مجله دیابت و متابولیسم ایران. بهمن و اسفند ۱۴۰۲؛ دوره ۲۳ (شماره ۶) ۴۰۸-۳۹۸

مقاله پژوهشی

یک دوره تمرین مقاومتی و استقامتی همراه با مصرف اورسولیک اسید بر سطوح فتوئین–A و B بافت کبدی رت‌های نر سالمند دیابتی

لاله باقری[۱]، محمد فرامرزی*[۲]، زهرا همتی فارسانی[۳]، معصومه حسین زاده[٤]

چکیده

مقدمه: فتوئین A- و B هپاتوکاین‌های هستند که با دیابت نوع دو ارتباط دارند. هدف پژوهش حاضر مقایسهٔ تأثیر یک دوره تمرین مقاومتی و استقامتی همراه با دریافت اورسولیک اسید بر سطوح فتوئین-A و -B بافت کبدی رت‌های سالمند دیابتی شده با HFD-STZ بود.

روش‌ها: ٥٦ سر رت ۲۱ ماهه دیابتی‌شده به‌طور تصادفی به هفت گروه مساوی کنترل (C)، مکمل اورسولیک اسید (UA)، مکمل+تمرین مقاومتی ((UA+R، مکمل+تمرین استقامتی (UA+E)، تمرین مقاومتی (R)، تمرین استقامتی (E) و گروه شم (D) تقسیم شدند. پروتکل تمرین مقاومتی با شدت ٦٠٪ MVCC، ۲۰-١٤ مرتبه بالارفتن از نردبان با یک دقیقه استراحت در بین هر تلاش و تمرین استقامتی شامل دویدن روی نوارگردان با شدت بالا ٦٠-٧٥٪ و شدت پایین ۳۰-٤٠٪ سرعت بیشینه پنج روز در هفته و به‌مدت هشت هفته بود. گروه‌های دریافت‌کنندهٔ مکمل، میزان ٥٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم UA در ترکیب با غذای پُرچرب دریافت کردند.

یافته‌ها: میزان فتوئین-A در گروه UA، E، UA+E کاهش معنی‌داری داشت (P≤ ۰/۰۵) و تنها در گروه R و UA+R، کاهش معنی‌دار نبود. همچنین میزان فتوئین-B در موش‌های دیابتی در گروه UA، E، R، UA+E کاهش معنی‌داری داشت (P≤ ۰/۰۵) و تنها در گروه تمرین UA+R تغییرات معنی‌دار نبود. میزان فتوئین -A و فتوئین -B در بین گروه E با R و UA+R با UA+E تفاوت معنی‌داری داشت (P≤ ۰/۰۵) که بیشترین کاهش در گروه UA+E بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به آثار مفید تمرینات و مکمل UA بر هپاتوکین‌ها به‌نظر می‌رسد ارائهٔ هم‌زمان دو مداخلهٔ تمرین ورزشی و مکمل UA تأثیر درمانی مؤثرتری بر هپاتوکین‌های کبدی دیابتی‌ها داشته باشد.

واژگان کلیدی: فتوئین A، فتوئین B، اورسولیک اسید، تمرین ورزشی

۱- دانشکدهٔ ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشکدهٔ علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران

٤- دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

***نشانی:** اصفهان، میدان آزادی، دانشگاه اصفهان، کدپستی: ۸۱۷٤٦۷۳٤٤۱، نمابر: ۰۳۱۳٦٦۸۷۳۹٦، تلفن: ۰۳۱۳۷۹۳۲۱۲۸، پست الکترونیک: m.faramarzi@spr.ui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۷ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۱۴۰۲/۰۷/۰۱ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۲/۰۸/۰۹

مقدمه

دیابت نوع دو (T2DM)[1] یک بیماری پیشروندهٔ مادام‌العمر است. T2DM باعث افزایش قابل توجه مرگ‌ومیر زودرس، بیماری‌های مرتبط و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی می‌شود و کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد. طبق گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت، هزینه‌های بهداشتی مرتبط با دیابت طی ۱۵ سال ۳۱٦ درصد افزایش یافته است، از ۲۳۲ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۷ به ۹٦٦ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۱ افزایش یافته‌است [۱].

