

## اثر تعاملی تمرین هوازی و مصرف قرص گلی بن کلامید بر غلظت پپتید C، انسولین و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲

محمد علی سردار<sup>۱\*</sup>، سید علی اکبر شمسیان<sup>۱</sup>، سید مرتضی تقوی<sup>۱</sup>

### چکیده

مقدمه: افزودن فعالیت جسمانی به دارو درمانی در بیماران دیابتی ممکن است تاثیر دارو را افزایش دهد و استفاده از دوز کمتر دارو را ممکن سازد. هدف کلی از این مطالعه اینست که آیا مصرف قرص گلی بن کلامید به همراه تمرین هوازی می تواند به طور مؤثرتری تنظیم قند خون بیماران دیابتی نوع ۲ را بهبود بخشد؟

روش ها: در این مطالعه ۲۸ بیمار دیابتی مرد (۶۰-۴۰ سال) به طور داوطلبانه در تحقیق شرکت کردند و در سه گروه تجربی: دارو درمانی به تنهایی (مصرف روزانه ۵ میلی گرم گلی بن کلامید)، تعامل تمرین هوازی با مصرف روزانه ۵ میلی گرم گلی بن کلامید و تعامل تمرین هوازی با مصرف روزانه ۲/۵ میلی گرم گلی بن کلامید تقسیم شدند. برنامه تمرین هوازی سه جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۴۵ دقیقه رکاب زدن روی چرخ کار سنج با شدت ۷۰-۶۰ درصد (Heart Rate HRRmax Reserve) بود. غلظت ناشتایی هموگلوبین گلیکوزیله (HbA<sub>1c</sub>)، انسولین، پپتید C و مقاومت به انسولین به عنوان متغیرهای وابسته در سه مرحله پیش، میان و پس از آزمون اندازه گیری شدند. جهت تجزیه و تحلیل یافته های تحقیق از روش آماری آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده گردید.

یافته ها: پس از ۱۲ هفته، غلظت HbA<sub>1c</sub> بیماران شرکت کننده در هر سه گروه به طور معنی داری کاهش و غلظت پپتید C پلاسما افزایش یافت (P<۰/۰۵). مقاومت به انسولین در هر سه گروه کاهش، ولی غلظت ناشتایی انسولین بدون تغییر باقی ماند. در بین گروه ها از نظر تغییرات ایجاد شده در متغیرهای تحقیق تفاوت معنی داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

نتیجه گیری: در بیماران دیابتی نوع ۲، مصرف گلی بن کلامید به تنهایی و به صورت تعاملی با تمرین هوازی سبب بهبود کنترل گلوکز خون و مقاومت به انسولین می شود و بیماران دیابتی نوع ۲ که از قرص گلی بن کلامید جهت درمان استفاده می کنند، ممکن است با انجام تمرین هوازی بتوانند میزان مصرف گلی بن کلامید را کاهش دهند بدون آن که در روند بهبود متابولیسمی ایجاد شده اختلالی بوجود آید.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، دیابت نوع ۲، گلی بن کلامید، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA<sub>1c</sub>)، پپتید C، مقاومت به انسولین

۱- بخش غدد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

\*نشانی: مشهد، بلوار وکیل آباد، انتهای بلوار باهنر، پردیس دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تلفن: ۸۸۲۰۰۵۴؛ نمابر: ۸۸۳۰۲۰۷؛ پست الکترونیک: ma-sardar@mail.mums.ac.ir

