تأثیر دوازده هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف کاناگلیفلوزین بر عوامل توسعه مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع ۲

دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۹ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۲۸

نادیه محمدپور[۱]، ظاهر اعتماد[۲]*، خالید محمدزاده سلامت [۲]، آسیه عباسی دلویی[۳]

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی ، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی ، سنندج ، ایران۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج ، دانشگاه آزاد اسلامی ، سنندج ، ایران ۳. گروه فیزیولوژی ورزش ، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی ، آمل ، ایران

چکیده

مقدمه: تعادل بین فعالیت بدنی، داروها و مصرف مواد غذایی روزانه به تنظیم قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کمک می‌کند. هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر دوازده هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف کاناگلیفلوزین بر عوامل توسعه مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع ۲ بود.

روش کار: در این تحقیق نیمه تجربی، ۴۴ مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سن ۴۰-۲۵ سال از شهر تهران در سال ۱۳۹۸ به صورت تصادفی در چهار گروه (هر گروه ۱۱ نفر) کنترل، دارو، تمرین و تمرین-دارو قرار گرفتند. تمرینات ترکیبی ۳ جلسه در هفته، ۴۵ دقیقه و به مدت ۱۲ هفته انجام شد. آزمودنی‌ها داروی کاناگلیفلوزین با دوز ۲۰۰ میلی گرم را به مدت ۱۲ هفته مصرف کردند. قبل و ۲۴ ساعت بعد از مداخله در وضعیت ۱۲ ساعت ناشتایی از آزمودنی‌های هر گروه نمونه خون و ویژگی‌های آنتروپومتریک اندازه‌گیری شد. در نهایت داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر، t همبسته و آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ۱۲ هفته مداخله تمرین- مصرف کاناگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار در سطوح لپتین و IL-6 مردان دیابتی نوع ۲ شد (P=۰/۰۰۱). همچنین سطوح لپتین (P=۰/۰۰۲)، TNF-α (P=۰/۰۰۴) و IL-6 (P<۰/۰۰۱) نسبت به پیش‌آزمون به طور معنی‌داری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به مزایای کاناگلیفلوزین به عنوان مکمل برای افراد دیابتی، در صورت همراهی با تمرینات ورزشی می‌تواند اثر بیشتری بر بهبود دیابت داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: کاناگلیفلوزین، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲

***نویسنده مسئول:** گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج ، دانشگاه آزاد اسلامی ، سنندج ، ایران

ایمیل: zetemad2002@yahoo.com **تلفن:** ۰۹۱۸۱۷۴۱۵۲۳ **نمابر:** ۰۸۷۳۳۸۸۶۶۱

مقدمه

دیابت نوعی اختلال متابولیک و شایع‌ترین بیماری اندوکرین است که با ایجاد اختلالات متابولیک، متابولیسم عمومی بدن و غدد درون ریز را تحت تأثیر قرار می دهد. این بیماری با هیپرگلیسمی ناشی از نقص در عملکرد انسولین، ترشح آن و یا هر دو همراه است و سبب متابولیسم غیر طبیعی کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌ها می گردد (۱). دیابت نوع دو، یک اختلال مزمن پیچیده است که شیوع آن در سال‌های اخیر به طور قابل-توجهی افزایش یافته‌است. در سال ۲۰۱۵، حدود ۴۱۵ میلیون نفر مبتلا به دیابت تخمین زده شدند که بیش از ۹۰٪ از آنها دیابت نوع ۲ داشتند (۲) . مطالعات نشان می دهند که دیابت نوع ۲ ارتباط نزدیکی با اختلال متابولیک "مقاومت به انسولین" دارد که در آن حساسیت بافتهای بدن به عملکرد طبیعی انسولین دچار اختلال می‌شود (۳). مقاومت به انسولین نه تنها قویترین پیش‌بینی‌کننده توسعه دیابت نوع ۲ است بلکه یک هدف درمانی نیز محسوب می شود (۴).

عوامل خطر برای مقاومت به انسولین نقش مهمی در توسعه بیماری‌های قلبی عروقی و پاسخ التهابی طی دیابت ایفا می‌کنند (۵). در همین راستا، لپتین هورمون ترشح شده از بافت چربی، منعکس‌کننده ذخایر انرژی در بافت چربی محیطی است و هم نقش مهمی در حفظ تعادل انرژی دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین انسولین با لپتین ارتباط وجود دارد که در نتیجه می‌توان این امکان را دهد که لپتین در پاتوژنز اختلال مقاومت به انسولین نقش دارد (۶). فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF-α) نیز باعث ایجاد تغییرات متابولیکی و سلولی بسیاری در بیماران با وضعیت بحرانی می گردد. TNF-α در مقاومت به انسولین ناشی از چاقی، افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده این امر است که احتمال دارد این فاکتور نقشی در بروز مقاومت به انسولین داشته باشد. همچنین اینترلوکین-۶ (IL-6) به میزان زیادی توسط بافت چربی تولید می شود و میزان در گردش آن، با نمایه توده بدن، حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز مرتبط است (۷). این دو سیتوکین می‌توانند با اثر بر سلولهای ایمنی منجر به التهابات موضعی یا عمومی شده و در نتیجه با اثر بر عملکرد سیستم آندوتلیال در بروز اختلالات مربوط به چاقی مانند دیابت نقش داشته باشند (۸).

