسولین پلاسما (P<۰/۰۱)، گلوکز پلاسما (P=۰/۰۱) و شاخص مقاومت به انسولین (P<۰/۰۱) شد. همچنین بعد از انجام هشت هفته تمرین استقامتی، بین میزان تغییرات FGF1 و انسولین پلاسما(P=۰/۰۲) و مقاومت به انسولین (P=۰/۰۵) همبستگی معنی دار وجود داشت. . ۳۷/۲ درصد از تغییرات HOMA-IR با تغییرات FGF1 سرم قابل پیش بینی بود.

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج نشان داد FGF1 فاکتوری تمرین پذیر است و بخشی از اثرات مفید تمرین استقامتی در بهبود دیابت بوسیله تغییرات سطوح سرمی FGF1 واسطه گری می شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، فاکتور رشد فیبروبلاست ۱، دیابت نوع ۲

[۱] کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان،کرمان، ایران

[۲] دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان،کرمان، ایران.

[۳] استادیارگروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، ایران، نویسنده مسئول.

D-moflehi@uk.ac.ir

مقدمه

دیابت بیماری متابولیکی است که با افزایش قند خون ناشی از نقصان در ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دو در بافت های مصرف کننده گلوکز از قبیل عضله اسکلتی و بافت چربی مشخص می‌شود (Association, 2014). دو نوع اصلی دیابت، دیابت نوع یک یا وابسته به انسولین و دیابت نوع دو یا غیروابسته به انسولین می باشد (Ozougwu et al., 2013) . دیابت نوع ۱ نتیجه واکنش خود ایمنی به پروتئین های سلولهای جزایر پانکراس است، در حالی که دیابت نوع ۲ ماحصلی از عوامل ژنتیکی مربوط به اختلال در ترشح انسولین، مقاومت به انسولین و عوامل محیطی مانند چاقی، پرخوری، کمبود ورزش، استرس و همچنین افزایش سن است (Ozougwu et al., 2013) . مقاومت به انسولین[۱] مهم‌ترین مشخصه دیابت نوع ۲ است که با کاهش حساسیت بافت های برداشت کننده گلوکز به انسولین و به تبع آن کاهش و برداشت پیرامونی گلوکز خون همراه است (Ozougwu et al., 2013). هر چند عوامل درگیر در مقاومت انسولین متعدد هستند، لیکن بخش عمده ای از آن به تغییرات در بافت های مصرف کننده گلوکز و بخشی نیز ریشه اتوکرینی و پاراکرینی دارد (Wu et al., 2018) . تغییرات هورمون های درگیر در متابولیسم گلوکز همانند گلوکاگن، انسولین و ... ، اختلال در سطح آدیپوکین ها و تغییرات پپتید های موثر بر قند خون، همگی در گسترش دیابت نوع ۲ سهیم هستند (Wu et al., 2018).

در بین پپتید های اثرگذار بر متابولیسم گلوکز و دیابت، اخیرا فاکتور رشدی فیبروبلاست ۱ به عنوان پپتید ی اثرگذار بر مقاومت انسولین مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. فاکتور رشد فیبروبلاست ۱ (FGF1) [۲]یکی از اعضای خانواده FGF است که دربرگیرنده پروتئین های سیگنالینگ سلولی است که توسط ماکروفاژها تولید می شوند (Miller et al., 2000; Zakrzewska et al., 2008). FGF1 به عنوان یک تنظیم کننده اتوکرین / پاراکرین با قابلیت تاثیر گذاری بر بافت هایی نظیر کبد، عروق و پوست (Struik et al., 2019; Wu et al., 2018) ، یک پلی پپتید غیر گلیکوزیله شده با طول ۱۵۵ اسید آمینه است که از طریق مسیر ترشحی غیرکلاسیک از سلول آزاد می شود (Powers et al., 2000; Wang et al., 2016). FGF1 به عنوان یک میتوژن قدرتمند در تنظیم فرآیندهای مختلف فیزیولوژیکی مانند رشد، رگ زایی، ترمیم زخم، چربی زایی و نوروژنز در بافت های مختلف نقش دارد (Raju et al., 2014). در سال ۲۰۱۴ ، علاوه بر نقوش ذکر شده، مطالعات مختلف درگیریFGF1 در فرایند های متابولیک نظیر استرس تغذیه‌ای، کنترل قند خون و مقاومت انسولین را تایید کردند (Association, 2014; Raju et al., 2014) . به عنوان مثال، نشان داده شده است که درمان باFGF1 منجر به کاهش سطح گلوکز وابسته به انسولین شده و تایید شده است که این فاکتور ویژگی های افزایش حساسیت انسولین را به همراه دارد (Wang et al., 2016) و عمل خود را به واسطه اتصال به گیرنده خود FGF (FGFR)[۳] در سطح سلول انجام می‌دهد (Mohammadi et al., 2005). این تاثیر FGF1 بر متابولیسم گلوکز عمدتاً از طریق محور هیپوتالاموس _ هیپوفیز _آدرنال انجام می‌شود (Kim et al., 2018)، محوری که عمل سرکوب لیپولیز و کاهش تولید گلوکز کبدی توسط FGF1 را نیز واسطه گری می‌کند (Fan et al., 2019). در سطح سلولیFGF1 به عنوان یک ژن پایین دست گیرنده فعال کننده پروکسیزوم (PPAR γ)[۴]