T2DM یک اختلال متابولیسم گلوکز و لیپید است که به‌دلیل مقاومت به انسولین و ترشح ناکافی انسولین ایجاد می‌شود که با هیپرگلیسمی و اختلال متابولیسم لیپید مشخص می‌شود. کبد ارگان اصلی متابولیسم گلوکز و لیپید در بدن است و به انسولین حساس است. اختلالات مداوم متابولیسم گلیکولیپید در کبد می‌تواند باعث افزایش قند خون و چربی خون، نفروپاتی دیابتی و کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)[2] شود. متابولیسم در کبد نقش بسیار مهمی در درمان دیابت دارد [۲]. برخی یافته‌های مربوط به عملکرد کبد در تعدیل متابولیسم گلوکولیپید سیستمیک به آزادسازی هپاتوکین‌ها می‌رسد که هموستاز متابولیک را از طریق مسیرهای اتوکرین، پاراکرین و غدد درون‌ریز حفظ می‌کنند و اتصالات بین کبد و سایر اندام‌ها را تنظیم می‌کنند [۳]. هپاتوکین‌ها نقش‌های دوسویه‌ای دارند، به این صورت که برخی از آنها مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهند، اما برخی دیگر متغیرهای متابولیکی T2DM را بهبود می‌بخشد [٤]. یکی از این هپاتوکین‌ها فتوئین-A (Fetuin-A) است. فتوئین-A یکی از مهم‌ترین هپاتوکین‌های تنظیم کنندهٔ متابولیسم انسان است. این پروتئین در سال ۱۹۸۹ به‌عنوان یک مهار کنندهٔ طبیعی تیروزین کیناز گیرنده انسولین در کبد و عضلهٔ اسکلتی شناسایی شد. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که کبد ممکن است هموستاز انرژی کل بدن را از طریق تنظیم گلوکز و متابولیسم چربی با ترشح فتوئین-A کنترل کند [۵]. علاوه بر این، در سال ۲۰۰۲، موش‌هایی که فاقد ژن AHSG[3] (فتوئین-A را کد می‌کنند)، بودند، سیگنالینگ انسولین بهبود یافته داشتند، که نشان می‌دهد فتوئین-A ممکن است نقش مهمی در تنظیم حساسیت انسولین داشته باشد [٦]. سطح گردش خون فتوئین-A در انسان با محتوای بالای چربی کبد، مستقل از چاقی، افزایش می‌یابد. مطالعات بسیاری نشان دادند افزایش سطح فتوئین-A با چاقی و اختلالات مرتبط با چاقی مانند سندرم متابولیک، T2DM، انفارکتوس میوکارد مرتبط است، پس فتوئین-A در پاتوژنیک بیماری‌های متابولیک نقش دارد [۷، ٤]. پروتئین دوم خانواده فتوئین به نام فتوئین-B (Fetuin-B) است که در انسان و جوندگان یافت می‌شود. فتوئین-B میزان جذب گلوکز را که توسط انسولین کاتالیز می‌شود، کاهش می‌دهد [۸]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فتوئین-B در بیماران مبتلا به T2DM در سطوح بالایی قرار دارد. در یک آزمایش تجربی، مشخص شد که بیماران تنها در صورتی دارای سطوح بالایی از فتوئین-B هستند که پیش دیابتی یا دیابتی باشند. علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داد که سطح فتوئین-B در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان سالم کنترل بارداری افزایش می‌یابد. همچنین نشان داده شده است که پروتئین فتوئین-B عمل انسولین در بدن را مختل می‌کند [۹]. بنابراین فتوئین‌ها باعث اختلال در ترشح انسولین سلول‌های بتا و کاهش حساسیت به انسولین می‌شوند و ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز T2DM داشته باشد [۸].

فعالیت‌بدنی به‌عنوان یک مداخلهٔ غیردارویی، حساسیت انسولینی را در افراد دیابتی و غیر دیابتی افزایش می‌دهد [۱۰]. شواهدی از مزایای تمرین‌های ورزشی به‌دست آمده است که نشان می‌دهد افراد فعال علائم ایجاد کنندهٔ T2DM، از جمله قند خون ناشتا[4] (FBS)، LDL، ارزیابی مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین[5] (HOMA-IR)، تری‌گلیسیرید و کلسترول کمتری را نشان دادند و در سال‌های اخیر، تمرین مقاومتی به نوعی آشنا از تمرین برای بهبود آمادگی‌جسمانی و جلوگیری از آسیب تبدل شده است. به‌نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی می‌تواند برای افزایش تعداد پروتئین حمل‌کنندهٔ گلوکز (GLUT)، افزایش تودهٔ عضلات کل و همچنین افزایش تعداد گیرنده‌های انسولین در تار عضلانی مفید باشد دانشکدهٔ پزشکی ورزشی آمریکا حداقل سه جلسه در هفته تمرین مقاومتی را جهت کاهش ابتلا به T2DM توصیه می‌کند. همچنین انجمن