در حال حاضر انواع مختلفی از داروهای پایین‌آورنده قند خون برای دیابت تولید شده؛ ولی بسیاری از این داروها ممکن است با عوارض جانبی مانند هایپوگلایسمی شدید، لاکتواسیدوز، آسیب سلولهای کبدی، نقص عصبی عمده، اختلالات هضمی، دیس‌لیپیدمی، سردرد، گیجی و حتی مرگ همراه باشند. کاناگلیفلوزین موسوم به مهار کننده سدیم-گلوکز کوترنسپورتر۲ (SGLT2) دارویی است که از طریق مهار بازجذب قند توسط بدن عمل می‌کند. این نوع دارو، پروتئینی به نام پروتئین انتقال گلوکز-سدیم را مهار می‌کند. این پروتئین به صورت معمول باعث تسهیل بازجذب گلوکز در خون می‌شود، اما مهار کننده‌های SGLT2 باعث خارج شدن گلوکز اضافی از بدن توسط ادرار و مانع آنها در بازجذب گلوکز می‌شود (۹). SGLT2 در توبول پروگزیمال کلیوی بیان می‌شود و مسئول بازجذب بخش عمده‌ای از گلوکز فیلتر شده از لومن توبولار است. انواع دیگر داروهای دیابت نوع ۲ فقط سطح انسولین را مدیریت می‌کنند. داروی کاناگلیفلوزین با تأثیر بر کلیه موجب دفع گلوکز از ادرار می‌گردد؛ در حالی که متفورمین تولید گلوکز در کبد را کاهش و سبب بهبود پاسخ بدن به انسولین می شود. گزارش شده‌است که بیماران دچار دیابت نوع ۲ که کاناگلیفلوزین دریافت می‌کنند ۳۳ درصد کمتر در معرض خطر بستری شدن در بیمارستان بر اثر نارسایی قلبی قرار دارند (۱۰).

به نظر می‌رسد انجام منظم تمرینات ورزشی بتواند سهم عمده‌ای در کاهش عوارض دیابت، کاهش میزان مصرف دارو و بهبود مقاومت به انسولین بیماران داشته باشد (۱۱). کنترل و پیشگیری از افزایش قند خون و بهبود آمادگی بدنی هدف عمده تمرین در بیماران مبتلا به دیابت است. یک برنامه تمرین ترکیبی شامل تمرین هوازی و تمرین مقاومتی با توجه به اثرات مفید آن بر بیماران مبتلا به دیابت، احتمالاً می‌تواند یک نسخه تمرینی مناسب برای این بیماران باشد. تمرین همزمان چند دستگاه تولید انرژی و اجرای هم زمان چند نوع تمرین (مانند تمرین هوازی و تمرین مقاومتی) تمرین ترکیبی نامیده می‌شود (۱۲). تمرین ترکیبی در مقایسه با تمرین‌های استقامتی و قدرتی جداگانه، موجب بهبود بیشتر ترکیب بدنی و عوامل سلامت قلبی عروقی می‌گردد (۱۳). با این حال نتایج تأثیر این نوع تمرینات بر عوامل توسعه مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت متناقض می باشد به طوری که کاهش (۱۴) و عدم تغییر معنادار