۱ Insulin Resistance

۲ Fibroblast Growth Factor-1

۳ Fibroblast Growth Factor Receptor

۴ Proliferator–Activated Receptor Gamma

عمل کرده و بواسطه آن توانایی تنظیم بازسازی بافت چربی وحساسیت به انسولین بافت را دارد (Kim et al., 2018). مطالعات علّی و معلولی نیز نقش FGF 1 در درمان دیابت را تایید می‌کنند. به عنوان مثال، مشخص شده است که تزریق ممتدFGF1 حتی برای مدت کوتاه هایپرگلیسمی را تعدیل و حساسیت انسولین در موشهای دیابتی را افزایش می‌دهد (Kim et al., 2018). همچنین در تحقیقی، تزریق درون بطنیFGF1 عملکردهایی نظیر حفظ عملکرد سلول های B وتحریک برداشت گلوکز کبدی را شامل می شود که منجر به بهبود قند خون می‌شود. در این تحقیق نشان داده شد که FGF 1 برای تحریک ترشح گلوکز مستقل از انسولین عمل می‌کند (Scarlett et al., 2019). FGF1 اثرات مثبتی بر عدم تحمل گلوکز، تجمع چربی کبد و مقاومت به انسولین دارد (Fan et al., 2019) .جمیع این مشاهدات نشان می‌دهند که FGF1 فاکتوری موثر در کاهش مقاومت به انسولین و اختلال متابولیک است. هر چند مکانیسمی که به موجب آنFGF1 مقاومت به انسولین را مهار می‌کند، هنوز بطور کامل مشخص نشده است (Fan et al., 2019).

تحقیقات قبلی نشان دادند که تمرینات استقامتی درکنترل دیابت نوع۲ مؤثر است و باعث بهبود حساسیت سلول به انسولین و کنترل قند خون می‌شود (Amirabadi et al., 2016; Kang et al., 2009) . تمرین استقامتی می تواند با افزایش انتقال دهنده های سارکوپلاسمایی گلوکز (GLUT-4) در سطح عضله و بافت چربی، افزایش انتقال سارکوپلاسمیک[1] ناقل های گلوکز در عضله اسکلتی، افزایش گیرنده های انسولینی (IR-1)[2] سوبسترا های گیرنده انسولین (IRS)، سبب افزایش پاسخ دهی بدن به انسولین شود (Gholami et al., 2017) . همچنین تمرینات استقامتی به صورت تداومی می تواند با کاهشHbA1C[3] خون و کاهش توده چربی و آدیپوکین ها سبب بهبود دیابت نوع ۲ می‌شود (Gholami et al., 2017) . طیف اثرگذاری تمرین استقامتی در درمان دیابت خانوادهFGF1 را نیز در بر می‌گیرد. نشان داده شده است که تمرینات استقامتی باعث افزایش FGF21 و افزایش همزمان در سطوح اسید چرب آزاد سرم می شود و به نظر می رسد که افزایش FGF21 در اثر تمرین با لیپولیز افزایش یافته ناشی از ترشح کاتکولامین ها و کاهش انسولین ارتباط دارد (Karami & Banitalebi, 2017). همچنین تمرین استقامتی می تواند با افزایش سطح سرمی پایه FGF21 منجر به کاهش مقاومت به انسولین شود و عمده اثرات تمرین استقامتی بر سطوح افزایش یافته FGF21 از طریق تغییرات نسبت گلوکاگن به انسولین واسطه گری می شود (Morville et al., 2018). همچنین تمرین استقامتی می تواند با بهبود اختلالات محور آدیپوکین -FGF-21 با کاهش التهاب موجبات کاهش مقاومت انسولین را باعث شود (Keihanian et al., 2019)، بیان ژن FGF21 در بافت چربی قهوه ای در اثر تمرین استقامتی افزایش می یابد (Xiong et al., 2020) و تمرین مقاومتی با شدت های متوسط و بالا نیز می تواند باعث افزایش FGF21 سرمی شود که احتمالاً این افزایش به دلیل تغییرات در میزان ترشح انسولین است (Saydi & Sheikholeslami-Vatani, 2019). جمیع این تحقیقات حاکی از اثرپذیری خانواده FGF از تمرین استقامتی را دارد، هر چند که تا کنون اثر احتمال تمرین بر FGF1 مطالعه نشده است.

هرچند تا کنون درباره اثر تمرین استقامتی بر سطح FGF1 در شرایط نرمال و دیابت تحقیقی انجام نشده است، لیکن مکان های عمل این پپتید در درمان دیابت با مکان های مستعد تغییر بواسطه تمرین استقامتی همپوشانی

[1] Translocation
[2] Insuline Receptor-1
[3] Hemoglobin A1c

دارد. مهم تر اینکه این ژن یکی از زیر دست های PGC-1α است که عمده تاثیرات ناشی از تمرین استقامتی در متابولیسم قند و چربی بواسطه آن واسطه گری می شود، لذا این احتمال وجود دارد که سطوح این پپتید تحت تاثیر تمرین استقامتی تغییر یابد. با این وجود در این زمینه تا کنون تحقیقی انجام نشده است. لذا هدف از تحقیق حاضر اثر ۸ هفته تمرین استقامتی بر سطوح سرمی FGF1 و مقاومت انسولین در زنان دیابتی نوع ۲ بود.

