دریافت:۹۵/۱۰/۱۷ پذیرش:۹۵/۱۲/۲۵ ص ص:۱۹۶-۱۸۷

تاثیر تمرین مقاومتی بر غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲، تعداد سلول‌های سفید خون و شاخص مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲

علی‌رضا صفرزاده[۱]، حسن برزگری مرزونی[۲]، الهه طالبی گرکانی[۳]، رزیتا فتحی[۴]

چکیده:

سابقه و هدف: لیپوکالین-۲ آدیپوکینی است که به میزان بالایی در بافت چربی سفید بیان می‌شود و به نظر می‌رسد بر متابولیسم گلوکز و حساسیت انسولینی اثرگذار باشد. هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای بر سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ مردان دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: شانزده مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سن ۷/۹ ± ۴۹/۲ سال، وزن ۱۱/۴ ± ۸۱/۶ کیلوگرم و شاخص توده بدن ۳/۹ ± ۲۸/۱ به طور تصادفی به دو گروه کنترل (تعداد = ۸) و تمرین مقاومتی (تعداد = ۸) تقسیم شدند. آزمودنی‌های گروه تمرین ۸ هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه را (۳ روز در هفته) انجام دادند. شاخص‌های پیکرسنجی و سطوح ناشتای گلوکز، انسولین و لیپوکالین-۲ پلاسمایی همراه با هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) و تعداد سلول‌های سفید خون (WBC) در ابتدا و پایان مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: تمرین مقاومتی موجب کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی انسولین، HbA1c و WBC مردان دیابتی شد (P<۰/۰۵). تغییرات غلظت پلاسمایی گلوکز و مقادیر HOMA-IR در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ در گروه تمرین با افزایش همراه بود (P<۰/۰۵) که این تغییرات تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت (P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌های تحقیق حاضر بیانگر آن است که تمرین مقاومتی دایره‌ای می‌تواند روش مداخله‌ی موثری در بهبود نیم‌رخ متابولیکی و التهابی در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ باشد. افزایش غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ احتمالاً ساز و کاری جبرانی در بهبود متابولیسم این بیماران است.

واژگان کلیدی: سیدروکالین، تمرین مقاومتی، دیابت نوع ۲، التهاب سیستمی

۱. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه مازندران

۲. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی

۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه مازندران (نویسنده مسئول) e.talebi@umz.ac.ir

۴. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه مازندران

مقدمه

دیابت نوع ۲ اختلال متابولیکی پیچیده‌ای است که بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در جهان به آن مبتلا هستند و پیش بینی می‌شود این رغم تا سال ۲۰۳۰ به ۴۳۹ میلیون نفر افزایش یابد (۱). این بیماری در برخی کشورها از جمله ایالات متحده سومین علت مرگ و میر به شمار می‌رود و به علت پیامدهای فراوان و ایجاد معلولیت‌های گوناگون یک بیماری ناتوان کننده محسوب می‌گردد (۲). از سوی دیگر چاقی که با افزایش توده‌ی بافت چربی همراه است، عامل خطرزای مهمی در پیشرفت دیابت نوع ۲ می‌باشد (۳). پیشرفت‌های اخیر در بیولوژی بافت چربی نشانگر آن است که این بافت علاوه بر ذخیره انرژی انواعی از آدیپوکین‌ها را ترشح می‌کند که احتمال می‌رود در پیشرفت مقاومت انسولینی و بیماری‌های قلبی- عروقی اثرگذار باشند (۴). مکانیسم‌های احتمالی ارتباط چاقی و دیابت نوع ۲ هنوز به درستی مشخص نشده است. به نظر می‌رسد تغییر در بیان آدیپوکین‌ها و التهاب خفیف سیستمی عوامل موثری در این مورد باشند (۳).