این عوامل متعاقب تمرین ترکیبی در بیماران مبتلا به دیابت گزارش شده‌است. همچنین اثرات تعاملی دارودرمانی به همراه فعالیت ورزشی بر عوامل توسعه مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مشخص نیست (۱۵). بنابراین، دلیل منطقی قوی برای اهمیت دادن به فعالیت ورزشی در برنامه‌های بهبود شیوه زندگی برای جلوگیری یا عوارض مرتبط با دیابت وجود دارد. لذا هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف کاناگلیفلوزین بر عوامل توسعه مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع ۲ بود.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع کاربردی و نیمه تجربی بود. جامعه آماری این پژوهش طی فراخوان و از بین مردان مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به مرکز دیابت شهر تهران در سال ۱۳۹۸ به صورت هدفمند و در دسترس انتخاب و به صورت تصادفی ساده (با استفاده از جدول اعداد) به چهار گروه شامل کنترل، دارو، تمرین ترکیبی و تمرین ترکیبی–دارو (۱۱ فرد در هر گروه) تقسیم شدند. آزمودنی‌ها فرم مربوط به تندرستی و سلامتی را برای اطمینان از عدم بیماری و رضایت شخصی را تکمیل کردند. معیارهای خروج از تحقیق شامل سابقه عوارض دیابتی جدی (مانند رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو ، مرحله ۳ یا نفروپاتی آشکار بعد از آن، کتو اسیدوز دیابتی یا نوروپاتی دیابتی جدی)، گلوکز ناشتای بالاتر از ۲۷۰ میلی گرم در دسی‌لیتر، نشانه‌ای برای انسولین درمانی، سوءجذب ارثی گلوکز و گالاکتوز یا گلیکوزوری کلیوی بود. بعد از ارایه اطلاعات، بیماران انتخاب شده برای پژوهش با رژیم غذایی و تمرینی در یک مطالعه یک سویه کور ۴ هفته‌ای دارونما) روزانه یک گرم کپسول مالتودکسترین طعم داده‌شده در دوزهای ۲۵۰ میلی گرمی) وارد دوره پژوهش شدند (برای همسان‌سازی تغذیه و فعالیت بدنی آزمودنی‌ها). تعداد ۴۸ آزمودنی اعلام آمادگی کردند که با توجه به معیارهای ورود به مطالعه تعداد ۴۴ آزمودنی انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. در یک جلسه جداگانه بعد از انجام معاینات پزشکی، هدف از انجام پژوهش و نحوه اجرای آن برای آزمودنی‌ها شرح داده شد. پس از پرکردن پرسشنامه اطلاعات فردی و امضاء رضایت نامه، هر یک از آزمودنی‌ها روز بعد برای اجرای آزمون‌ها در محل برگزاری آزمون حاضر شدند. در ابتدای جلسه ویژگی‌های آنتروپومتری شامل قد، وزن و نمایه توده بدن اندازه‌گیری شد. سپس آزمودنی‌ها به آزمایشگاه مراجعه کرده و برای ارزیابی مقادیر عوامل توسعه مقاومت به انسولین (لپتین، IL-6 و TNF-α) از آنها به مقدار پنج سی سی و از ورید بازویی دست چپ خون‌گیری شد. سپس گروه‌های تجربی ۱۲ هفته برنامه تمرین ترکیبی و مداخله مصرف دارو را انجام دادند. در پایان مجدداً ویژگی های آنتروپومتری و خون‌گیری اخذ شد. لازم به ذکر است، تمامی مراحل اجرای آزمون در شرایط یکسان و استاندارد در ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام گرفت. داروی کاناگلیفلوزین (TA-7284 and JNJ-28431754; Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation/Janssen Research & Development, LLC) با دوز ۲۰۰ میلی گرم در روز به آزمودنی‌ها داده شد (۱۶).

حجم و شدت برنامه تمرینی مطالعه حاضر بر اساس دستورالعمل های موجود تجویز شده برای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو طراحی گردید. هر جلسه تمرینی به ترتیب شامل ۵–۱۰ دقیقه گرم‌کردن، ۴۵ دقیقه تمرین مقاومتی با شدت ۷۰–۶۰ درصد یک تکرار بیشینه، ۴۵ دقیقه تمرینات هوازی (دویدن) با شدت۷۰–۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود که مدت تمرینات هوازی در شروع تحقیق ۱۵ دقیقه بود و این مدت به تدریج در هفته هشتم به ۴۵ دقیقه افزایش یافت و تا پایان مطالعه ثابت باقی‌ماند (۱۷). برنامه تمرینی در نهایت با سرد کردن بدن خاتمه یافت. برنامه تمرینی در سالن سرپوشیده در ساعت ۱۶ انجام شد. گروه‌های کنترل و دارو در مدت ۱۲ هفته برنامه پژوهش به فعالیتهای عادی روزانه خود می پرداختند.

برای ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی عمل خون‌گیری پس از ۱۲ ساعت ناشتا در مرحله پیش‌آزمون و ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه دوره تمرینی دوازده هفته‌ای، در شرایط آزمایشگاهی، به مقدار پنج سی سی و از ورید بازویی دست چپ آزمودنی‌ها گرفته شد. تمامی مراحل اجرای آزمون در شرایط یکسان و استاندارد در ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام گرفت. TNF-α پلاسما با روش ساندویچ با استفاده از کیت الایزا تشخیص کمی شرکت abcam (آمریکا) و شماره کیت ab46087 با حساسیت روش اندازه‌گیری 10 pg/ml اندازه‌گیری شد (مقادیراستاندارد: 25 pg/ml-800 pg/ml). سطوح اینترلوکین ۶ با استفاده از کیت الایزای شرکت (R&D systems, Minneapolis, MN) اندازه‌گیری شد. غلظت پلاسمایی لپتین به روش الایزا و با استفاده از کیت مخصوص (Cat. No. RD191001100,

sandwich ELISA kit, Bio vendor, Heidelberg, Germany) اندازه‌گیری شد.

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. بعد از اینکه طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، برای سنجش مقایسه میزان تغییرات در پیش آزمون تا پس آزمون در هر گروه آزمون t زوجی به کار برده‌شد. جهت مقایسه بین گروه‌ها آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمونها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در جدول ۱، میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های آنتروپومتری آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد شاخص‌های آنتروپومتریک آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف تفاوت معناداری نداشت. در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف نشان داده شده‌است.