روش پژوهش

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی بود که بصورت پیش آزمون _ پس آزمون با گروه کنترل به انجام رسید. تعداد ۲۲ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ مصرف کننده متفورمین(با میانگین سنی ۴/۹ ± ۵۶/۵ سال) به طور هدفمند از مرکز سلامت شهرستان بردسیر بطور هدفمند انتخاب، بر اساس قند خون ناشتا همسان سازی و به طور تصادفی به دو گروه کنترل (۱۰نفر) و گروه تجربی (۱۲نفر) تقسیم شدند. تمامی آزمودنیها در ابتدای تحقیق فرم رضایتنامه شرکت در تحقیق را امضاء و کلیه مراحل تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه شهید باهنر کرمان با شناسه اخلاق IR.UK.REC.1400.012 مودر تایید قرار گرفت. قبل ازشروع پروتکل و بعد از ۸ هفته تمرین وزن بدن آزمودنی ها با ترازو با دقت ۰/۱کیلوگرم اندازه گیری شد. شاخص توده بدن(BMI) با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد(متر) برای تعیین وضعیت نرمال ،لاغری ، اضافه وزن یا چاقی محاسبه گردید. برخی از ویژگیهای آنتروپومتریکی آزمودنی ها در جدول شمارهٔ یک گزارش شده است. معیارهای ورود به تحقیق عبارت بود از ۱- قرارداشتن در دامنهٔ سنی۵۰ تا ۶۵ سال۲- ابتلا به دیابت نوع دو(ملاک دیابتی بودن آزمودنی ها، قندخون بالای ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر وهموگلوبین گلیکوزیله بالای ۷ بر اساس مدارک پزشکی) ۳- غیر فعال بودن به این معنی که آزمودنی در شش ماه گذشته فعالیت بدنی منظم نداشته باشد. تمامی آزمودنی ها قبل از اعمال پروتکل تمرینی و پس از ۸ ساعت ناشتایی (Jeon et al., 2013; Suh et al., 2014) ، مشمول جمع آوری نمونه خونی از ورید آنتی کوبیتال به اندازه ۱۰ میلی لیتر شدند. جداسازی سرم و پلاسما با سانتریفیوژ کردن نمونه خونی در سرعت ۳۰۰۰g ، ۱۵ دقیقه و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انجام شد. جهت جمع آوری نمونه های پلاسما از لوله های حاوی EDTA استفاده شد.

جدول ۱- ویژگی های آنتروپومتریکی آزمودنی ها (میانگین ± انحراف استاندارد)

متغیر	کنترل (n=۱۰)	تمرین (n=۱۲)
سن (سال)	۵۹/۶ ± ۴/۳	۵۳/۹ ± ۴/۴
قد (سانتی متر)	۱۶۳/۸ ± ۳/۷	۱۵۹/۹ ± ۵/۱
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۳ ± ۱۰/۵	۸۳/۵ ± ۱۳/۱
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۶ ± ۴/۱	۳۲/۳ ± ۴/۴

آزمون ٦ دقیقه راه رفتن[1] (6MWT)

برای اندازه گیری آمادگی قلبی-تنفسی آزمودنی ها از آزمون 6MWT استفاده شد. این آزمون در یک مسیر صاف به طول ۳۰ متر که با دو مخروط پلاستیکی مشخص شده بود، انجام شد. قبل از اجرای آزمون نحوی انجام

[1] 6 Minute Walk Test

تست به آزمودنی ها توضیح داده شد و ۱۰ دقیقه قبل از شروع تست از آزمودنی فشار خون و تعداد ضربان قلب در دقیقه گرفته شد. هدف از انجام تست، پیمودن بیشترین مسافتی بودکه آزمودنی قادر بود در زمان ۶ دقیقه بصورت رفت و برگشت طی کند. VO_2 max از طریق فرمول زیر و و جداول مربوط به این تست محاسبه شد (Rao et al., 2011; Uth et al., 2004) . از مقایسه مقادیر VO_2 max بدست آمده در این آزمون قبل و بعد از پروتکل تمرین برای تایید اثر بخشی پروتکل تمرینی استفاده شد.

$$VO_2\ max = [0/1 \times Speed\ (m.min^{-1}) + 3/5\ ml\ O_2.kg.min^{-1}] \div 3/5\ ml\ O_2.kg.min^{-1}$$

پروتکل تمرینی

پروتکل تمرینی به مدت ۸ هفته، ۳ روز در هفته به صورت تمرینات استقامتی(شامل حرکات ایروبیک و دوی نرم) انجام شد. در هر جلسه تمرینی۲۰ دقیقه از زمان تمرین صرف گرم کردن و سرد کردن شد ومابقی مدت، بدنه اصلی تمرین بود. برای محاسبه حداکثر ضربان قلب از فرمول: سن − ۲۲۰ = حداکثر ضربان قلب، استفاده شد. جهت کنترل ضربان قلب در حین تمرین از ضربان سنج پولار استفاده شد. شروع پروتکل تمرینی با۷۰–۶۵ درصد حداکثرضربان قلب ومدت۳۰ دقیقه در هفته اول بود و در ۲ هفته آخر به ۸۵–۸۰ درصد حداکثرضربان قلب ومدت تمرین به ۴۵ دقیقه رسید. جهت رسیدن به یک سطح سازگاری مشخصی بار تمرینی در دو هفته آخر ثابت نگه داشته شد. جزئیات پروتکل تمرینی در جدول ۲ آمده است. ۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی نمونه خونی جمع آوری وجداسازی سرم وپلاسما به روش فوق انجام گرفت.

جدول ۲ - جزئیات پروتکل تمرینی استفاده شده در تحقیق

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
شدت (HRamx)	٪۶۵–۷۰	۷۰– ٪۶۵	٪۷۰–۷۵	٪۷۰–۷۵	٪۷۵–۸۰	٪۷۵–۸۰	٪۸۰–۸۵	٪۸۰–۸۵
مدت (دقیقه)	۳۰	۳۰	۳۰	۴۰	۴۰	۴۵	۴۵	۴۵