[1] Type 2 Diabetes
[2] Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
[3] A2-Heremans-Schmid Glycoprotein
[4] Fasting Blood Sugar
[5] Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance

دیابت آمریکا حداقل ۱۵۰ دقیقه ورزش هوازی در هفته را برای بهبود کنترل قند خون و عوامل خطر قلبی عروقی در بیماران مبتلا به T2DM توصیه می‌کند [۸].

از طرفی دستورالعمل‌های انجمن آمریکایی برای درمان بیماری‌های کبدی، مداخلات در شیوهٔ زندگی است به گونه‌ایی که کاهش وزن بدن به میزان ۷-۱۰ درصد به‌عنوان پیشگیری اصلی و مدیریت بیماری‌های کبدی در بزرگسالان توصیه شده است [۱۱]. یک متاآنالیز اخیر در افراد چاق توصیه می‌کند که فعالیت‌های بدنی، عمدتاً استقامتی، به‌عنوان یک مداخلهٔ مؤثر برای مقابله با پیشرفت بیماری‌های کبد است زیرا لیپیدهای کبدی، بافت چربی احشایی و بافت چربی زیر جلدی را هدف قرار می‌دهد [۱۱]. ورزش مقاومتی بدون کاهش وزن بدن یا تودهٔ چربی در بیماران مبتلا به NAFLD باعث کاهش چربی کبد و واسطه‌های آن می‌شود [۱۲]. Exir Vizvari و همکاران (۲۰۲۰) پس از هشت هفته تمرین هوازی کاهش فتوئین-A را در زنان دیابتی گزارش کردند [۱۳]. از طرف دیگر Yang و همکاران (۲۰۱۱) اثر برنامهٔ تمرینی سه ماههٔ ترکیبی هوازی و مقاومتی بر سطح فتوئین-A در زنان چاق را ارزیابی کردند که سطح فتوئین-A به‌طور معنی‌داری تغییر نکرد [۱٤]. همچنین میزان فتوئین-A در تحقیق Blumenthal و همکاران (۲۰۱۷) پس از شش ماه تمرین هوازی و کاهش وزن در افراد سالمند دارای اضافه وزن افزایش یافت [۱۵].

مطالعات متعددی در مورد تأثیر تمرین مقاومتی و استقامتی بر برخی متغیرهای T2DM متمرکز شده است [۱۹-۱٦]. اما اثرات مربوط به هپاتوکین‌های افراد دیابتی بحث برانگیز است، و اثرات تمرین مقاومتی و استقامتی بر آنها نامشخص است و پژوهش‌های اندکی بر روی این متغیرها انجام گردیده است. با توجه به تغییرات متابولیکی قابل‌توجه در سالمندی به‌ویژه افزایش مقاومت به انسولین، بررسی پاسخ این هپاتوکین‌ها به فعالیت‌بدنی در سالمندی می‌تواند زمینه‌های جدیدی از سازکارهای درمانی در اختلالات متابولیکی را مشخص نماید.