لیپوکالین-۲ که با نام‌های سیدروکالین، یتروکالین، NGAL[1] و 24p3 نیز شناخته می‌شود گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۲۵ کیلو دالتون است (۴،۵). این آدیپوکین به میزان بالایی در بافت چربی سفید بیان می‌شود و به نظر می‌رسد بر متابولیسم گلوکز و حساسیت انسولینی اثرگذار باشد (۶). هم‌چنین تصور بر این است که لیپوکالین-۲ در عملکردهای بیولوژیکی متعددی مانند آپوپتوز[2]، تومورزایی[3] و ایمنی ذاتی دخیل باشد (۶). افزایش سطح لیپوکالین-۲ در بیماران مبتلا به چاقی گزارش شده است (۷). لیکن در تمامی وضعیت‌های همراه با مقاومت انسولین این ارتباط وجود نداشت (۸). علاوه بر این افزایش سطوح سرمی لیپوکالین-۲ در بیماران دیابتی مشاهده شد که استفاده از داروهای افزایش دهنده‌ی حساسیت انسولینی (روزیگلیتازون[4]) با تعدیل سطوح آن همراه بود (۷).

مطالعات پیشین نشان داده‌اند شرکت منظم در فعالیت‌های ورزشی می‌تواند موجب بهبود کنترل گلوکز خون، نیم‌رخ لیپیدی، آمادگی قلبی- تنفسی و ترکیب بدنی مبتلایان به دیابت نوع ۲ گردد (۹). در این بین به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی با تاثیر بر افزایش مصرف گلوکز و افزایش قدرت و توده‌ی عضلانی (۱۰) بتواند روش درمانی موثری در کنترل و معالجه تعدادی از بیماری‌ها باشد (۱۱). در این راستا به خوبی نشان داده شده است تمرین مقاومتی دایره‌ای علاوه بر بهبود ترکیب بدنی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌تواند موجب کاهش غلظت گلوکز خون و بهبود سطوح آدیپوکین‌ها گردد (۱۲). به نظر می‌رسد انجام تمرینات مقاومتی به روش دایره‌ای به دلیل فواصل استراحتی بیشتر گروه‌های عضلانی برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مناسب و بهتر قابل اجرا باشد (۱۳،۱۴).

با شناسایی نقش لیپوکالین-۲ به عنوان عاملی پیش‌التهابی، محققان علوم ورزشی علاقمند شدند تا دریابند بهبود مقاومت انسولینی ناشی از فعالیت ورزشی تا چه اندازه با تغییرات سطوح لیپوکالین-۲ ارتباط دارد، لیکن تا کنون مطالعات بسیار اندکی در این مورد انجام شده است و هنوز تغییرات این آدیپوکین در پاسخ به فعالیت ورزشی دقیقاً مشخص نشده است. به‌طور مثال چوی و همکاران[5] با بررسی اثر ۳ ماه تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی در

1 Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin
2 Apoptosis
3 Tumorigenesis
4 Rosiglitazone
5 Choi, et al.

زنان چاق دریافتند که غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ در مقایسه با گروه کنترلِ با وزن طبیعی تغییر معنی‌داری نداشته است (۱۵). این در حالی است که دمیرچی و همکاران[1] با بررسی اثر یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی فزاینده دریافتند که سطح لیپوکالین-۲ قبل از تمرین در افراد چاق بالاتر از افراد دارای وزن طبیعی بوده و سطوح آن در هر دو گروه پس از فعالیت ورزشی به طور معنی‌داری افزایش یافته است (۱۶). از این رو پژوهش حاضر درپی آن است تا تاثیر یک برنامه‌ی تمرین مقاومتی دایره‌ای بر سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ و ارتباط آن با شاخص‌های متابولیسم گلوکز را بررسی نماید.

دیابت نوع ۲ علاوه بر اختلال متابولیکی به عنوان نوعی بیماری التهابی نیز شناخته می‌شود که با تغییرات سطوح سیتوکین‌ها و سلول‌های سفید خون[2] (WBC) همراه است (۱۷). شمارش سلول‌های سفید خون یکی از رایج‌ترین ارزیابی‌های موجود در میان شاخص‌های التهابی است. سطوح بالای WBC در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده و ارتباط مستقیم آن با شاخص مقاومت به انسولین گزارش شده است (۱۷). از این رو هدف دیگر این پژوهش بررسی تاثیر تمرین مقاومتی دایره‌ای بر تعداد سلول‌های سفید خون و ارتباط آن با سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش‌شناسی