اندازه گیری های آنتروپومتریک و بیوشیمیایی

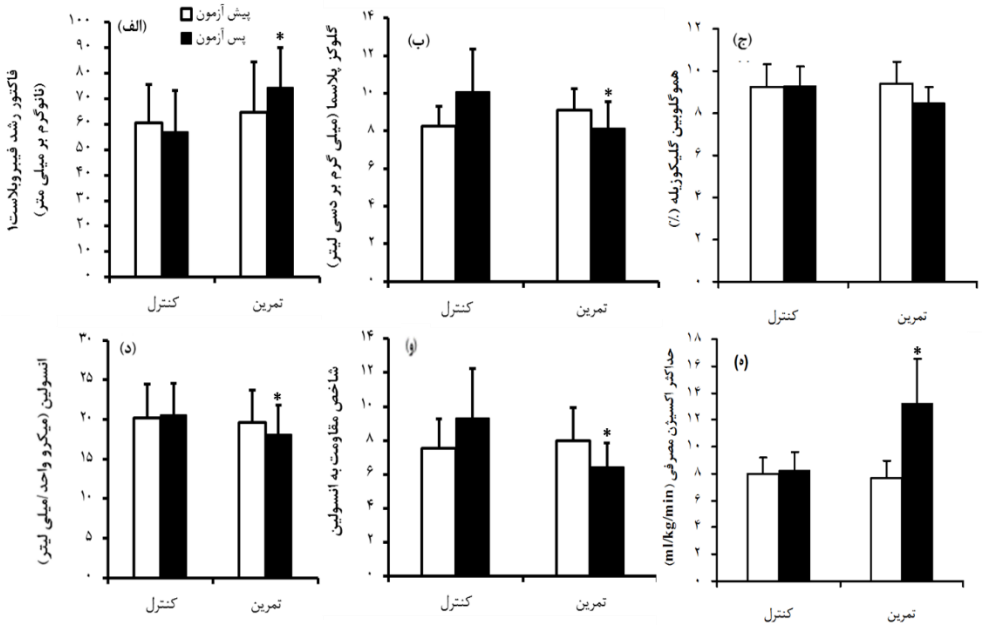
گلوکز پلاسما باروش گلوکز اکسیداز بااستفاده از کیت شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) با حساسیت ۵ تا ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و مقادیرانسولین پلاسما به روش ELISA باکیت ساخت شرکت پارس (تهران، ایران) با حساسیت ۰/۸ تا ۱۰۰ میکرو واحد در دسی لیتر آزمون طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد. سطوح FGF1 با استفاده از کیت Human FGF1 ELISA Kit, ab219636, USA اندازه گیری شد. حساسیت اندازه گیری کیت۱/۹۷ و دامنه اندازه گیری کیت ۱۸/۷۵ تا ۱۲۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر بود. مقادیر HOMA-IR از طریق فرمول $HOMA\text{-}IR=(Insulin\ \left[\frac{\mu U}{ml}\right] \times Glucose\ \left[\frac{mmol}{l}\right]) \div 22.5$ محاسبه گردید.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

جهت توصیف کمی داده ها از شاخص های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. تفاوت بین گروهی با آزمون تحلیل کوواریانس و با استفاده از مقادیر پیش آزمون FGF1 به عنوان کوفاکتور انجام شد. همبستگی بین متغیرها با آزمون همبستگی پیرسون و جهت تعیین قدرت پیش بینی از آزمون رگرسیون چندگانه استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ در سطح معنی داری α=۰/۰۵ انجام شد.

یافته ها

اطلاعات مربوط به متغیرهای FGF1، گلوکز پلاسما، انسولین پلاسما و شاخص مقاومت به انسولین قبل و بعد از تمرین هوازی در شکل شماره ۱ گزارش شده است.

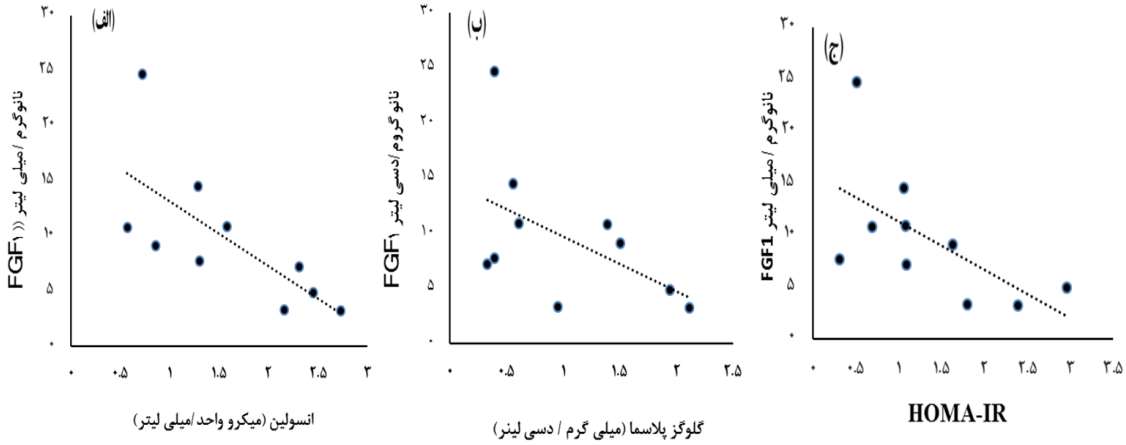


شکل ۱- سطوح FGF1 سرم(الف)،گلوکز پلاسما(ب)، انسولین پلاسما(ج)،شاخص HOMA-IR (د) و نتایج آزمون ٦ دقیقه راه رفتن(و). در پیش آزمون و پس آزمون گروه کنترل و تمرین (n = 12)، داده ها میانگین ± انحراف استاندارد هستند. *اختلاف معنادار با پس آزمون گروه کنترل (p<0.05)

اعمال هشت هفته تمرین استقامتی با افزایش ۱۴/۸۳ سطوح سرمی FGF1 در گروه تمرین نسبت به مقادیر پیش آزمون همراه بود (شکل ۱، الف) . همچنین، غلظت پس آزمون FGF1 سرم بین گروه های کنترل و تجربی تفاوت معناداری داشت (P<۰/۰۱). بعد از هشت هفته تمرین استقامتی، غلظت گلوکز پلاسما، انسولین پلاسما و شاخص HOMA-IR به ترتیب در گروه تمرین نسبت به پیش آزمون ۱۰/۹، ۸/۷ و ۱۸/۹۸ درصد کاهش داشت (شکل

۱، ب- د) . غلظت های پس آزمون انسولین پلاسما(P<۰/۰۱)،گلوکز پلاسما(P=۰/۰۱) و شاخص مقاومت به انسولین(P<۰/۰۱) بین گروه های مختلف تحقیق تفاوت معناداری داشت.