## مقدمه

دیابت ملیتوس (DM)، مهم‌ترین بیماری متابولیک انسان و در برخی از کشورها از جمله ایالات متحده سومین علت مرگ است [۱]. از پیش‌زمینه‌های ایجاد دیابت نوع ۲ چاقی و عدم فعالیت حرکتی و ورزشی است [۲]. ۸۰ درصد بیماران دیابت نوع ۲ چاق هستند و چاقی نیز با افزایش مقاومت به انسولین، هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی و هیپرانسولینمی همراه است [۳]. مقاومت به انسولین و همچنین ترشح ناکافی انسولین در پیدایش دیابت نوع ۲ دخالت دارند [۴-۷] که هر دوی آنها از طریق رژیم غذایی و مداخله در شیوه زندگی و یا درمان دارویی قابل تعدیل می‌باشند [۸]. گلی‌بن‌کلامید (گلیبورید)، بیشترین دارویی است که جهت درمان بیماران دیابتی نوع ۲ به کار می‌رود [۹]. مصرف گلی‌بن‌کلامید سبب افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس و یا افزایش پاسخ بدن به انسولین می‌شود [۱۰]. فعالیت‌های حرکتی و ورزشی نیز باعث افزایش مصرف قند کلی بدن توسط سلول‌های عضلانی شده و از این طریق غلظت گلوکز خون را کاهش می‌دهند [۱۱، ۹]. برخی از تحقیقات انجام شده بر روی نمونه‌های انسانی و حیوانی نشان داده‌اند هر کدام از روش‌های درمان دارویی و یا غیر دارویی (مثل فعالیت‌های ورزشی و حرکتی) به تنهایی نمی‌توانند قندخون را در دراز مدت کنترل کنند [۱۲]، ولی تلفیقی از تمرینات حرکتی و ورزشی و درمان دارویی سبب بهبود کنترل قند خون و مقاومت انسولینی می‌شوند [۱۲، ۱۳]. به عنوان مثال Shahla Khan & Jeffrey Rupp در سال ۱۹۹۵ اثرات تعاملی ۱۵ هفته برنامه تمرین ورزشی، رژیم غذایی و دارو درمانی را بر سطح HbA<sub>1c</sub> بیماران دیابتی نوع ۲ مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیق نشان داد که تمرین ورزشی توصیه شده سبب افزایش ۱۰ درصدی در Vo<sub>2</sub>peak و کاهش ۰/۳ درصدی HbA<sub>1c</sub> گروه ورزش شده ولی این تغییرات در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود. محققین نتیجه‌گیری کردند که ورزش به همراه دارو درمانی توصیه شده به طور مستقیم سطح HbA<sub>1c</sub> را تغییر نمی‌دهد اما اثرات مطلوبی بر مقادیر لیپید خون، سطح آمادگی جسمانی و ترکیب بدنی بیماران دیابتی نوع ۲ می‌گذارد [۱۴]. در

سال ۱۹۹۶ Massi - Benedetti و همکارانش اثر ورزش بر کنترل متابولیسی بیماران دیابتی نوع ۲ را که تحت درمان دارویی گلی‌مپرید یا گلی‌بن‌کلامید بودند مورد مطالعه قرار دادند. بررسی میزان تغییرات گلوکز خون، انسولین و پپتید C پلازما در گروه‌های چهارگانه تحقیق نشان داد که در گروه‌های تعاملی ورزش و دارو، میزان گلوکز خون نسبت به گروه‌های دارویی کاهش معنی‌دار داشته است [۱۵]. همچنین در سال ۱۹۹۸ Gudat و همکارانش با انجام تحقیقی در مورد اثر ورزش و گلی‌بن‌کلامید در پایین آوردن قند خون و مقاومت به انسولین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ عنوان کردند که مصرف گلی‌بن‌کلامید همراه با ورزش سبب کاهش بارز در غلظت گلوکز می‌شود اما هر کدام به تنهایی کاهش اندکی در گلوکز خون و مقاومت به انسولین ایجاد می‌کنند [۱۶]. اما در برخی تحقیقات دیگر، تأثیر ترکیبی دارو و ورزش در کنترل قندخون گزارش نشده است. در سال ۲۰۰۲ Poierer و همکارانش اثر تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط بر حساسیت به انسولین در بیماران مرد دیابتی که تحت درمان داروهای خوراکی کاهنده قندخون بودند را مورد بررسی قرار دادند. ۱۳ بیمار دیابتی نوع ۲ (۶ نفر غیر چاق و ۷ نفر چاق) که از داروهای گلی‌بن‌کلامید و متفورمین برای کنترل گلیسمیک خود استفاده می‌کردند در یک برنامه ورزشی ۱۲ هفته‌ای شرکت کردند. سطح گلوکز پلازما ناشتا، انسولین و HbA<sub>1c</sub> ناشتا و همچنین حساسیت انسولین تغییر معنی‌داری نشان ندادند. یافته‌های این تحقیق پیشنهاد کردند که تمرین ورزشی هوازی متوسط به مدت سه ماه حساسیت انسولین را صرفاً در مردان دیابتی نوع ۲ غیر چاق بهبود می‌بخشد و این نوع تمرین برای افراد دیابتی نوع ۲ چاق تأثیری ندارد و میزان چربی یک عامل تعیین‌کننده بر فواید متابولیسی حاصله از تمرین ورزشی در بیماران دیابتی نوع ۲ است [۱۷].

در سال ۲۰۰۴ Bruce و همکارانش در مطالعه‌ای به بررسی حساسیت به انسولین بعد از تمرین ورزشی در بیماران دیابتی نوع ۲ پرداختند. نتایج تحقیق نشان داد که میزان گلوکز خون ناشتا (از ۸/۳ به ۷/۹ میلی‌مول در لیتر) و HbA<sub>1c</sub> (از ۷/۹ به ۷ درصد) در گروه بیماران دیابتی نوع

داوطلبانه در گروه‌های سه‌گانه تحقیق به ترتیب زیر شرکت کردند:

گروه A ( $n=8$ ) و میانگین سنی  $51/75 \pm 7/8$  (سال): مصرف روزانه ۵ میلی‌گرم قرص گلی‌بن‌کلامید به مدت ۱۲ هفته.