آزمودنی‌های پژوهش حاضر شامل ۱۶ مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ با دامنه‌ی سنی ۴۰ تا ۶۰ سال بود که به طور داوطلبانه و پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی در این پژوهش شرکت کردند. آزمودنی‌ها در ۶ ماه گذشته سابقه‌ی انجام فعالیت بدنی منظم نداشتند. هم‌چنین بر اساس شرح حال، معاینه و یافته‌های پاراکلینیکی فاقد عوارض مزمن و گوناگون دیابت (شامل رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری‌های قلبی- عروقی) بودند. از دیگر ملاک‌های انتخاب آزمودنی‌ها عدم استعمال مواد مخدر، درمان با انسولین و تغییر داروی مصرفی در دوره‌ی تمرین بود. پس از انجام بررسی‌های اولیه آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین مقاومتی (۸ نفر در هر گروه) تقسیم شدند.

برنامه‌ی تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته تمرین با وزنه به صورت دایره‌ای بود که ۳ روز در هفته انجام می‌شد. هر جلسه‌ی تمرین شامل ۳ نوبت (دایره) با ۱۰ ایستگاه و ۸ تا ۱۲ تکرار در هر ایستگاه بود که با شدت ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه (1RM) در هفته اول آغاز شد. در هفته‌های آتی شدت تمرین به تدریج تا حدود ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه افزایش یافت (هر هفته ۵ تا ۱۰ درصد افزایش بار). شدت تمرین در ۳ هفته پایانی ثابت بود و با شدت ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه انجام شد (۱۸). زمان استراحت بین ایستگاه‌ها ۶۰-۳۰ ثانیه و بین نوبت‌ها ۲ تا ۳ دقیقه در نظر گرفته شده بود. ایستگاه‌ها به ترتیب شامل پرس سینه[3]، باز کردن زانو[4]، پروانه‌ای[5]، خم‌کردن زانو[6]، کشش دوطرفه به پایین[7]، جلو بازو[8]، قایقی نشسته[9]، بلند کردن پاشنه[10]، پشت بازو[1] و دراز و نشست بود. ۱۰

1 Damirchi, et al.
2 White Blood Cell
3 Chest Press
4 Knee Extension
5 Butterfly
6- Knee flection
7 Lat Pull Down
8 Arm Curl
9 Seated Rowing
10 Heel Raise

بود. ۱۰ تا ۱۵ دقیقه گرم کردن در ابتدا و ۱۰ دقیقه سرد کردن در انتهای هر جلسه‌ی تمرینی اختصاص داده شد. جهت تعیین یک تکرار بیشینه از فرمول زیر استفاده گردید (۱۹). به منظور تعیین بار اعمال شده و بررسی میزان پیشرفت و کنترل بارِ تمرینی این آزمون در ابتدای هفته چهارم و هشتم نیز تکرار شد.

$$1RM = \frac{\text{وزنهٔ جابه‌جا شده (کیلوگرم)}}{[(۰٫۰۲۷۸ \times \text{تعداد تکرار تا خستگی}) - ۱٫۰۲۷۸]}$$

نمونه‌گیری خون در وضعیت ناشتا از ورید بازویی به میزان ۱۰ سی‌سی در دو مرحله، پیش از شروع برنامه‌ی تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین به عمل آمد. نمونه‌ها در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و سریعاً سانتریفوژ گردید. پلاسمای به‌دست آمده برای انجام آزمایشات بعدی در لوله‌های مجزا در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ و انسولین به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های مخصوص به ترتیب از شرکت‌هایCUSABIO BIOTECH, Wuhan, China و Mercodia AB, Uppsala, Sweden اندازه‌گیری شد. حساسیت روش مذکور برای لیپوکالین ۷/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و برای انسولین ۱ میلی واحد در لیتر و ضریب تغییرات برای لیپوکالین ۷/۷٪ و برای انسولین ۶/۱٪ بود. غلظت پلاسمایی گلوکز با استفاده از روش رنگ‌سنجی- آنزیمی[2] (گلوکز اکسیداز) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. حساسیت روش مذکور ۱ میلی‌گرم در دسی لیتر بود و ضریب تغییرات ۱/۲ درصد بود. برای اندازه‌گیری مقاومت به انسولین از شاخص ارزیابی مدل هموستازی (HOMA-IR) بر طبق فرمول زیر استفاده شد:

۲۲/۵۰÷ گلوکز پلاسما (میلی مول/لیتر) × انسولین پلاسما (میلی واحد/دسی لیتر) = شاخص مقاومت به انسولین