بین تغییرات سطوح سرمی FGF1 با تغییرات انسولین پلاسما(R=-۰/۷۱۰،P<۰/۰۵) و HOMA-IR (R=-۰/۶۱۵،P=۰/۰۵) رابطه معنی داری وجود داشت، اما بین تغییرات سطوح سرمی FGF1 با گلوکز پلاسما رابطه معنی داری وجود نداشت (شکل شماره ۲) . ۳۷/۲ درصد از تغییرات در شاخص HOMA-IR بوسیله تغییرات FGF1 سرم قابل پیش بینی بود. اعمال عشت هفته تمرین استقامتی با افزایش معنی دار عملکرد در گروه تمرین همراه بود (P<۰/۰۰۱) و مقادیر پس آزمون گروه تمرین با مقادیر پس آزمون گروه کنترل اختلاف معنی دار داشت (P<۰/۰۱) (شکل ۱و).



شکل ۲- نمودار پراکنش بین تغییرات سطوح سرمی FGF1 با تغییرات انسولین پلاسما(الف)، گلوکز پلاسما(ب) وHOMA-IR

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر بلند مدت تمرین استقامتی بر سطوح سرمی FGF1 ، انسولین پلاسما، گلوکز خون و مقاومت به انسولین انجام گرفت. مهم ترین یافته تحقیق حاضر این بود که اعمال تمرین استقامتی موجب افزایش سطوح سرمی FGF1 شد که با کاهش معناداری در سطوح انسولین پلاسما، گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR) همراه است. بخش قابل توجهی از تغییرات ناشی از تمرین در مقاومت انسولین بوسیله تغییرات سرمی FGF1 قابل پیش بینی بود که نشان دهنده نحوه اثرگذاری تمرین بر بهبود مقاومت به انسولین می باشد.

همراستا با تحقیقات پیشین، بعد از هشت هفته تمرین استقامتی، سطوح سرمی گلوکز خون، انسولین و مقاومت به انسولین کاهش معنی داری داشت. افزایش در قند خون استراحت مهم ترین مشخصه دیابت نوع ۲ است که بواسطه ناکارآمدی انسولین در این بیماران ایجاد می شود.کاهش قند خون استراحت ناشی از تمرین استقامتی می تواند بواسطه افزایش برداشت گلوکز توسط بافت های مصرف کننده نظیر عضله اسکلتی و بافت های چربی، افزایش

انتقال دهنده های غشائی گلوکز[1](GLUT4) و افزایش انتقال غشائی این حامل[2] و افزایش اکسیداسیون هوازی گلوکز در بافت های مصرف کننده باشند. متعاقب تمرین استقامتی و به موازات افزایش ظرفیت هوازی بافت های مصرف کننده، بستر مناسب برای استفاده بیشتر گلوکز فراهم می شود. بخشی از این عمل بواسطه افزایش بیان GLUT4 درغشای سارکولمای عضله و برداشت بیشتر گلوکز توسط عضله اسکلتی واسطه گری می شود. فعال شدن مسیر سیگنالینگ AMPK [3] باعث تشدید انتقال GLUT4 به سمت غشا سلولی می شود (Koval et al., 1998; Richter & Hargreaves, 2013) . شواهدی وجود داردکه تمرین استقامتی می تواند باعث افزایش فعالیت مسیر AMPK شود و به تبع آن افزایش سطوح GLUT4 بر غشای پلاسمایی شود (Christ-Roberts et al., 2004; Richter & Hargreaves, 2013) . افزایش بیان سطوح GLUT4 در عضله اسکلتی می تواند منجر به فعالیت موثرتر انسولین در برداشت بافتی گلوکز شده و در نهایت باعث جذب بیشتر گلوکز درون بافت ها می شود (Christ-Roberts et al., 2004; Flores-Opazo et al., 2020; Richter & Hargreaves, 2013) . پیامد این عمل کاهش سطوح انسولین پلاسما متعاقب تمرین استقامتی است که در تحقیق حاضر نیز در گروه تمرینی مشاهده گردید.

بعد از انجام هشت هفته تمرین استقامتی، سطوح سرمی FGF1 در گروه تمرین افزایش معنی داری داشت. در تحقیق حاضر در وهله اول اثر بخشی تمرین استقامتی بوسیله نتایج آزمون شش دقیقه راه رفتن سنجیده شد و نتایج حاکی از اثر بخش بودن پروتکل تمرینی اعمال شده بود. اینکه تمرین استقامتی چگونه می تواند سطوح سرمی FGF1 را افزایش دهد مشخص نیست ولی دو فرضیه محتمل برای این امر وجود دارد. سلول های اپندیمال که در فضای بطنی- مغزی قرار دارند، منبع اصلی تولید FGF1 هستند و با توجه به اینکه ژن FGF1 یکی از زیر دست های PGC-1a می باشد، این احتمال وجود دارد که افزایش بیان PGC-1a در اثر تمرین سبب افزایش بیان FGF1 شود. هر چند مطالعه حاضر شواهد مستقیم برای تائید یا رد این فرضیه را ندارد، لیکن در مطالعات گذشته، انجام تمرین استقامتی بلند مدت بیان PGC-1a را در مغز بطور معنی دار افزایش داده است (Irfannuddin et al., 2019; Marton et al., 2015; Steiner et al., 2011) . این تاثیر تمرین استقامتی چه با اعمال تمرین به تنهایی، چه با اعمال تمرین با محدودیت کالری و چه با انجام تمرین در شدت های مختلف تمرین قابل مشاهده بوده است (Irfannuddin et al., 2019; Marton et al., 2015) . همچنین شواهدی مبنی بر افزایش بیان PGC-1a حتی بعد از یک جلسه تمرین نیز گزارش شده است (Handschin & Spiegelman, 2008) . لذا با توجه به این نتایج و علیرغم نداشتن شواهد مستقیم، بسیار محتمل است که بیان PGC-1a در مغز نمونه های تحقیق حاضر افزایش یافته باشد و سبب افزایش بیان FGF1 در مغز شده باشد. تایید یا در این فرضیه مستلزم انجام تحقیقات علی و معلولی بعدی است.. فرضیه محتمل دوم تعدیل ناآگاهی از هیپوگلیسمیا[4] مغزی بر اثر تمرین استقامتی است. به دلیل اینکه مغز افراد دیابتی توانایی بیشتری برای سوخت منابع غیر گلوکزی دارد، لذا این افراد معمولا در پاسخ به هیپوگلیسمی پاسخ کمتری را در ترشح فاکتور های درگیر در هموستاز گلوکز نظیر گلوکاگن، اپی نفرین و FGF1 دارند. نشان داده شده است غلظتFGF1 در مغز و سطح خون