گروه B ( $n=10$ ) و میانگین سنی  $46 \pm 7/6$  (سال): مصرف روزانه ۵ میلی‌گرم قرص گلی‌بن‌کلامید به علاوه شرکت در تمرینات هوازی به مدت ۱۲ هفته با تواتر سه‌بار در هفته.

گروه C ( $n=10$ ) و میانگین سنی  $48 \pm 7$  (سال): مصرف روزانه ۲/۵ میلی‌گرم قرص گلی‌بن‌کلامید به علاوه شرکت در تمرینات هوازی به مدت ۱۲ هفته با تواتر سه‌بار در هفته.

در سه گروه تجربی یک، تجربی دو، تجربی سه، آزمون تحلیل واریانس روی میانگین متغیرهای وابسته در مرحله پیش‌آزمون نشان داد که بین هیچ‌کدام از متغیرها در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد این موضوع بیانگر وجود تجانس بین گروه‌های مورد آزمون بود. در ابتدا و حین اجرای تحقیق، جهت کنترل میزان فعالیت روزانه بیماران شرکت‌کننده در تحقیق، از پرسشنامه ضریب فعالیت و جهت کنترل رژیم غذایی در مرحله‌های متفاوت در طول سه‌ماهه دوره تمرینی از پرسشنامه ۲۴ ساعته یاد آمد رژیم غذایی استفاده گردید. آزمودنی‌ها در طول تحقیق تغییری در درمان دارویی خود ایجاد نکردند. همچنین جهت کنترل میزان قند خون قبل از تمرین و در حین تمرین هوازی از دستگاه گلوکوزسنج دیجیتال گلوکوکارت II استفاده گردید. هموگلوبین گلیکوزیله، انسولین، پپتید C، مقاومت به انسولین و آمادگی قلبی-تنفسی (Vo2max) در سه مرحله شروع تمرین (پیش‌آزمون)، میان‌تمرین (میان‌آزمون) و پایان تمرین (پس‌آزمون) اندازه‌گیری شدند. طول دوره تمرین هوازی و مصرف قرص گلی‌بن‌کلامید ۱۲ هفته بود. گروه‌های تجربی دو و سه به ترتیب علاوه بر مصرف روزانه ۵ و ۲/۵ میلی‌گرم قرص گلی‌بن‌کلامید در یک برنامه تمرین هوازی ۱۲ هفته‌ای، هفته‌ای سه جلسه، هر جلسه به مدت ۴۵ دقیقه (به صورت تناوبی ۵ دقیقه رکاب زدن و ۵ دقیقه استراحت فعال) با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره بیشینه شرکت کردند.

۲ کاهش یافت که البته این میزان کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی میزان انسولین پلاسما به طور معنی‌داری کاهش یافته بود. با انجام تمرین، میزان حساسیت انسولینی افزایش یافته بود (تقریباً ۳۰ درصد،  $P < 0/01$ ). نتایج تحقیق بیانگر این مطلب بود که در بیماران دیابتی نوع ۲ حساسیت به انسولین بعد از تمرین کوتاه مدت بهبود می‌یابد. ولی میزان مقاومت به انسولین به طور کامل در بیماران دیابتی نوع ۲ به حالت اولیه بر نمی‌گردد [۱۸]. از لحاظ کلینیکی، نقش ورزش و فعالیت بدنی در بهبود کنترل متابولیسمی بیماران دیابتی نوع ۲ بعد از شروع استفاده از داروهای خوراکی کاهنده قندخون هنوز ناشناخته است و این پرسش‌ها مطرح هستند که آیا مصرف قرص گلی‌بن‌کلامید به تنهایی و به همراه انجام فعالیت‌های ورزشی سبب بهبود کنترل متابولیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌شود؟ آیا با اجرای فعالیت‌های ورزشی می‌توان دوز مصرف دارو را کاهش داد بدون این‌که اختلالی در بهبود کنترل متابولیسمی ایجاد گردد؟

## روش‌ها

از تعداد ۳۰۰ بیمار دیابتی مرد نوع ۲ که در مدت سه‌ماهه به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد مراجعه و به صورت داوطلبانه آمادگی خود را جهت شرکت در این تحقیق اعلام کردند، پس از انجام مصاحبه حضوری و بررسی سوابق پزشکی و نوع داروهای مصرفی (جدول ۱)، تعداد ۲۸ نفر بیمار دیابتی نوع ۲ با دامنه سنی ۴۰-۶۰ سال که دامنه قند خون سه‌ماهه گذشته آنان بین ۱۵۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود و فاقد سابقه بیماری‌های قلبی عروقی و فعالیت بدنی منظم بودند، انتخاب شدند. قبل از دریافت رضایت‌نامه از آزمودنی‌ها، اطلاعات لازم در خصوص ماهیت، نحوه اجرای تحقیق، خطرات احتمالی و نکاتی که می‌بایست برای شرکت در این تحقیق رعایت کنند به صورت کتبی و شفاهی در اختیار آنان قرار گرفت (این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تأیید شده است). سپس آزمودنی‌ها به‌طور