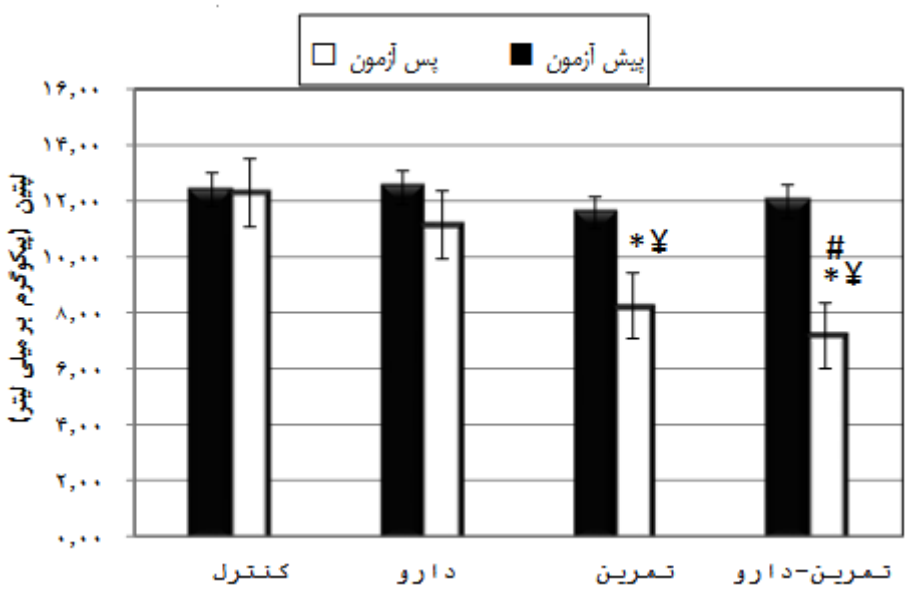
جدول ۱. میانگین و انحراف معیار ویژگیهای آنتروپومتری مردان دیابتی نوع ۲ برحسب گروههای مورد بررسی

متغیر	کنترل (n = ۱۱)	دارو (n = ۱۱)	تمرین (n = ۱۱)	تمرین-دارو (n = ۱۱)	سطح معناداری
سن (سال)	۳۳±۴	۳۴±۵	۳۵±۳	۳۱±۶	P=۰/۱۹۲
قد (سانتی‌متر)	۱۷۵/۱۸±۴/۷۵	۱۷۱/۱۰±۶/۰۸	۱۶۹/۳۶±۴/۶۰	۱۷۷/۹۲±۵/۳۱	P=۰/۱۱۷
وزن (کیلوگرم)	۸۰/۹۱±۹/۴۰	۸۲/۱۰±۱۰/۵۱	۸۱/۳۶±۸/۲۱	۸۳/۴۲±۸/۴۶	P=۰/۵۰۶
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۴۴±۲/۹۶	۲۸/۰۸±۳/۷۲	۲۸/۴۲±۲/۶۰	۲۶/۵۸±۲/۹۶	P=۰/۵۵۴

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در مردان دیابتی نوع ۲ برحسب گروه های مورد بررسی

متغیر		کنترل (n = ۱۱)	دارو (n = ۱۱)	تمرین (n = ۱۱)	تمرین-دارو (n = ۱۱)	سطح معناداری
لپتین (پیکوگرم بر میلی لیتر)	قبل از مداخله	۱۲/۴±۱/۸۱	۱۲/۵۴±۴/۵	۱۱/۶۳±۲/۳۲	۱۲/۰۸±۲/۸۳	P=۰/۱۵۸ F=۲/۱۴۸
	بعد از مداخله	۱۲/۳۸±۲/۷۱	۱۱/۱۵±۱/۷۷	۸/۲۶±۳/۲۸	۷/۲±۱/۹۱	P=۰/۲۸۵ F=۱/۲۰۷
	درصد تغییرات	۲/۳۹	-۸/۵۰	-۲۷/۴۲	-۳۴/۰۸	
فاکتور نکروز تومور آلفا (پیکوگرم بر میلی لیتر)	قبل از مداخله	۳/۳۳±۰/۹۱	۳/۷۶±۰/۹۴	۳/۴۵±۰/۹۲	۳/۸۴±۰/۸۳	P=۰/۷۸۵ F=۰/۰۷۶
	بعد از مداخله	۳/۷±۱/۴۹	۳/۵۴±۰/۸۹	۲/۹۴±۱/۲۳	۲/۵۴±۰/۷۲	P=۰/۱۵۱ F=۲/۲۳۰
	درصد تغییرات	۲۴/۲۵	۰/۷۶	-۸/۰۱	-۳۰/۲۷	
اینترلوکین-۶ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	قبل از مداخله	۲/۱۴±۰/۸۹	۲/۰۲±۰/۵۱	۲/۱۲±۰/۴۸	۲/۰۲±۰/۴۲	P=۰/۱۹۰ F=۶/۵۳۹
	بعد از مداخله	۲/۳۲±۰/۶۷	۲/۲۲±۰/۴۳	۱/۵۵±۰/۵۳	۱/۲۴±۰/۳۷	P=۰/۱۸۲ F=۱/۹۱۵
	درصد تغییرات	۳۰/۲۷	۱۳/۷۸	-۱۹/۰۲	-۳۵/۶۳	