[1] Glucose transporter
[2] Membrance translocation
[3] AMP-activated protein kinase
[4] Hypoglycemia Unawareness

در شرایط دیابت کاهش می یابد و منجر به نامتعادل شدن هموستاز گلوکز می‌شود (Liang et al., 2018; Tennant et al., 2019; Wu et al., 2020) . در شرایط هیپوگلیسمی، مغز از منابع غیر قندی گلوکز را تامین می کند و متابولیسم مغز تغییر می کند و منجر به عدم تشخیص هیپوگلیسمی ایجاد شده توسط نورون های حسگر گلوکز[1] می‌شود و باعث کاهش پاسخ واکنش بدن به هیپوگلیسمی و کاهش سطوح FGF1 می شود (Bentsen et al., 2020; Gasser et al., 2017; Scarlett et al., 2016; Wu et al., 2020) . لذا این احتمال وجود دارد که تمرین استقامتی با ایجاد تغییراتی در عملکرد نورون های حسی گلوکز احتمالا منجر به بهبود تشخیص ناآگاهی از هیپوگلیسمیا و ترشح بیشتر FGF1 در خون شود. این احتمال زمانی قوت می گیرد که تحقیقات قبلی نشان داده اند ترشح FGF1 در مغز بواسطه عمل نورون های حسگر گلوکز در مغز انجام می شود و که هرگونه بهبود در عملکرد نورونهای حسی گلوکز در هیپوتالاموس، و همچنین بازسازی عصب و انعطاف پذیری سیناپسی، منجر به آزاد سازی بیشتر FGF1 از مغز خواهد شد (Gasser et al., 2017) . لذا با توجه به اینکه عملکرد نورون های حسگر گلوکز در هیپوتالاموس در مغز در اثر تمرین تغییر می کند، احتمالا می تواند افزایشFGF1 در اثر تمرین را توجیه نماید. با این وجود، اظهار نظر قطعی در این باره نیازمند انجام تحقیقات آتی است (Fan et al., 2019; Mohammadi et al., 2005; Wang et al., 2016) .

در مطالعه حاضر تغییرات ناشی از تمرین استقامتی در سطوح انسولین پلاسما و مقاومت به انسولین با تغییرات سطوح سرمی FGF1 رابطه معنی دار ی داشت. مطالعات پیشین اثرات مفید FGF1 بر کنترل قند خون و مقاومت انسولین را گزارش کرده اند.FGF1 به عنوان یک فاکتور افزایش دهنده حساسیت به انسولین با فعالیت در چندین مسیر منجر به کاهش هیپرگلیسمی می شود (Li, 2019) .FGF1 یک مولکول پایین دستی گیرنده PPAR γ است که تنظیم‌کننده اصلی سوخت و ساز سلول‌های چربی و افزایش حساسیت به انسولین است (Jonker et al., 2012) . اخیرا محور PPARγ - FGF1 برای حفظ هموستاز متابولیک و حساسیت به انسولین در بافت چربی مشخص شده است (Jonker et al., 2012) . افزایش FGF1 با افزایش محور PPARγ - FGF1 همراه است و در نتیجه حساسیت به انسولین را افزایش می دهد. همچنین FGF1 از طریق حفظ عملکرد سلول های B و تحریک افزایش جذب گلوکز کبدی از طریق افزایش فعالیت گلوکوکیناز کبدی منجر به کاهش قند خون می شود (Scarlett et al., 2019) . جمیع این تحقیقات حاکی از این است که کاهش گلوکز بوسیله FGF1 بستگی به سیگنالینگ انسولین در بافت های مصرف کننده گلوکز دارد (Fan et al., 2019; Mohammadi et al., 2005; Wang et al., 2016) . این نتیجه بطور غیر مستقیم هم در تحقیق حاضر تائید می شود چرا که تغییرات FGF1 با تغییرات انسولین رابطه قوی و معنی دار داشت.

به طور کلی نتایج تحقیق حاضر برای اولین بار نشان داد FGF1 فاکتوری تمرین پذیر است و تمرین استقامتی بلند مدت می تواند با افزایش معنی دار در سطوح سرمی FGF1 همراه باشد. لذا نتایج تحقیق حاکی از آن است که بخشی از اثرات مفید تمرین استقامتی در بهبود دیابت بوسیله تغییرات سطوح سرمی FGF1 واسطه گری می شود

تشکر و قدردانی

از کلیه افراد شرکت کننده در این تحقیق کمال تشکر و سپاس را داریم.