جدول ۱- سن، وزن و مدت سابقه دیابت در بیماران دیابتی نوع ۲ شرکت کننده در گروه‌های سه‌گانه تحقیق

شاخص‌ها	گروه A (mg گلی بن کلامید)	گروه B (۵ mg گلی بن کلامید+تمرین هوازی)	گروه C (۲/۵mg گلی بن کلامید+تمرین هوازی)
تعداد	۸	۱۰	۱۰
سن (سال)	۵۱/۷۵ ± ۷/۸	۴۶ ± ۷/۶	۴۸ ± ۷
سابقه دیابت (سال)	۵/۳۸ ± ۳/۴	۵/۲ + ۲/۴	۳/۹ ± ۲/۷
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۳۰ ± ۸/۵۴	۸۶/۳۱ ± ۱۴/۹۶	۸۳/۴۸ ± ۱۶/۶۹

بیماران گروه تجربی یک در طول این دوره در هیچ گونه فعالیت بدنی شرکت نداشتند و صرفاً روزانه ۵ میلی گرم قرص گلی بن کلامید مصرف می‌کردند.

جهت انجام خون گیری برای بررسی متغیرهای وابسته تحقیق، تمام بیماران دیابتی نوع ۲ شرکت کننده در سه گروه تحقیق، در آخرین روز هفته (در شروع تحقیق، پایان هفته ششم و پایان هفته دوازدهم) و در زمان مشابهی از روز (۸ صبح) به آزمایشگاه مراجعه کردند و این در حالی بود که بیماران ۱۲ ساعت ناشتا بوده و ۲۴ ساعت قبل از آزمایش فعالیت بدنی شدید نداشتند. در آزمایشگاه از هر بیمار مقدار ۲۰ میلی لیتر خون از ورید آرنج گرفته شد.

اکسیژن مصرفی بیشینه (Vo2max) از طریق اجرای آزمون راه رفتن راکپورت (یک مایل راه رفتن) و با استفاده از ضربان سنج پولار و معادله مربوطه [۱۹، ۲۰] محاسبه گردید (R=۰/۸۸; SE ± ۵ ml/kg/min).

غلظت انسولین و پپتید c پلاسما با روش ایمونورادیومتریک<sup>۱</sup> (IRMA) و با استفاده از کیت IM3210 شرکت ایمونوتک جمهوری چک و HbA<sub>1c</sub> با روش کروماتوگرافی و با استفاده از کیت M11044i-0314 شرکت بیوسیستم بارسلونای اسپانیا اندازه گیری شد. مقاومت به انسولین از روش برآورد هموستازی مقاومت به انسولین<sup>۲</sup> (HOMA-R)، با شاخص مقاومت به انسولین با بکارگیری غلظت گلوکز و انسولین ناشتا برآورد گردید [۲۱].

برای تعیین هر گونه تفاوت معنی دار در شاخص‌های خونی، در بین آزمایش‌ها یا در بین زمان‌های متفاوت اندازه‌گیری، از آزمون آماری آنالیز واریانس درون موردی تک عاملی<sup>۳</sup> استفاده گردید. از آزمون t بن فرونی (α=۰/۰۲) نیز جهت مقایسه‌های دوتایی در مرحله‌های زمانی استفاده شد و در نهایت به منظور بررسی تأثیر تعاملی تمرین هوازی و مصرف قرص گلی بن کلامید بر متغیرهای وابسته و معنی دار بودن اختلاف آن‌ها بین گروه‌های تحقیق از روش آماری تحلیل واریانس عاملی مرکب (ANOVA) استفاده گردید. میزان خطا در همه روش‌های آماری به جز آزمون t بن فرونی، α = ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

نتایج تحلیل واریانس در مورد تأثیر مصرف قرص گلی بن کلامید به تنهایی و به صورت تعاملی با تمرین هوازی بر HbA<sub>1c</sub>، انسولین، پپتید c و مقاومت به انسولین در زمان‌های متفاوت اندازه‌گیری و در بین گروه‌ها در جدول ۲ ارائه شده است. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد، میزان HbA<sub>1c</sub> و پپتید c در زمان‌های متفاوت اندازه‌گیری (پیش، میان و پس آزمون) در هر سه گروه، تفاوت معنی‌داری پیدا کرد، در حالی که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود ندارد. همچنین در جدول ۲ مشاهده می‌شود که غلظت انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین پس از سه ماه مصرف