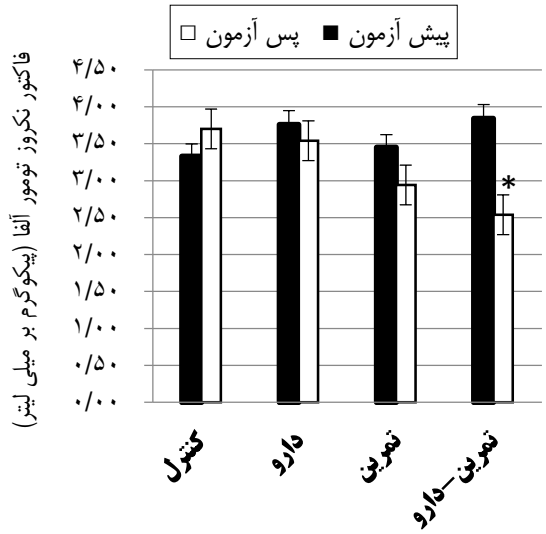
تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که صرف نظر از نوع گروه مورد بررسی، بین زمان‌های قبل و بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق در سطوح لپتین تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P<۰/۰۰۱، F=۲۱/۳۸۰). همچنین بررسی تعامل بین گروه‌های مورد بررسی و زمان تحقیق، تفاوت معنی‌داری در سطوح لپتین نشان داد (P =۰/۰۱۱ ، F =۴/۲۰). بیشترین تغییر سطوح لپتین در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه تمرین–دارو مشاهده شد. بر اساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، سطوح لپتین کاهش معنی‌داری در گروه‌های دارو–تمرین (P=۰/۰۰۳) و تمرین (P=۰/۰۱۱) در مقایسه با گروه کنترل داشت. همچنین گروه دارو–تمرین نسبت به گروه دارو نیز کاهش معناداری داشت (P=۰/۰۲۸). نتایج آزمون t زوجی جهت بررسی تغییرات درون گروهی سطوح لپتین نشان داد که تفاوت بین قبل و بعد در گروه‌های تمرین (P=۰/۰۱۲) و تمرین–دارو (P=۰/۰۰۲) معنی‌دار و در گروه‌های دارو (P=۰/۱۰۶) و گروه کنترل (P=۰/۹۸) غیرمعنی‌دار می باشد (نمودار ۱).



* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه پیش آزمون؛ ¥ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ # تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دارو (p< ۰/۰۵).

نمودار ۱. تغییرات سطح لپتین در مردان دیابتی نوع ۲ برحسب گروه های مختلف

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که صرف‌نظر از نوع گروه مورد بررسی، بین زمان‌های قبل و بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق در سطوح TNF-α تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۰۸ ، F=۳/۲۳). همچنین بررسی تعامل بین گروه‌های مورد بررسی و زمان تحقیق، تفاوت معنی‌داری در سطوح TNF- α نشان نداد (P =۰/۰۹ ، F=۲/۲۶). بیشترین تغییر سطوح TNF-α در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه تمرین–دارو مشاهده شد. نتایج آزمون t زوجی جهت بررسی تغییرات درون گروهی سطوح TNF-α نشان داد تفاوت بین قبل و بعد در گروه تمرین–دارو (P=۰/۰۰۴) معنی‌دار و در گروه‌های دارو (P=۰/۶۰۱) و گروه تمرین (P=۰/۳۲۲) و در گروه کنترل (P=۰/۵۳۲) غیرمعنی دار می باشد (نمودار ۲).



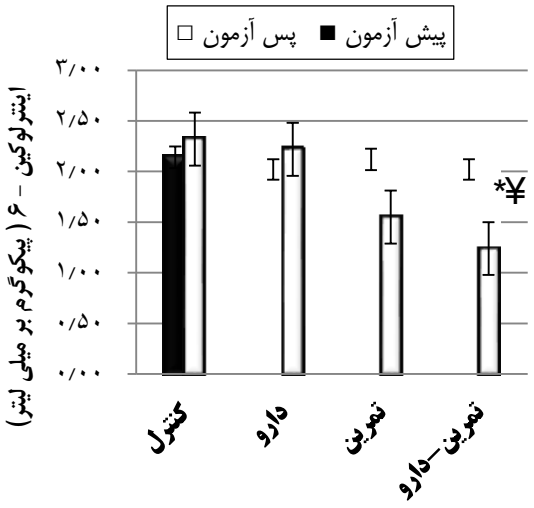
* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه پیش آزمون

نمودار ۲. تغییرات سطوح TNF-α در مردان دیابتی نوع ۲ برحسب گروه های مختلف

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که صرف‌نظر از نوع گروه، بین زمان‌های قبل و بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق در سطوح IL-6 تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (F=۳/۷۷،P=۰/۰۵۹). اگرچه تعامل بین گروه‌های مورد بررسی و زمان تحقیق تفاوت معنی‌داری در سطوح IL-6 نشان داد (F=۴/۰۹،P=۰/۰۱۳)، بیشترین تغییر سطوح IL-6 در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه تمرین–دارو مشاهده شد. بر اساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، میانگین سطوح IL-6 کاهش معنی‌داری در گروه دارو–تمرین در مقایسه با گروه کنترل (P=۰/۰۰۳) و گروه دارو داشت (P=۰/۰۲۳). نتایج آزمون t زوجی جهت بررسی تغییرات درون گروهی سطوح IL-6 نشان داد که تفاوت بین قبل و بعد در گروه تمرین–دارو (P <۰/۰۰۱) معنی‌دار و در گروه‌های دارو (P=۰/۱۸۲)، گروه کنترل (P=۰/۶۲۳) و گروه تمرین (P=۰/۰۷۱) غیرمعنی دار می باشد (نمودار ۳).