در پژوهش حاضر پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف، برای مقایسه‌ی بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل و برای مقایسه‌ی درون گروهی (قبل و بعد از مداخله تمرینی) از آزمون تی وابسته استفاده شد. هم‌چنین به منظور تعیین ارتباط بین تغییرات سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ و تغییرات سایر پارامترهای اندازه‌گیری شده از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. تمامی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبه‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات پیکرسنجی آزمودنی‌ها در جدول ۱ گزارش شده است. در ابتدای پژوهش تفاوت معنی‌داری در وزن، شاخص توده‌ی بدن و درصد چربی گروه‌های کنترل و تمرین وجود نداشت. در پایان برنامه نیز تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. نتایج آزمون آماری حاکی از عدم تغییرات معنی‌دار وزن و شاخص توده‌ی بدنی در گروه‌های کنترل و تمرین می‌باشد. این در حالی است که درصد چربی بدنی آزمودنی‌ها در مقایسه با پیش آزمون در هر دو گروه افزایش معنی‌دار داشت ($P < ۰/۰۵$). اما بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

1 Triceps Extension
2 Enzymatic Colorimetric

جدول۱. شاخص‌های پیکرسنجی آزمودنی‌ها در گروه‌های پژوهش

	پیش آزمون	پس آزمون	تغییرات	P
وزن بدن (کیلوگرم)				
تمرین	۸۳/۸ ± ۱۳/۸	۸۴/۰ ± ۱۳/۸	۰/۱۶ ± ۲/۸۵	۰/۹
کنترل	۷۹/۳ ± ۸/۸	۸۰/۳ ± ۹/۲	۱/۰۳ ± ۱/۵۴	۰/۱۰
P	۰/۴	۰/۵	۰/۴	
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)				
تمرین	۲۹/۸ ± ۳/۵	۲۸/۱ ± ۴/۳	−۱/۶۶ ± ۳/۷۹	۰/۲
کنترل	۲۶/۴ ± ۳/۷	۲۶/۵ ± ۳/۸	۰/۰۷ ± ۰/۵۷	۰/۷
P	۰/۰۸	۰/۴	۰/۲	
چربی بدن (درصد)				
تمرین	۲۷/۵ ± ۴/۶	۲۸/۹ ± ۴/۵	۱/۳۳ ± ۰/۹۷	**۰/۰۰۶**
کنترل	۲۲/۴ ± ۶/۴	۲۴/۸ ± ۷/۳	۲/۴۳ ± ۱/۶۵	**۰/۰۰۴**
P	۰/۰۸	۰/۲	۰/۱۳	

در ابتدای پژوهش تفاوت معنی‌داری در غلظت گلوکز، انسولین، لیپوکالین-۲، WBC، هموگلوبین گلیکوزیله[1] (HbA1c) و HOMA-IR بین گروه‌های کنترل و تمرین مشاهده نشد (جدول ۲). کاهش غیرمعنی‌دار گلوکز پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی در گروه تمرین (۴۳/۶۱ ± ۳/۵۹−) و افزایش غیرمعنی‌دار آن در گروه کنترل مشاهده شد (۲۶/۲۰ ± ۸/۸۷). نتایج آزمون آماری بیانگر تفاوت معنی‌دار تغییرات گلوکز بین گروه‌ها بود (P < ۰/۰۵). کاهش معنی‌دار غلظت پلاسمایی انسولین در گروه تمرین و تفاوت معنی‌دار تغییرات آن در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد که نشانگر تاثیر معنی‌دار این برنامه‌ی تمرینی بر کاهش سطوح انسولین می‌باشد (P < ۰/۰۵). در گروه تمرین مقاومتی کاهش غیرمعنی‌دار (۱/۸۷ ± ۱/۳۹−) شاخص مقاومت به انسولین مشاهده شد. نتایج آزمون آماری بیانگر تفاوت معنی‌دار تغییرات آن بین گروه‌ها و در نتیجه تاثیر این برنامه‌ی تمرینی بر بهبود مقادیر HOMA-IR بود (P < ۰/۰۵). در مقایسه با پیش آزمون درصد HbA1c در گروه تمرین مقاومتی کاهش و در گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت (P < ۰/۰۵). هم‌چنین تفاوت معنی‌داری در تغییرات HbA1c بین گروه‌ها مشاهده شد که نشان دهنده‌ی تاثیر این برنامه‌ی تمرینی بر کاهش مقادیر آن می‌باشد (P < ۰/۰۵).