<sup>1</sup> Immuno Radiometric Assay

<sup>2</sup> Homeostasis Model Assessment insulin Resistance

<sup>3</sup> One- factor experiment with repeated measures

قرص گلی بن کلامید به تنهایی و به صورت تعاملی با تمرین هوازی کاهش یافته که البته این کاهش از نظر آماری معنی دار نیست. جدول ۳ نتایج آزمون تعقیبی t بن فرونی مربوط به مقایسه‌های جفتی بین زمان‌های اندازه‌گیری را در مورد  $HbA_{1C}$  و پپتید C نشان می‌دهد (در این تحقیق، سطح معنی‌داری در آزمون t بن فرونی  $P < 0.02$  می‌باشد). بر اساس اطلاعات مندرج در این جدول، در می‌یابیم

جدول ۲- خلاصه تحلیل واریانس در مورد تأثیر مصرف قرص گلی بن کلامید به تنهایی و به صورت تعاملی با تمرین هوازی بر  $HbA_{1C}$ ، انسولین، پپتید C و مقاومت به انسولین بیماران دیابتی نوع ۲

شاخص	گروه	پیش آزمون	میان آزمون	پس آزمون	F
<b>HbA<sub>1C</sub></b> (درصد)	* A	۷/۶۴ ± ۰/۸۹	۶/۹۵ ± ۰/۶۴	۷/۱۵ ± ۰/۸۴	۶/۸۰۲
	* B	۸/۷۲ ± ۱/۲۴	۷/۵ ± ۰/۸۳	۸/۰۵ ± ۱/۱۸	۱۲/۹۵۳
	* C	۷/۹ ± ۱/۰۲	۷/۱ ± ۰/۷۸	۶/۹۹ ± ۰/۹	۱۱/۵۲۶
مقایسه بین گروه‌ها**			گروه		۲/۸۴۳
انسولین پلاسما ( $\mu\text{u/ml}$ )	** A	۱۲/۳۹ ± ۴/۸۹	۱۲/۰۸ ± ۶/۲۹	۱۱/۵۹ ± ۷/۶۲	۰/۰۷
	** B	۱۴/۰۳ ± ۷/۵۱	۱۵/۶۵ ± ۷/۳۹	۱۴/۱۳ ± ۵/۳۷	۰/۴۰۲
	** C	۱۳/۱۵ ± ۹/۳۶	۱۴/۱۳ ± ۶/۴۳	۱۱/۸۲ ± ۷/۰۱	۰/۵۳
مقایسه بین گروه‌ها**			گروه		۰/۴۴۱
پپتید C پلاسما ( $\text{pmol}$ )	* A	۳۲۸/۵ ± ۱۸۸/۴۸	۴۵۹ ± ۱۸۴/۱۰	۷۴۰ ± ۳۱۱/۸	۲۴/۳۷۶
	* B	۳۱۲ ± ۲۲۱/۱۳	۵۱۷/۲ ± ۲۱۶	± ۲۶۵/۱۸ ۸۹۷/۷	۷۵/۴۸۱
	* C	۳۱۶ ± ۲۸۶/۸۸	۴۴۶/۷ ± ۲۸۰/۷	± ۳۷۶/۷۴ ۷۵۸/۴	۲۵/۷۶۱
مقایسه بین گروه‌ها**			گروه		۰/۲۳۹
مقاومت به انسولین	** A	۴/۵۴ ± ۱/۵۸	۴/۱۶ ± ۱/۶۶	۳/۸۳ ± ۲/۳۲	۰/۵۴۱
	** B	۶/۰۷ ± ۲/۰۴	۶/۰۶ ± ۲/۲۹	۵/۱۳ ± ۱/۷۴	۰/۹۴۶
	** C	۵/۳۸ ± ۸/۳	۵/۱۷ ± ۲/۵۷	۴ ± ۲/۵۱	۰/۹۳۸
مقایسه بین گروه‌ها**			گروه		۱/۷۱۳
حداکثر اکسیژن مصرفی ( $\text{Vo}_{2\text{max}}$ ) $\text{ml/kg/min}$	** A	۴۲/۴۵ ± ۶/۷۷	-	۴۲/۲۶ ± ۶/۷۲	t-test
	* B	۳۹/۵۰ ± ۶/۷۶	-	۴۲ ± ۷/۳۵	t-test
	** C	۴۲/۲۸ ± ۶/۷	-	۴۶/۴۳ ± ۹/۲۴	t-test

† مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند  
\* در مقایسه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ )  
\*\* در مقایسه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P \geq 0.05$ )  
تعداد گروه A = ۸ نفر  
تعداد گروه B = ۱۰ نفر  
تعداد گروه C = ۱۰ نفر

جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبی t بن فرونی مربوط به مقایسه های جفتی بین زمان های متفاوت اندازه گیری در مورد HbA1C و پپتید C خون در گروه های تحقیق

متغیر	گروه ها	مقایسه های جفتی		
		پیش آزمون _ میان آزمون	پیش آزمون _ پس آزمون	میان آزمون _ پس آزمون
		MD	MD	MD†
پپتید C پلازما (Pmol)	A	* -۲۸۱	* -۴۱۱/۵	** -۱۳۰/۵
	B	* -۳۸۰/۵	* -۵۸۵/۷	* -۲۰۵/۲
	C	* -۳۱۱/۷	* -۴۴۲/۱	** -۱۳۰/۴
HbA1C (درصد)	A	** -۰/۲	** ۰/۴۸۷	* ۰/۶۸۸
	B	** -۰/۵۵	** ۰/۶۷	* ۱/۲۲
	C	** ۰/۰۲	* ۰/۹۱	* ۰/۸۹

MD† بیانگر اختلاف میانگین است.