بحث

هدف از پژوهش حاضر تعیین تأثیر دوازده هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف کاناگلیفلوزین بر عوامل توسعه مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع ۲ بود. نتایج نشان داد سطح سرمی لپتین در گروه‌های دارو، تمرین و دارو–تمرین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود.



* تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش آزمون؛ ¥ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و دارو (p< ۰/۰۵).

نمودار ۳. تغییرات سطوح IL-6 در مردان دیابتی نوع ۲ برحسب گروه های مختلف

همسو با نتایج تحقیق حاضر، گزارش شده است که تمرین مقاومتی و هوازی باعث کاهش لپتین استراحتی به میزان ۳۰٪ در بیماران دیابتی و ۷٪ در افراد عادی می شود (۱۸). ترشح لپتین توسط بسیاری از مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مانند ناشتایی، گلوکوکورتیکوئیدها، فعالیت سمپاتیک، فعالیت ورزشی، تغییرات وزن بدن و تعادل انرژی تحت تأثیر قرار می گیرد. همچنین میزان هورمون لپتین می‌تواند متأثر از وضعیت تغذیه-ای، اندوکراین و عملکرد ایمنی بدن باشد. هورمون‌هایی مانند هورمون‌های جنسی، کاتوکولامین‌ها و هورمون‌های تیروئیدی در تنظیم ژن مسئول چاقی بر تولید لپتین مؤثر هستند. به علاوه، هورمون‌های کورتیزول و رشد، مهم‌ترین هورمون‌هایی هستند که به افزایش میزان ترشح لپتین کمک می‌کنند (۱۹).

ورود وابسته به انسولین گلوکز به داخل سلول‌های چربی می‌تواند ساختار احتمالی چگونگی تحریک ترشح لپتین توسط انسولین باشد. همچنین انسولین موجب انتقال گلوکز به داخل سلول‌های چربی از طریق پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز به نام GLUT4 می‌شود؛ سپس گلوکز به عنوان سیگنال داخل سلولی عمل کرده، تحریک ترشح لپتین از سلول‌های چربی را سبب می‌شود (۲۰).

کاهش ناشی از فعالیت ورزشی در سطح لپتین به تغییرات در تعادل انرژی، میزان انسولین خون، بهبود حساسیت انسولینی،

تغییرات در متابولیسم چربی نسبت داده شده‌است (۲۱). بنابراین می‌توان گفت تمرینات ورزشی همراه با مصرف قرص کاناگلیفلوزین باعث افزایش پروتئین‌های ناقل (GIUT4) و افزایش حساسیت انسولینی در نتیجه کاهش سطوح سرمی لپتین شده و در نهایت به مصرف بیشتر قند خون و کاهش آن منجر گردیده‌است. با این حال، این نتیجه با یافته‌های رحمانی و همکاران و کیشالی و همکاران هم‌خوانی نداشت (۲۲، ۲۳). کیشالی و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین دویدن با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب تغییر معناداری در لپتین سرمی مردان جوان غیرفعال ایجاد نمی‌کند. آنها علاوه بر کافی نبودن شدت و مدت تمرین برای اثرگذاری بر میزان لپتین، وجود عوامل مؤثر دیگری مانند تغییر در تولید یا پاک شدن لپتین، نسبت لپتین آزاد و لپتین متصل به پروتئین‌های پلاسما و تفاوتهای فردی را مؤثر بر تنظیم لپتین سرمی بیان کردند. نتایج ضد و نقیض در رابطه با لپتین و فعالیت بدنی را می توان تا حدودی به تفاوت در جمعیت مورد مطالعه (مرد، زن، تمرین‌کرده و تمرین‌نکرده)، برنامه‌های تمرینی استفاده‌شده (نوع، شدت، مدت و حجم) و حالت تعادل انرژی شرکت‌کنندگان نسبت داد.