تعداد گلبول‌های سفید خون در گروه تمرین کاهش و در گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت (P < ۰/۰۵). هم‌چنین تغییرات WBC بین گروه‌ها تفاوت معنی‌دار داشته که حاکی از تاثیر این برنامه‌ی تمرینی بر کاهش تعداد سلول‌های سفید خون می‌باشد (P < ۰/۰۵). سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ در گروه تمرین افزایش معنی‌دار داشت (P < ۰/۰۵). بررسی تغییرات لیپوکالین-۲ بین گروه‌های کنترل و تمرین نیز بیانگر تفاوت معنی‌دار بین دو گروه و تاثیر این برنامه‌ی تمرینی بر افزایش سطوح لیپوکالین-۲ در بیماران دیابتی نوع ۲ بود (P < ۰/۰۵).

1 Glycosylated Haemoglobin

جدول ۲. غلظت پلاسمایی متغیرهای پژوهش قبل و پس از آزمون

	پیش آزمون	پس آزمون	تغییرات	P
گلوکز				
(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)				
تمرین	۱۹۰/۰ ± ۴۸/۹	۱۵۴/۱ ± ۶۳/۴	−۳/۵۹ ± ۴۳/۶۱	۰/۰۵۳
کنترل	۱۴۹/۶ ± ۲۸/۱	۱۵۸/۵ ± ۲۸/۱	۸/۸۷ ± ۲۶/۲۰	۰/۳
P	۰/۰۶	۰/۸	**۰/۰۲۶**	
انسولین				
(میکروگرم بر لیتر)				
تمرین	۱۵/۴ ± ۷/۹	۶/۱ ± ۲/۸	−۹/۳۳ ± ۵/۵۹	۰/۰۰۵
کنترل	۱۶/۹ ± ۵/۶	۱۷/۸ ± ۱۰/۸	۰/۹۹ ± ۷/۵۵	۰/۷
P	۰/۵	۰/۰۳۷	**۰/۰۱۳**	
شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)				
تمرین	۶/۸ ± ۳/۰	۵/۴ ± ۲/۹	−۱/۳۹ ± ۱/۸۷	۰/۱۰
کنترل	۶/۸ ± ۳/۳	۷/۱ ± ۳/۰	۰/۲۷ ± ۰/۹۶	۰/۴
P	۰/۹	۰/۳	**۰/۰۴۸**	
HbA1c (درصد)				
تمرین	۸/۶ ± ۱/۸	۸/۰ ± ۱/۳	−۰/۶۳ ± ۰/۶۶	۰/۰۳
کنترل	۷/۶ ± ۱/۵	۸/۷ ± ۱/۳	۱/۱۰ ± ۰/۹۱	۰/۰۱
P	۰/۲	۰/۳	**۰/۰۰۱**	
WBC ($۱۰^{۳}$ در میکرولیتر)				
تمرین	۷/۳ ± ۱/۴	۶/۳ ± ۱/۱	−۱/۰۰ ± ۱/۰۴	۰/۰۳
کنترل	۷/۴ ± ۲/۰	۸/۲ ± ۲/۴	۰/۷۶ ± ۰/۶۵	۰/۰۱
P	۰/۸	۰/۰۵۳	**۰/۰۰۱**	
لیپوکالین-۲				
(نانوگرم در میلی‌لیتر)				
تمرین	۲۹/۱ ± ۱۷/۹	۶۶/۸ ± ۲۵/۷	۳۷/۷۵ ± ۲۶/۷۷	۰/۰۰۵
کنترل	۳۱/۷ ± ۸/۵	۲۸/۵ ± ۲۰/۶	−۳/۱۴ ± ۲۰/۹۷	۰/۷
P	۰/۷	۰/۰۰۵	**۰/۰۰۴**	

جدول ۳. همبستگی بین تغییرات غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ با تغییرات سایر پارامترها