[1] Glucose Sensory Neurons

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

منابع

Amirabadi, F., Asadi, M., & Tabrizi, A. (2016). The effect of endurance training and use of cinnamon supplement on antioxidant index and lipid peroxidation as additional care in middle-aged female diabetic type II patients. *Journal of Diabetes Nursing*, *4*(3), 48-59.

Association, A. D. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, *37*(Supplement 1), S81-S90.

Bentsen, M. A., Rausch, D. M., Mirzadeh, Z., Muta, K., Scarlett, J. M., Brown, J. M., . . . Alonge, K. M. (2020). Transcriptomic analysis links diverse hypothalamic cell types to fibroblast growth factor 1-induced sustained diabetes remission. *Nature communications*, *11*(1), 1-16.

Christ-Roberts, C. Y., Pratipanawatr, T., Pratipanawatr, W., Berria, R., Belfort, R., Kashyap, S., & Mandarino, L. J. (2004). Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism*, *53*(9), 1233-1242.

Fan, L., Ding, L., Lan, J., Niu, J., He, Y., & Song, L. (2019). Fibroblast growth factor-1 improves insulin resistance via repression of JNK-mediated inflammation. *Frontiers in pharmacology*, *10*, 1478.

Flores-Opazo, M., McGee, S. L., & Hargreaves, M. (2020). Exercise and GLUT4. *Exercise and sport sciences reviews*, *48*(3), 110-118.

Gasser, E., Moutos, C. P., Downes, M., & Evans, R. M. (2017). FGF1—a new weapon to control type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, *13*(10), 599-609.

Gholami, M., Eftekhari, E., Zafari, A., & Solatzadeh, O. (2017). Effect of eight weeks low and moderate intensity aerobic training on levels of HbA1C, some hematological parameters and percent body fat in overweight and obese men with type 2 diabetes. *Metabolism and Exercise*, *7*(2), 155-168.

Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. *Nature*, *454*(7203), 463-469.

Irfannuddin, I., Santoso, B., Zein, R. H., & Naufal, A. F. (2019). The effect of aerobic exercise and caloric restriction on mice's brain tissue PGC-1α levels and their memory abilities. Journal of Physics: Conference Series,

Jeon, J. Y., Ko, S.-H., Kwon, H.-S., Kim, N. H., Kim, J. H., Kim, C. S., . . . Choi, S. H. (2013). Prevalence of diabetes and prediabetes according

to fasting plasma glucose and HbA1c. *Diabetes & metabolism journal*, *37*(5), 349-357.

Jonker, J. W., Suh, J. M., Atkins, A. R., Ahmadian, M., Li, P., Whyte, J., . . . Phillips, C. T. (2012). A PPARγ–FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis. *Nature*, *485*(7398), 391-394.

Kang, S., Woo, J. H., Shin, K. O., Kim, D., Lee, H.-J., Kim, Y. J., & Yeo, N. H. (2009). Circuit resistance exercise improves glycemic control and adipokines in females with type 2 diabetes mellitus. *Journal of sports science & medicine*, *8*(4), 682.

Karami, M., & Banitalebi, E. (2017). The comparision of effect of 8 weeks of intense interval training and combined strength-endurance training on fibroblast growth factor-21 (FGF-21) levels in women with type 2 diabetes. *Journal of Nursing Education*, *6*(3), 37-46.

Keihanian, A., Arazi, H., & Kargarfard, M. (2019). Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *Physiology international*, *106*(1), 70-80.

Kim, H.-J., Li, Q., Song, W.-J., Yang, H.-M., Kim, S.-Y., Park, S.-C., . . . Youn, H.-Y. (2018). Fibroblast growth factor-1 as a mediator of paracrine effects of canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on in vitro-induced insulin resistance models. *BMC veterinary research*, *14*(1), 1-10.

Koval, J. A., DeFronzo, R. A., O'Doherty, R. M., Printz, R., Ardehali, H., Granner, D. K., & Mandarino, L. J. (1998). Regulation of hexokinase II activity and expression in human muscle by moderate exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, *274*(2), E304-E308.

Li, X. (2019). The FGF metabolic axis. *Frontiers of medicine*, *13*(5), 511-530.

Liang, G., Song, L., Chen, Z., Qian, Y., Xie, J., Zhao, L., . . . Li, X. (2018). Fibroblast growth factor 1 ameliorates diabetic nephropathy by an anti-inflammatory mechanism. *Kidney international*, *93*(1), 95-109.

Marton, O., Koltai, E., Takeda, M., Koch, L. G., Britton, S. L., Davies, K. J., . . . Radak, Z. (2015). Mitochondrial biogenesis-associated factors underlie the magnitude of response to aerobic endurance training in rats. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, *467*(4), 779-788.

Miller, D. L., Ortega, S., Bashayan, O., Basch, R., & Basilico, C. (2000). Compensation by fibroblast growth factor 1 (FGF1) does not account

for the mild phenotypic defects observed in FGF2 null mice. *Molecular and cellular biology*, *20*(6), 2260-2268.

Mohammadi, M., Olsen, S. K., & Ibrahimi, O. A. (2005). Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation. *Cytokine & growth factor reviews*, *16*(2), 107-137.

Morville, T., Sahl, R. E., Trammell, S. A., Svenningsen, J. S., Gillum, M. P., Helge, J. W., & Clemmensen, C. (2018). Divergent effects of resistance and endurance exercise on plasma bile acids, FGF19, and FGF21 in humans. *JCI insight*, *3*(15).

Ozougwu, J., Obimba, K., Belonwu, C., & Unakalamba, C. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of physiology and pathophysiology*, *4*(4), 46-57.

Powers, C., McLeskey, S., & Wellstein, A. (2000). Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-related cancer*, *7*(3), 165-197.