از یافته‌های دیگر این پژوهش کاهش معنی‌دار سطوح TNF-α در گروه تمرین همراه با مصرف کاناگلیفلوزین در مقایسه با پیش آزمون بود. در بیماران دیابتی بیان ژن TNF-α و مقدار پروتئین آن در عضله اسکلتی و نیز غلظت سرمی آن افزایش پیدا می‌کند که به نظر می‌رسد منشأ اصلی افزایش سطح سرمی این سایتوکین بافت چربی باشد (۱۵). همچنین تمرینات ورزشی موجب کاهش سطوح در گردش این سایتوکینها در بیماران دیابتی و افراد سالم و بیماران قلبی عروقی می‌شود (۱۳). همخوان با نتایج تحقیق حاضر، Conraads و همکاران نشان دادند که چهار ماه تمرین ترکیبی (هوازی-مقاومتی) سطح TNF-α و IL-6 را تغییر می‌دهد (۲۴). TNF-α میزان ذخیره گلوکز تحریک‌شده با انسولین در سلول‌های عضلانی کشت داده‌شده را بر هم زده و در روند جذب گلوکز در موش‌ها اختلالات ایجاد می‌کند. TNF-α مستقیماً جذب و متابولیسم گلوکز را با تغییر انتقال سیگنالینگ انسولین مختل می کند. همچنین، فرض شده که TNF-αبه طور غیر مستقیم موجب بروز مقاومت انسولینی در درون بدن از طریق افزایش رهایی اسید چرب غیر استریفه از بافت چربی می‌شود (۲۵). به نظر می‌رسد مصرف قرص کاناگلیفلوزین همراه با تمرینات ورزشی موجب تحمل گلوکز و افزایش حساسیت انسولینی گردیده و با کاهش میزان TNF-α مقاومت به انسولین و قند خون را کاهش داده‌است. از طرفی، در برخی از مطالعات انجام شده در این زمینه، تمرین با عدم تغییر یا افزایش سطوح TNF-α همراه بوده است(۲۶). تناقض موجود در تحقیقات را می‌توان به نوع تمرین، شدت، مدت و طول دوره تمرین نسبت داد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی-هوازی) همراه با داروی کاناگلیفلوزین منجر به کاهش سطوح IL-6 در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ شد. مشابه با این یافته، گزارش شده که مداخلات ورزشی هوازی-مقاومتی، سطوح سایتوکین‌های التهابی از جمله IL-6 را در افراد دیابتی کاهش می‌دهد. همچنین آثار مفید ورزش باعث کاهش سطوح خونی IL-6 می شود که در نهایت باعث بهبود حساسیت به انسولین و بهبود عدم کارایی سلول‌های اندوتلیال می شود (۲۷). همچنین ورزش هوازی طولانی مدت در ترکیب با تمرینات مقاومتی بیشتر از انجام تمرینات هوازی یا مقاومتی جداگانه در کاهش نشانگرهای التهابی مفید هستند (۲۸). سطوح بالای IL-6با اختلال در کنترل گلیسمیک، افزایش مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و عدم کارایی وضعیت متابولیسم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاقی همراه است (۲۹).

سطوح بالای IL-6 ترشحی از بافت چربی را به عنوان نشانگر پیش مرضی بیماری قلبی-عروقی شناخته شده‌است (۲۷).غلظت IL-6 در افراد چاق و بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش می یابد که اثر منفی بر متابولیسم دارد (۲۹). به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی هوازی-مقاومتی همراه با قرص کاناگلیفلوزین در تحقیق حاضر می‌تواند با کاهش IL-6 به بهبود مقاومت به انسولین آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ کمک کند. تمرین ترکیبی از نقاط قوت تحقیق حاضر بود؛ زیرا این نوع تمرین با وجود محدودیت‌های اجرایی، می‌تواند پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوتی نسبت به برنامه‌های تمرینی دیگر به همراه داشته باشد.

از جمله محدودیت‌های تحقیق می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر شاخص‌های عوامل توسعه مقاومت به انسولین (همچون GIUT4، حساسیت انسولین و غیره) اشاره‌کرد. اندازه‌گیری فاکتورهای کبدی اثرگذار بر مقاومت به انسولین نیز می‌تواند در

تبیین و تفسیر بهتر نتایج به ویژه در آزمودنی‌های دیابتی کمک نماید. این نقطه ضعف پژوهشی پیشنهادی به مطالعات آینده به منظور اندازه‌گیری این عوامل در آزمودنی‌های دیابتی است و تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دوازده هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف کاناگلیفلوزین سبب کاهش معنی‌دار عوامل توسعه مقاومت به انسولین (لپتین، IL-6 و TNF-α) در مردان دیابتی نوع ۲ شد. با توجه به آثار مثبت کاناگلیفلوزین به عنوان مکمل برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در صورت همراهی با تمرینات ورزشی می تواند اثر مثبت بیشتری بر بهبود دیابت و بیماری های مرتبط با آن داشته باشد. بنابراین به نظر می‌رسد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بتوانند از برنامه تمرین ترکیبی به همراه مصرف کاناگلیفلوزین بهره مند شوند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با تأیید کمیته اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با شماره IR.IAU.M.R.EC1398.020 انجام شد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند به ویژه آزمودنی‌های تحقیق، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تعارض منافعی نداشتند.

References

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care. 2016;39(1):13-22.

2. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1:1501-9.

3. Rao M, Gao C, Xu L, Jiang L, Zhu J, Chen G, et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Diabetes Research. 2019;5101423.

4. Morino K, Petersen KF, Sono S. Regulation of mitochondrial biogenesis by lipoprotein lipase in muscle of insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. Diabetes. 2012;61:877–87

5. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. Cardiovascular Diabetology. 2018;17(1):122.

6. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;84: 670-6.

7. Fruhbeck G, Gomwz-Ambrosi Y, Muruzabal Fj, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism 2011;280:827-47.

8 Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? Journal of physiology and pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society. 2006;57:505-28

9. Neustadt J, Pieczenik SR. Medicationinduced mitochondrial damage and disease. Molecular Nutrition & Food Research. 2008;52:780-8

10. Bugianesi SM, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Current Pharmaceutical Design. 2010;16(17):1941–51.

11. Lim S, Choi SH, Jeong IK, Kim JH, Moon MK, et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(6):2263-68.

12. Oliveira C, Simões M, Carvalho J, Ribeiro J. Combined exercise for people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012;98(2):187-98.