	ضریب همبستگی	P
وزن	-۰/۲۸	۰/۳
شاخص توده بدن	-۰/۵۷	**۰/۰۲**
درصد چربی	-۰/۲۲	۰/۴
گلوکز	-۰/۲۰	۰/۴
انسولین	-۵۰۷۰	۰/۰۶
شاخص مقاومت به انسولین	-۰/۱۱	۰/۷
HbA1c	-۰/۵۲	**۰/۰۴**
WBC	-۰/۵۷	**۰/۰۲**

ارتباط بین تغییرات سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ و تغییرات سایر متغیرهای اندازه‌گیری شده با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۳). نتایج آزمون نشان دهنده‌ی ارتباط معکوس و معنی‌دار تغییرات لیپوکالین-۲ با تغییرات BMI ($P < ۰/۰۵$، $r= -۰/۵۷۰$)، HbA1c ($P < ۰/۰۵$، $r= -۰/۵۲۳$) و WBC ($P < ۰/۰۵$، $r= -۰/۵۷۸$) بود.

بحث و بررسی

مهم‌ترین یافته‌ی پژوهش حاضر افزایش غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ بر اثر ۸ هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد. تاثیر فعالیت ورزشی بر سطح لیپوکالین-۲ به مقدار زیادی ناشناخته و نتایج حاصل از تحقیقات اندکی که در این زمینه انجام شده است نیز تا حدودی متناقض به نظر می‌آید. چوی و همکاران[1] تغییر معنی‌داری در غلظت سرمی لیپوکالین-۲ زنان چاق پس از ۳ ماه برنامه‌ی تمرین ورزشی مشاهده نکردند (۱۵). این در حالی است که اسپیروپولوس و همکاران[2] افزایش غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ بلافاصله پس از مسابقه فوق ماراتون و بازگشت آن به مقادیری نزدیک به سطح پایه تا ۴۸ ساعت بعد را گزارش دادند (۲۰). افزایش غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ در مردان میان‌سال پس از یک جلسه فعالیت ورزشی درجه‌بندی شده مطابق با پروتکل بروس[3] نیز مشاهده شده است (۱۶).

ساز و کارهای اثرگذار بر القای تغییرات لیپوکالین-۲ هنوز مشخص نشده است (۲۱). با این وجود پیشنهاد شده است سیتوکین‌های التهابی مانند TNF-α و IFN-γ می‌توانند موجب القای بیان و ترشح لیپوکالین-۲ گردند (۲۱). هم‌چنین ارتباط مثبت سطوح لیپوکالین-۲ با WBC گزارش شده است (۱۶،۲۲). این درحالی است که در مطالعه‌ی حاضر بر اثر تمرینات مقاومتی افزایش غلظت لیپوکالین-۲ با کاهش سلول‌های سفید خون در بیماران دیابتی همراه بود و ارتباط معکوس و معنی‌دار بین تغییرات WBC و لیپوکالین-۲ مشاهده شد. از این رو با توجه

1 Choi, et al.
2 Spiropoulos, et al.
3 Bruce protocol

به نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر و گزارش‌هایی مبنی بر کاهش غلظت سیتوکین‌های التهابی در بیماران دیابتی بر اثر تمرینات مقاومتی (۱۲،۲۳) به نظر می‌رسد در تنظیم بیان ژن و پروتئین لیپوکالین-۲ حداقل در پاسخ به فعالیت ورزشی عوامل دیگری غیر از عوامل التهابی باید مورد بررسی و مد نظر قرار گیرد. زیرا عملکرد ضدالتهابی لیپوکالین-۲ با تعدیل فعالیت گیرنده‌ی فعال تکثیر پرکسیزومی گاما[1] (PPAR-γ) از طریق ساز و کارهای مستقیم و غیرمستقیم به وسیله‌ی مهار فعالیت عامل هسته‌ای کاپا بی[2] (NF-κB) نیز نشان داده شده است (۲۴).