علاوه بر مداخله‌های تمرین ورزشی، مداخله‌های تغذیه هم در کنترل قند خون افراد دیابتی بسیار حائز اهمیت است. به‌طور مثال اورسولیک اسید[1] (UA) اسید کربوکسیک تری‌فنونید پتاسیک طبیعی است که به فراوانی در سیب (ترکیب اصلی پوست سیب) و دیگر میوه‌ها یافت می‌شود و عملکردهای بیولوژیکی گسترده‌ای شامل آنتی‌اکسیدانی، آنتی میکروبی، ضدالتهابی و ضدسرطانی در آن مشاهده شده است [۲۰] به‌علت تأثیرات مفید در مدل های حیوانی دیابتی و هیپرلیپیدمی به‌کار رفته است UA [۲۲] وابسته به دز اثر حفاظتی خود را با کاهش فعالیت آمینوترانسفرازهای پلاسما ALT و AST و افزایش سطوحی از آنتی‌اکسیدان‌های گردشی می‌گذارد [۲۲] همچنین UA با اثر افزایش بیان بر روی بیومارکرهای ضدسالمندی باعث حفاظت کبدی می‌شود [۲۳] در مسیر سیگنالینگ انسولین، اتصال انسولین یک عامل برای تغییر کونفورماسیو گیرندهٔ انسولین[2] (IR) و فعال شدن تیروزین کینازها است. فسفوریلاسیون IR مولکول‌های پایین‌دست را فعال می‌کند. UA موجب فسفریله کردن IR و IRS از طریق جایگاه‌های تیروزین می‌شود و در نتیجه آنها را غیرفعال می‌کند. در صورت غیرفعال شدن PTP1B، IRS و PI3K متعاقب آن مسیر AKt و GSK 3β را فعال می‌کند که سبب تنظیم گلیکوژن، سنتز لیپید و تحریک جذب گلوکز می‌شود [۲٤]. بااین وجود، تاکنون مطالعه‌ای تأثیر این مکمل تغذیه‌ای تأثیرگذار بر متابولیسم کبدی بر هپاتوکین‌های جدید را بررسی نکرده است و مشخص نیست پاسخ این هپاتوکین‌ها به دریافت مکمل UA در سالمندی همراه با اختلال دیابت چگونه است.

بنابراین، با توجه به اثرات مفید تمرین مقاومتی و استقامتی بر متابولیسم کبدی و همچنین مکمل UA بر متابولیسم گلوکز، به‌نظر می‌رسد مطالعهٔ تأثیر ارائه هم‌زمان دو مداخلهٔ تمرین و مداخلهٔ مکمل UA می‌تواند تأثیر درمانی احتمالی مؤثرتری بر هپاتوکین‌های کبدی افراد سالمند دیابتی داشته باشد. هدف این تحقیق مقایسهٔ تأثیر یک دوره تمرین‌های مقاومتی و استقامتی به همراه مکمل اورسولیک اسید (UA) بر سطوح فتوئین-A و B بافت کبدی رت‌های نر سالمند نژاد ویستار دیابتی شده با STZ است.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی، از لحاظ هدف، توسعه‌ای و از لحاظ اجرا آزمایشگاهی است. کُد اخلاق از کمیتهٔ اخلاق دانشگاه شهرکرد (IR.SKU.REC.1399.001, ethics.research.ac.ir) اخذ

[1] Ursolic Acid

[2] Insulin Receptor

گردید. انجام کار براساس دستورالعمل‌های ARRIVE (تحقیقات حیوانی: گزارش شده از روش کار In Vivo) برای مراقبت و استفاده از تحقیق روی حیوانات صورت گرفت [۲۵]. ٥٦ سر رت نر نژاد ویستار ۲۱ ماهه با وزن ٤٤±٤٢٧ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد و در محیطی با میانگین دمای $۲۰^{0}C$–۲۲ و رطوبت ٦٠–٤٠ درصد و چرخهٔ روشنایی–تاریکی (۱۲–۱۲ ساعت) نگه‌داری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژهٔ موش دسترسی آزاد داشتند [٢٦].

القای T2DM (با استفاده از رژیم پُرچرب/ دوز پایین STZ)

جهت القای T2DM، پس از چهار هفته استفاده از یک رژیم پُرچرب (٦٠٪ چربی، ۲۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین) مقدار دوز کم ۳۵ میلی‌گرم STZ به ازای هرکیلوگرم وزن بدن از طریق تزریق درون صفاقی تزریق شد [۲۷]. سپس با استفاده از گلوکومتر مقدار قند خون در تمام حیوانات اندازه‌گیری شد و حیوانات با سطح قند خون بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان موش دیابتی انتخاب شدند. پس از القای دیابت، حیوانات در گروه‌های دیابتی رژیم غذایی پُرچرب را تا انتهای تحقیق ادامه دادند [۲۷].