\* در مقایسه از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0/05$ )

\*\* در مقایسه از نظر آماری معنی دار نبود ( $P \geq 0/05$ )

داشته اند نسبت به میزان گلیکوزیلاسیون گلبول های پیرتر کمتر است و شدت واکنش گلوکز با هموگلوبین در ۳۰ روز اول عمر گلبول قرمز بیشتر از ۹۰ روز بعدی است و هر چقدر سطح گلوکز خون بالاتر باشد، میزان گلیکوزیلاسیون گلبول قرمز نیز بیشتر می شود و سطح HbA<sub>1C</sub> نیز بالاتر می رود. یافته های تحقیق نشان داد که میزان کاهش HbA<sub>1C</sub> در ۶ هفته اول مصرف دارو و تعامل تمرین هوازی با مصرف دارو معنی دار بوده است زیرا واکنش گلوکز با هموگلوبین در ۳۰ روز اول عمر گلبول قرمز بیشتر است. در نتیجه سطح HbA<sub>1C</sub> خون بیماران دیابتی هر سه گروه در نیمه اول دوره تحقیق کاهش معنی دار یافته است که البته میزان کاهش HbA<sub>1C</sub> در گروه های تجربی دو و سه (گروه های تعامل تمرین هوازی با گلی بن کلامید) نسبت به گروه تجربی یک (مصرف گلی بن کلامید به تنهایی) بیشتر بوده است، هر چند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست. میزان HbA<sub>1C</sub> در گروه تعامل تمرین هوازی و مصرف دارو با دوز بیشتر از ۱۴ درصد، در گروه تعامل تمرین هوازی با مصرف دارو با دوز کمتر، ۱۱/۲ درصد و در گروه دارویی ۹ درصد کاهش یافت. لذا با توجه به موارد فوق انجام تمرین ورزشی به همراه مصرف دارو سبب کاهش بیشتر در سطح HbA<sub>1C</sub> می شود. از سوی دیگر کاهش میزان

که در هر سه گروه میزان HbA<sub>1C</sub> در ۶ هفته اول تحقیق و میزان پپتید c عمدتاً در ۶ هفته دوم تحقیق تفاوت معنی داری پیدا کرده است

## بحث

تعامل تمرین هوازی با مصرف روزانه ۲/۵ و ۵ میلی گرم قرص گلی بن کلامید به مدت ۱۲ هفته سبب کاهش معنی دار HbA<sub>1C</sub> خون شده است و با مقایسه میزان کاهش HbA<sub>1C</sub> در گروه های سه گانه تحقیق، اختلاف معنی داری در تغییرات ایجاد شده بین گروه ها مشاهده نمی شود. با افزایش میزان گلوکز در خون، گلوکز به آسانی وارد گلبول های قرمز شده و در طی یک واکنش غیر آنزیمی، غیر قابل برگشت و متناسب با غلظت گلوکز سرم در طی ۱۲۰ روز عمر گلبول قرمز به هموگلوبین متصل می شود بنابراین با توجه به نیمه عمر واقعی گلبول های قرمز (۳۵-۳۰ روز) و نیمه عمر تئوریک گلبول های قرمز (۶۰ روز)، سطح HbA<sub>1C</sub> در خون نشانه ای از متوسط قند خون در طی ۱ الی ۲ ماه گذشته (۹-۶ هفته) بوده و میزان آن در افراد دیابتی بسته به مقدار هیپرگلیسمی، ممکن است به ۲ تا ۳ برابر نرمال آن برسد. البته میزان گلیکوزیلاسیون در گلبول های جوان که مدت کمی در جریان خون حضور