از طرفی به تازگی نشان داده شده است افزایش لیپوکالین-۲ نوترکیب در محیط کشت سلول‌های چربی موجب افزایش بیان ژن‌های دخیل در بتا اکسیداسیون چربی می‌گردد. تزریق لیپوکالین-۲ به موش‌ها نیز با افزایش انرژی مصرفی و مصرف کربوهیدرات[3] همراه بود (۲۵). هم‌چنین همبستگی مستقیم سطوح پلاسمایی آن با میزان اکسیداسیون چربی و انرژی مصرفی در آزمودنی‌های انسانی مشاهده شد. از این رو محققان نتیجه‌گیری کردند لیپوکالین-۲ آدیپوکینی است که موجب افزایش اکسیداسیون چربی و انرژی مصرفی بدن می‌شود (۲۵). لذا به نظر می‌رسد بالا بودن سطوح لیپوکالین-۲ و افزایش آن در اثر تمرین مقاومتی در بیماران دیابتی که با اختلال متابولیسم گلوکز مواجه هستند، سازوکاری جبرانی در جهت تعدیل متابولیسم بدن باشد.

نتایج مطالعات پیشین حاکی از آن که لیپوکالین-۲ به اینتروباکتین و سیدروفورها متصل شده و میکرو-ارگانیسم‌های کوچک را از دریافت Fe^{3+} (که ماده غذایی مهمی برای آن‌ها می‌باشد) باز می‌دارد و با این روش نقش ضد باکتریایی خود را ایفا می‌کند (۲۶،۲۷). هم‌چنین به‌نظر می‌رسد آهن می‌تواند مقاومت انسولینی را از طریق شکل‌دهی رادیکال‌های آزاد اکسیژن القا نماید (۷). بنابراین شاید افزایش سطح لیپوکالین-۲ بر اثر تمرین مقاومتی در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت به دلیل نقش جالب توجه آن در متابولیسم آهن و کنترل التهاب و عفونت نیز باشد.

از دیگر یافته‌های پژوهش حاضر تاثیر تمرین مقاومتی در کاهش معنی‌دار غلظت انسولین و بهبود تغییرات سطح گلوکز و شاخص مقاومت انسولینی در مقایسه با گروه کنترل است. مقاومت انسولینی در مراحل آغازین دیابت نوع ۲ منجر به کاهش ۳۵ تا ۴۰ درصدی مصرف گلوکزِ با واسطه‌ی انسولین می‌شود (۲۸،۲۹). مصرف گلوکزِ با واسطه‌ی انسولین عمدتاً در عضلات اسکلتی رخ می‌دهد و رابطه‌ی مستقیمی با توده‌ی عضلانی و رابطه‌ی معکوسی با توده‌ی چربی دارد. برخی مطالعات نشان می‌دهند که ورزش حساسیت انسولینی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد. این افزایش حساسیت ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از تمرین نیز ادامه خواهد داشت (۲۸). فعالیت ورزشی میزان جابجایی انتقال دهنده‌ی گلوکز (GLUT4) به سطح سلول‌های عضلات اسکلتی را مستقل از عمل انسولین افزایش می‌دهد. انقباض‌های عضلانی نسبت AMP/ATP و کراتینین به فسفوکراتین را نیز افزایش می‌دهد که به سرعت آدنوزین منوفسفات کیناز[4] (AMPK) را فعال می‌سازد. AMPK میانجی کلیدی اکسیداسیون اسید چرب و انتقال گلوکز در سلول‌های پستانداران است و به‌نظر می‌رسد به هنگام انقباض عضلانی موجب جابجایی GLUT4 شود (۳۰).

در مجموع یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای موجب افزایش غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. این در حالی است که سطوح انسولین، WBC و

1 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ
2 Nuclear Factor-κB
3 Carbohydrate utilization
4 Adenosine Mono Phosphate Kinase (AMPK)

HbA1c به‌طور معنی‌داری کاهش یافته و تغییرات سطوح گلوکز و شاخص مقاومت انسولینی در مقایسه با گروه کنترل بهبود داشت. بنابراین به نظر می‌رسد انجام تمرینات مقاومتی دایره‌ای در بیماران دیابتی اثرات سودمندی در کنترل وضعیت التهابی و گلایسمیک داشته و نقش لیپوکالین-۲ در متابولیسم انرژی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ حائز اهمیت بوده که مطالعات بیشتر در این مورد ضرورت دارد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از تمامی آزمودنی‌هایی که در این تحقیق شرکت کردند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References:

1. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Sallam AA. Effect of obesity and glycemic control on serum lipocalins and insulin-like growth factor axis in type 2 diabetic patients. Acta Diabetol. 2013; 50(5): 679-85.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001; 414(6865): 782-7.
3. Li L, Wang C, Bao Y, Wu H, Lu J, Xiang K, et al. Serum retinol-binding protein 4 is associated with insulin secretion in Chinese people with normal glucose tolerance. J Diabetes. 2009; 1(2): 125-30.
4. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev. 2003; 24(3): 278-301.
5. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. Eur J Endocrinol. 2008; 158(2): 203-7.
6. Huang Y, Yang Z, Ye Z, Li Q, Wen J, Tao X, et al. Lipocalin-2, glucose metabolism and chronic low-grade systemic inflammation in Chinese people. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11: 11.
7. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. Clin Chem. 2007; 53(1): 34-41.
8. Panidis D, Tziomalos K, Koiou E, Kandaraki EA, Tsourdi E, Delkos D, et al. The effects of obesity and polycystic ovary syndrome on serum lipocalin-2 levels: a cross-sectional study. Reprod Biol Endocrinol. 2010; 8: 151.
9. Mohebbi H, Khazaee MH, Esfahani M. The effect of aerobic exercise on blood glucose control, cardiorespiratory fitness and risk factors related to cardiovascular disease in mild and severe non-insulin dependent diabetic patients. Olympic Journal. 2006; 14(4): 17-24. (In Persian).
10. Nakhzari K, Mogharnasi M, Haghighi A. Investigating the Response and Adaptation of Interleukin-15 to resistance training in non-athletic young men. Olympic Journal. 2011; 19(3): 71-80. (In Persian).
11. Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Aust J Physiother. 2009; 55(4): 237-46.
12. Kang S, Woo JH, Shin KO, Kim D, Lee HJ, Kim YJ, et al. Circuit resistance exercise improves glycemic control and adipokines in females with type 2 diabetes mellitus. J Sports Sci Med. 2009; 8(4): 682-8.

13. Eriksson J, Taimela S, Eriksson K, Parviainen S, Peltonen J, Kujala U. Resistance training in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Int J Sports Med. 1997; 18(4): 242-6.
14. Honkola A, Forsén T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 1997; 34(4): 245-8.
15. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70(4): 569-74.
16. Damirchi A, Rahmani-Nia F, Mehrabani J. Lipocalin-2: Response to a Progressive Treadmill Protocol in Obese and Normal-weight Men. Asian J Sports Med. 2011; 2(1): 44-50.
17. Lee CT, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, et al. White Blood Cell Subtypes, Insulin Resistance and β-cell Dysfunction in High Risk Individuals- the PROMISE Cohort. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 81(4): 536-41.
18. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MA, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. J Sci Med Sport. 2012; 15(1): 25-31.
19. Soheili S, Gaeini A, Sori R. the effect of resistance training on systemic inflammation factors in old men. Olympic Journal. 2009; 19(3): 71-80. (In Persian).
20. Spiropoulos A, Goussetis E, Margeli A, Premetis E, Skenderi K, Graphakos S, et al. Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(2): 199-203.
21. Zhao P, Elks CM, Stephens JM. The induction of lipocalin-2 expression in vivo and in vitro. J Biol Chem. 2014; 289(9): 5960-9.
22. Yeh YH, Chang JL, Hsiao PC, Tsao SM, Lin CH, Kao SJ, et al. Circulating level of lipocalin 2 as a predictor of severity in patients with community-acquired pneumonia. J Clin Lab Anal. 2013; 27(4): 253-60.
23. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. Acta Diabetol. 2011; 48(3): 183-9.
24. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. Mol Endocrinol. 2008; 22(6): 1416-26.
25. Paton CM, Rogowski MP, Kozimor AL, Stevenson JL, Chang H, Cooper JA. Lipocalin-2 increases fat oxidation in vitro and is correlated with energy expenditure in normal weight but not obese women. Obesity (Silver Spring). 2013; 21(12): E640-8.
26. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. Mol Cell. 2002; 10(5): 1033-43.
27. Smith KD. Iron metabolism at the host pathogen interface: lipocalin 2 and the pathogen-associated iroA gene cluster. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39(10): 1776-80.
28. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc. 2000; 32(7): 1345-60.
29. Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, Sinha MK. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. Diabetes Metab Rev. 1989; 5(8): 665-89.
30. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1982; 23(4): 313-9.