روش فعالیت بدنی

حیوان‌ها پس از یک هفته آشنایی برای سازگاری با تردمیل به‌مدت یک هفته به‌صورت تدریجی با تردمیل و پلهٔ تمرین مقاومتی آشنا شدند و به روش تصادفی به هفت گروه کنترل (C)، مکمل اورسولیک اسید (UA)، مکمل+تمرین مقاومتی (UA+R)، مکمل + تمرین استقامتی (UA+E)، تمرین مقاومتی (R)، تمرین استقامتی (E) و گروه شم (D) تقسیم شدند. سپس حیوانات گروه‌های استقامتی هر روز به‌مدت ۱۰ دقیقه و پنج بار در هفته با تردمیل و چگونگی دویدن بر روی تردمیل در طول یک هفته آشنا شدند و پس از ٤٨ ساعت استراحت از آخرین جلسهٔ آشناسازی از موش‌ها آزمون وامانده‌ساز جهت سنجش حداکثر سرعت گرفته شد و سپس گروه استقامتی تناوبی به‌مدت پنج جلسه در هفته به‌مدت هشت هفته تمرین‌های تناوبی را انجام دادند [۲۸]. موش‌ها در گروه تمرین مقاومتی به‌منظور آشناسازی با نحوهٔ اجرای پروتکل تمرینی پنج روز بدون وزنه تمرین بالا رفتن از نردبان را انجام دادند. پس از آخرین جلسهٔ سازگاری، از حیوانات تست حداکثر ظرفیت حمل ارادی گرفته شد. سپس حداکثر ظرفیت حمل ارادی[1] (MVCC) به‌عنوان بالاترین بار حمل شده موفقیت‌آمیز تعریف شد. سپس به‌مدت پنج جلسه در هفته به مدت هشت هفته تمرین‌های قدرتی و استقامتی را انجام دادند. با توجه به سازگاری حیوانات با تمرین در انتهای هر چهار هفته یکبار حیوانات آزمون حداکثر ظرفیت حمل ارادی گرفته شد و شدت تمرین حیوانات براساس آزمون وامانده‌ساز جدید تعیین شد. ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی حیوانات برای انجام جراحی، استخراج بافت و انجام آزمایش‌های سلولی مولکولی به‌وسیله کتامین زایلازین بی‌هوش و سپس تشریح شدند.

مکمل اورسولیک اسید

از شرکت (Knowledge-Based Company, Healthy-aging supplementation 9870, Tehran, Iran) خریداری شد. موش‌ها میزان ٥٠٠mg/kg اورسولیک اسید (٠/٥درصد) در ترکیب با غذای پُرچرب به‌مدت ۸ هفته مصرف کردند [۳۱–۲۹]. مکمل اورسولیک اسید در ترکیب با غذای پُرچرب توسط شرکت رویان تهیه شد.

پروتکل تمرین

جهت تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون فزاینده استاندارد بیدفورد و همکاران (۱۹۷۹) استفاده شد که به‌وسیلهٔ کارول گویز Leandro و همکاران (۲۰۰۷) جهت رت‌های نژاد ویستار استانداردسازی گردید. آزمون شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای بود [۳۲]. جهت تعیین حداکثر ظرفیت حمل ارادی (MVCC)، وزنهٔ ۷۵ درصد وزن بدن حیوان به دم آنها متصل شد و حیوان شروع به بالا رفتن از نردبان با حمل این بار کرد، سپس به ازای هر تکرار موفق ۳۰ گرم به بار تمرینی تکرار شده قبلی اضافه شد و در بالای نردبان دو دقیقه استراحت بین هر صعود وجود داشت. این روش تا زمانی که موش موفق به صعود کل طول نردبان در سه تلاش متوالی نشود، تکرار شد. اندازه‌گیری حداکثر ظرفیت حمل ارادی در شروع هفتهٔ اول و چهارم و در پایان هفته هشتم انجام شد [۳۳].

[1] Maximal Capacity Voluntary Carrying

تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از یک نردبان تمرینی مخصوص (طول ۱۱۰ سانتی‌متر، شیب ۸۰ درجه، ۲۶ پله و دو سانتی‌متر فضای بین هر پله) بود که پنج جلسه در هفته و به‌مدت هشت هفته انجام شد. موش‌ها به‌منظور آشناسازی با نحوهٔ اجرای پروتکل تمرینی پنج روز بدون وزنه تمرین بالا رفتن از نردبان را انجام دادند. پس از آخرین جلسهٔ سازگاری، از حیوانات تست حداکثر ظرفیت حمل ارادی گرفته شد. سپس MVCC به‌عنوان بالاترین بار حمل شده موفقیت آمیز تعریف شد. این MVCC، در آغاز (MVCC-1)، پس از چهار و هشت هفته پس از تمرین (MVCC-2,3) انجام شد [۳۴، ۲۶]. در تمرین مقاومتی، گروه‌های تمرینی، هشت هفته تمرین مقاومتی نردبان را با ۶۰ درصد از MVCC، و شامل ۱۴–۲۰ بالارفتن از نردبان در هر جلسه تمرین اجرا گردید و پنج روز در هفته انجام دادند [۳۴].