گلیکوزیلاسیون گلبول قرمز سبب افزایش اکسیژن رسانی به سلول‌های عضلانی در هنگام تمرین می‌شود و میزان حداکثر اکسیژن مصرفی ( $Vo_{2max}$ ) را در بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش می‌دهد، زیرا گلیکوزیلاسیون هموگلوبین باعث افزایش میل ترکیبی آن به اکسیژن می‌شود، به طوری که میل ترکیبی آن به اکسیژن ۱۰ برابر هموگلوبین طبیعی است. در نتیجه با افزایش  $HbA_{1C}$ ، بیمار دیابتی دچار یک هیپوکسی مزمن شده که در نتیجه منجر به یک پلی‌سیتمی جبرانی در افراد دیابتی می‌شود و در نهایت ممکن است باعث هیپرتانسیون سیستمیک گردد. در تحقیق حاضر میزان  $Vo_{2max}$  در گروه تعاملی تمرین هوازی با مصرف ۵ میلی‌گرم گلی‌بن‌کلامید در حدود ۶/۵ درصد و در گروه تعاملی تمرین هوازی با مصرف ۲/۵ میلی‌گرم گلی‌بن‌کلامید در حدود ۵ درصد افزایش یافت ولی در گروه مصرف گلی‌بن‌کلامید به تنهایی تغییری در میزان  $Vo_{2max}$  مشاهده نشد. نتایج بیانگر این مطلب هستند که صرفاً کاهش  $HbA_{1C}$  سبب افزایش میزان حداکثر اکسیژن مصرفی نمی‌شود بلکه سایر عوامل فیزیولوژیکی نظیر تغییرات ایجاد شده در بافت عضلانی (افزایش دانسیته مویرگی و آنزیم‌های اکسیداتیو و...) در اثر تمرین جهت افزایش  $Vo_{2max}$  ضروری هستند. یافته‌های این تحقیق با نتایج تحقیقات دیگر همخوانی دارد (۲۴، ۲۲-۲۴).

مقایسه تغییرات غلظت انسولین در گروه‌های سه‌گانه تحقیق نشان داد که مصرف قرص گلی‌بن‌کلامید به تنهایی و در تعامل با تمرین هوازی تأثیر معنی‌داری بر میزان غلظت انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ ندارد، در حالی که به‌طور معنی‌داری غلظت پپتید C پلاسمای خون این بیماران افزایش یافت. افزایش در غلظت پپتید C نشان دهنده افزایش میزان ترشح انسولین داخلی توسط سلول‌های بتا است، زیرا در هنگام ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس، پپتید C نیز با غلظت مولار بیشتر از سلول‌های بتا ترشح می‌شود. این یافته‌ها یعنی افزایش غلظت پپتید C پلاسمای و کاهش اندک غلظت انسولین ناشتا پس از ۱۲ هفته مصرف قرص گلی‌بن‌کلامید به تنهایی و به صورت تعاملی با تمرین هوازی بیانگر این مطلب هستند که میزان حساسیت محیطی به انسولین

در این بیماران افزایش یافته است و میزان برداشت انسولین و پاسخ دهی به انسولین توسط سلول‌ها بیشتر شده است، در نتیجه میزان مقاومت به انسولین کاهش یافته، البته این کاهش مقاومت به انسولین از نظر آماری معنی‌دار نبوده است که احتمالاً به‌خاطر دوز پایین گلی‌بن‌کلامید و مدت کوتاه دوره تحقیق بوده است. هرچند که مصرف قرص گلی‌بن‌کلامید سبب ترشح انسولین و از طرف دیگر افزایش حساسیت محیطی نسبت به عمل انسولین می‌شود، مصرف دراز مدت این دارو از اثر پذیری آن بر ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس و همچنین از پاسخ سلول‌ها نسبت به عمل انسولین می‌کاهد و به تدریج بیماران باید میزان دوز مصرفی داروی خود را افزایش دهند [۲۵]. در صورتی که با انجام تمرین هوازی در شکل و بیوشیمی عضلات و در نتیجه در  $Vo_{2max}$  تغییرات مطلوبی ایجاد می‌گردد (مثل افزایش آنزیم دی‌اکسیداتیو و افزایش دانسیته مویرگی) و بنابراین باعث بهبود فرایند حمل گلوکز شده و از میزان مقاومت به انسولین سلول‌ها کاسته می‌شود. درحقیقت سازگاری ایجاد شده بر اثر تمرین هوازی اینست که اولاً در پاسخ به تمرین هوازی در بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش دانسیته عروق عضلانی و همچنین بهبود در  $Vo_{2max}$  و فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو در عضلات اسکلتی دیده می‌شود، ثانیاً تمرین هوازی، حساسیت کلی نسبت به انسولین را افزایش می‌دهد در نتیجه انسولین کمتری جهت تنظیم گلوکز خون پس از تمرین نسبت به قبل از آن مورد نیاز است. این بهبود حساسیت به انسولین احتمالاً با ظرفیت اتصال انسولین به محل گیرنده‌های هر یک از یاخته‌های عضلانی مرتبط است. هم‌چنین افزایشی در حساسیت انسولین در کبد به وجود می‌آید [۲۶]. بنابراین به انسولین کمتری برای جذب گلوکز اضافی از گردش خون مورد نیاز است. در اصل حالت ورزشی بوجود آمده در اثر تمرین چنین ایجاب می‌کند که فرد دیابتی در هر مرحله‌ای از استراحت گرفته تا شدت‌های مختلف تمرین سبک تا سنگین به انسولین کمتری نیاز داشته باشد. در چنین موقعیتی تمرین هوازی می‌تواند اغلب سطوح انسولین پلاسمای را در حالت استراحت کاهش دهد و تولید انسولین را هنگام آزمایش تحمل گلوکز پایین آورد که هر دو دال بر