13. Schroeder EC, Franke WD, Sharp RL, Lee DC. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease

risk factors: A randomized controlled trial. PLoS One. 2019;14(1):e0210292.
14. Tadibi V, Behpour N, Rahimi MA, Rashidi S, Delbari ME, Usefipour P et al. Comparison of the effect of 8 weeks of aerobic and combined training on serum levels of leptin and glucose in type 2 diabetic men. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2015;17(1):6-13. (in Persian)
15. Rezaei nasab H, Ranjbar R, Habibi A, Afshoon pour MT. the effect of eight weeks of combined training (resistance circular - aerobic) visfatin concentration, IL-6 and TNF-α in obese men with type II diabetes. Journal of Diabetes and Metabolism. 2018;17(1):39-48. (in Persian)
16. Ogawa YKH, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Goetz R, Eliseenkova AV, et al. bKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104:7432–7
17. Glaister M, Hauck H, Abraham CS, Merry KL, Beaver D, Woods B, et al. Familiarization, reliability, and comparability of a 40-m maximal shuttle run test. Journal of Sports Science & Medicine. 2009;8(1):77-82.
18. Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Synder LL, Weinstock RS, Carhart R, et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. International Journal of Obesity. 2001;25(10):1474-80
19. Shahidi F, Pirhadi S. The effect of physical exercise and training on serum leptin levels. Razi Journal of Medical Sciences. 2014; 21(1246):1-14. (in Persian)
20. Jurimae J, Jurimae T. Plasma leptin in female rowers: relationship with body composition and performance parameters. Medicina dello sport; rivista di fisiopatologia dello sport 2003;56:293-9.
21. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL, Williams TD, Dobbs WC. The Effect of Chronic Exercise Training on Leptin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Sports Medicine. 2018;48(6):1437-50.
22. Rahmani ghobadi M, Rahmaninia F, Mirzaei B, Hedayati M. Effects of 8 weeks of aerobic training on Agouti-related peptide, appetite hormones and insulin resistance in overweight sedentary women. Pars Journal of Medical Sciences. 2016;14 (2):1-8 (in Persian)
23. Kishali NF. Serum leptin level in healthy sedentary young men after a short-term exercise. African Journal of Pharmacy and Pharmacology.2011;5(4):522-6.
24. Conraads V, Beckers P, Bosmans J, DeClerck L, Stevens W, Vrints C, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. European Heart Journal. 2012;23(23):1854-60.
25. Moller DE. Potential role of TNF-α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2016;11:212-7.
26. Silva CMS, Vieira-Junior RC, Trombeta JCR, Lima TR, Fraga GA, Sena MS, et al. Effects of aerobic and resistance training of long duration on pro- and anti-inflammatory cytokines in rats. Revista Andaluza de Medicina del Deporte 2017;10(4):23-36.
27. Shehab M, El-Kader A. Aerobic versus resistance exercise training in modulation of insulin resistance, adipocytokines and inflammatory cytokine levels in obese type 2 diabetic patients. Journal of Advanced Research. 2011;2(2):179-83.
28. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. Acta Diabetologica. 2011;48(3):183-9.
29. Pradhan A, Ridker P. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? European Society of Cardiology. 2012;55:831-4.

Examining the effect of twelve weeks of combined exercise with Canagliflozin on the development of insulin resistance factors in type 2 diabetic men

Received: 30 Dec 2019 Accepted: 17 Feb 2020

Mohamadpur N[1], Etemad Z[2]*, Mohamadzadeh Salamat KH[2], Abbassi Daloii A[3]

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran 2. Department of Physical Education and Sport Sciences, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran 3. Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Abstract

Introduction: The balance between physical activity, medication, and daily food intake helps to regulate blood sugar in people with type 2 diabetes. The aim of this study was to investigate the effect of twelve weeks of combined exercise with Canagliflozin on the development of insulin resistance factors in type 2 diabetic men.

Materials and Methods: In this quasi-experimental study, 44 men with type 2 diabetes (mean age 25-40 years) from Tehran city in 2019 were randomly divided into four groups (n=11) of control, drug, exercise and exercise-drug groups. Combined exercises were performed 3 sessions per week, 45 minutes for 12 weeks. Subjects were given 200 mg of canagliflozin for 12 weeks. Blood samples and anthropometric characteristics were obtained before and 24 hours after the intervention at 12-hour fasting. Data were analyzed using two-way ANOVA with repeated measures, t-test and Bonferroni post hoc test at $P<0.05$.

Results: Results showed that 12-week training-canagliflozin administration significantly decreased leptin and IL-6 levels in type 2 diabetic men ($p=0.001$). Also, the levels of leptin ($P=0.002$), TNF- α ($P=0.004$) and IL-6 ($P<0.001$) were significantly lower than the pre-test.

Conclusion: Regarding the benefits of canagliflozin as a supplement for diabetic patients, it can have a more effect on the improvement of diabetes and related diseases.

Keywords: Exercise, Canaglifosin, Insulin resistance, Type II diabetes

***Corresponding Author:** Department of Physical Education and Sport Sciences, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

Email: zetemad2002@yahoo.com **Tel:** +989181741523 **Fax:** +988733886661