Raju, R., Palapetta, S. M., Sandhya, V. K., Sahu, A., Alipoor, A., Balakrishnan, L., . . . Geetha, N. (2014). A network map of FGF-1/FGFR signaling system. *Journal of signal transduction*, *2014*.

Rao, S., Sundaram, S., & Duvuru, P. (2011). Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a rare sight on cytology. *Sri Ramachandra J Med*, *4*, 45-47.

Richter, E. A., & Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological reviews*.

Saydi, A., & Sheikholeslami-Vatani, D. (2019). The Effect of Resistance Training with High and Moderate Intensities on Lipid Profile, Glycemic Index and FGF21 in Type 2 Diabetic Patients. *Sport Physiology & Management Investigations*, *11*(3), 89-103.

Scarlett, J. M., Muta, K., Brown, J. M., Rojas, J. M., Matsen, M. E., Acharya, N. K., . . . Høeg-Jensen, T. (2019). Peripheral mechanisms mediating the sustained antidiabetic action of FGF1 in the brain. *Diabetes*, *68*(3), 654-664.

Scarlett, J. M., Rojas, J. M., Matsen, M. E., Kaiyala, K. J., Stefanovski, D., Bergman, R. N., . . . Wasserman, D. H. (2016). Central injection of fibroblast growth factor 1 induces sustained remission of diabetic hyperglycemia in rodents. *Nature medicine*, *22*(7), 800-806.

Steiner, J. L., Murphy, E. A., McClellan, J. L., Carmichael, M. D., & Davis, J. M. (2011). Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of Applied Physiology*, *111*(4), 1066-1071.

Struik, D., Dommerholt, M. B., & Jonker, J. W. (2019). Fibroblast growth factors in control of lipid metabolism: from biological function to clinical application. *Current opinion in lipidology*, *30*(3), 235.

Suh, J. M., Jonker, J. W., Ahmadian, M., Goetz, R., Lackey, D., Osborn, O., . . . van Dijk, T. H. (2014). Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer. *Nature*, *513*(7518), 436-439.

Tennant, K. G., Lindsley, S. R., Kirigiti, M. A., True, C., & Kievit, P. (2019). Central and peripheral administration of fibroblast growth factor 1 improves pancreatic islet insulin secretion in diabetic mouse models. *Diabetes*, *68*(7), 1462-1472.

Uth, N., Sørensen, H., Overgaard, K., & Pedersen, P. K. (2004). Estimation of V̇ O 2max from the ratio between HR max and HR rest–the Heart Rate Ratio Method. *European Journal of Applied Physiology*, *91*(1), 111-115.

Wang, S., Yang, Q., Yu, S., Pan, R., Jiang, D., Liu, Y., . . . Xue, H. (2016). Fibroblast growth factor 1 levels are elevated in newly diagnosed type 2 diabetes compared to normal glucose tolerance controls. *Endocrine journal*, *63*(4), 359-365.

Wu, Y., Li, Y., Jiang, T., Yuan, Y., Li, R., Xu, Z., . . . Xie, L. (2018). Reduction of cellular stress is essential for Fibroblast growth factor 1 treatment for diabetic nephropathy. *Journal of cellular and molecular medicine*, *22*(12), 6294-6303.

Wu, Y., Wu, C., Ye, L., Wang, B., Yuan, Y., Liu, Y., . . . Jiang, T. (2020). Exogenous fibroblast growth factor 1 ameliorates diabetes-induced cognitive decline via coordinately regulating PI3K/AKT signaling and PERK signaling. *Cell Communication and Signaling*, *18*, 1-15.

Xiong, Y., Chen, Y., Liu, Y., & Zhang, B. (2020). Moderate-Intensity Continuous Training Improves FGF21 and KLB Expression in Obese Mice. *Biochemistry (Moscow)*, *85*(8), 938-946.

Zakrzewska, M., Marcinkowska, E., & Wiedlocha, A. (2008). FGF-1: from biology through engineering to potential medical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, *45*(1), 91-135.

The effect of 8 weeks of endurance training on serum levels of fibroblast growth factor 1 and insulin resistance in type 2 diabetic women

Fatemeh Ghalandari, Rohollah Nikooie, Darioush Moflehi *

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University of kerman, Kerman, Iran.

***Corresponding author**: D-moflehi@uk.ac.ir

Abstract

Background & Purpose: Fibroblast growth factor 1 (FGF1) is a non-glycosylated polypeptide produced by macrophages and involved in various physiological processes including glucose homeostasis. The aim of this study was to investigate the effect of endurance training on changes in serum levels of FGF1 and insulin resistance in type 2 diabetic women.

Methodology: 22 diabetic women were randomly divided into control (n=10) and trained (n=12) groups. The trained group performed eight weeks of endurance training at intensity ranged from 65 to 80% of maximum heart rate for 30-45 minutes. Blood samples were taken before the training protocol and 48 hours following the last exercise session. Serum FGF1 and plasma insulin were measured by ELISA technique and plasma glucose levels was measured by glucose oxidase method, and compared between the groups using analysis of covariance (ANCOVA). The relationship between variables was measured by Pearson correlation test.

Results: The results showed that endurance training significantly increases serum FGF1 levels ($P<0.01$) and decreases plasma insulin ($P<0.01$), glucose ($P=0.01$) and HOMA-IR ($P<0.01$). Meanwhile, a significant correlation was found between the changes in FGF1 with both plasma insulin ($P=0.02$) and insulin resistance ($P=0.05$) at the end of the study. 37.2% of serum HOMA IR changes could be predicted with the changes in FGF1 serum levels.

Conclusion: In sum, the results showed that FGF1 could be effected by chronic endurance training and beneficial effects of endurance training in diabetes, at least in part, is mediated by changes in serum FGF1 levels.

Key Words: Endurance exercise, Fibroblast growth factor 1, Type 2 diabetes.