دیابتی نوع ۲ که از قرص گلی‌بن‌کلامید جهت درمان استفاده می‌کنند، با انجام تمرین هوازی می‌توانند میزان مصرف گلی‌بن‌کلامید را کاهش دهند، بدون این‌که در روند بهبود متابولیسمی ایجاد شده اختلالی بوجود آید. این تحقیق (کد ۸۳۱۴۳) با استفاده از بودجه تحقیقاتی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

بهبود حساسیت به انسولین و کاهش نیاز به انسولین در افراد دیابتی نوع ۲ می‌باشد. یافته‌های تحقیق در این موارد با نتایج تحقیقات دیگر هماهنگی دارد [۱۳، ۱۷، ۲۳]. بنابراین نتایج تحقیق نشان داد در بیماران دیابتی نوع ۲، مصرف گلی‌بن‌کلامید به تنهایی و به صورت تعاملی با تمرین هوازی، سبب بهبود کنترل گلوکز خون می‌شود و عمل کاهش‌دهنده گلوکز خون در صورت ترکیب گلی‌بن‌کلامید و ورزش تشدید می‌یابد. در نتیجه بیماران

## مآخذ

- Anderson J W, *Nutrition management of Diabetes mellitus*. In: Shils ME, Young VR, editors: Modern Nutrition in Health and Disease. PA: Lea & Febiger; 1988: 1201-26.
- Lucas CP, Patton S, Stepke T, et al. Achieving therapeutic goals in Insulin using diabetic patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A weight reduction - exercise - oral agent approach. *Am j med* 1987; 83: 3-9.
- Wei M, Gibbons LM, kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 132: 605-611.
- Skyler JS. Non-insulin dependent diabetes mellitus. A clinical strategy. *Diabetes care* 1984; 7 (suppl 1): 118-29.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35: 389-397.
- Meneilly GS, Hards L, Tessier D. NIDDM in the elderly. *Diabetes care* 1996; 19: 1320-1325.
- Meneilly GS, Elliott T. Metabolic alterations in middle- aged and elderly obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 1999; 22: 112-118.
- Knowler WC, Narayan KMV, Hanson RL et al. Perspective in Diabetes. Preventing Non-insulin dependent- diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 483-488.
- Melander A. Sulfonylurea antidiabetic drugs: an update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs* 1989; 37: 58-72.
- Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes care* 1992; 15: 737-754.
- Galbo H. Exercise and diabetes. *Scand J sport sci* 1998; 10: 89-95.
- Goodyear LJ. Effect of exercise training and chronic glyburide treatment on glucose homeostasis in diabetic rats. *J Appl physiol* 1992; 72: 143-148.
- Larsen JJ. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 1999; 22: 1647-54.
- Shahla Kan, Jeffrey Rupp. The effect of exercise condition, diet, and drug therapy on glycosylated hemoglobin levels in type 2 (NIDDM) diabetics: *J sports Med Phys Fitness* 1995; 35: 281-8.
- Massi-Benedetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28: 451-455.
- Gudat U, Bungert S, Kemmer F, Heineman L. The blood glucose lowering effects of exercise and glyburide in-patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15: 194-198.
- Poierer P, Trambly A, Broderick T. Impact of moderate aerobic exercise training on insulin sensitivity in type 2 diabetic men treated with oral hypoglycemic agents. Is insulin sensitivity enhanced only in nonobese subjects? *Med Sci Monit* 2002; 8: CR 59-65.
- Bruce CR, Kriketos AD. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 23-30.
- دیوید پ. سوائین و بریایان. س. لوت هولتز. محاسبات سوخت و سازی (معادلات کاربردی). ترجمه عبدالرضا رئیسی. تهران: نشر دانا ۱۳۸۰.
- تدرای، بوم گارترو و آندرواس. جکسون. سنجش و اندازه‌گیری در تربیت بدنی (جلد دوم). ترجمه حسین سپاسی، پریوش نوربخش تهران: انتشارات سمت ۱۳۷۶.
- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- Kirk A, Mutrie N. Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26: 1186-1192.

23. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Courten M, Shaw J. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002; 25: 1729-1736.
24. Agurs-Collins TD, Humanyika SK, Ten Have TR, Adams- Campbell LL. A randomized controlled trail of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes care* 1997; 20: 1503-1511.
25. Karam JH. selective unresponsiveness of pancreatic B – cells to acute sulfonylurea stimulation during sulfonylurea therapy in NIDDM. *Diabetes* 1986; 35: 1314-1320.
۲۶. ویلیام وی. مک آردل، فرانک آی کیچ، ویکتورال. کیچ. فیزیولوژی ورزشی (انرژی و تغذیه) (جلد اول). ترجمه اصغر خالدان تهران: انتشارات سمت ۱۳۸۳