پروتکل تمرین استقامتی شامل سه قسمت گرم کردن، تمرین شامل فعالیت‌های با شدت بالا و فعالیت با شدت پایین و سرد کردن بود (جدول ۱) [۳۵، ۳۴].

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی در طول هشت هفته برنامه تمرینی در رت‌ها

هفته	گرم کردن (۵ دقیقه)	شدت بالا (هر تکرار ۲ دقیقه)	شدت پایین (هر تکرار ۲ دقیقه)	سرد کردن (۵ دقیقه)	زمان فعالیت
اول	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۶۰٪ سرعت بیشینه – ۲ تکرار	۴۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۱۶ دقیقه
دوم	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۶۵٪ سرعت بیشینه –۴تکرار	۴۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۲۴ دقیقه
سوم	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۷۰٪ سرعت بیشینه –۶ تکرار	۴۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۳۲ دقیقه
چهارم	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۷۵٪ سرعت بیشینه –۸ تکرار	۳۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۴۰ دقیقه
پنجم	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۷۵٪ سرعت بیشینه –۸ تکرار	۳۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۴۰ دقیقه
ششم	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۷۵٪ سرعت بیشینه –۸ تکرار	۳۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۴۰ دقیقه
هفتم	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۷۵٪ سرعت بیشینه – ۸ تکرار	۳۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۴۰ دقیقه
هشتم	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۷۵٪ سرعت بیشینه – ۸ تکرار	۳۰٪ سرعت بیشینه	۴۰ تا ۵۰ ٪ سرعت بیشینه	۴۰ دقیقه

جراحی و نمونه‌برداری

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرین، موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (سه–پنج میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند [۳۶]. نمونهٔ بافت کبد از هر رت جمع‌آوری گردید و در نیتروژن مایع منجمد شد. نمونه‌ها تا زمان اندازه‌گیری در فریزر در۸۰ – درجهٔ سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

اندازه‌گیری هپاتوکین‌ها در بافت کبد

میزان فتوئین–A، فتوئین–B، با روش وسترن بلاک اندازه‌گیری شد. در این روش ابتدا پروتئین‌های تفکیک شده بر روی ژل الکتروفورز به غشاء نیتروسلولز منتقل شدند. سپس از پادتن‌ها (آنتی‌بادی‌ها) برای مشخص کردن پروتئین‌ها استفاده شد. پس از انتقال ژل الکتروفورز به غشاء نیترو سلولز، غشاء با استفاده از توین–۲۰ مسدود شد. در مرحلهٔ بعد، غشاء سه بار و هر بار پنج دقیقه در TBS-T شسته شد. سپس یک تا دو ساعت در آنتی‌بادی اول قرار داده شد. مجدداً غشاء چهار بار و هر بار پنج دقیقه در TBS-T شسته شد. در این مرحله غشاء یک تا دو ساعت در آنتی‌بادی ثانویه (آنتی‌بادی کانژوگه با پراکسیداز) قرار داده شد و سپس چهار بار و هر بار پنج دقیقه در TBS-T شسته شد. غشاء در معرض مقدار کافی از محلول سوبسترا قرار داده شد. ظهور باندها معمولاً ۵–۱۵ دقیقه طول می‌کشید. پس از ظهور باندها غشاء در آب مقطر زیاد شسته و پس از خشک شدن در محل تاریک قرار داده می‌شد.

تجزیه‌وتحلیل آماری

از نرم‌افزار آماری SPSS (ویرایش ۲۱) استفاده شد. طبیعی بودن داده‌ها به‌وسیلهٔ آزمون کولموگروف– اسمیرنوف مشخص گردید. برای بررسی اختلاف معنی‌داری بیان پروتئین فتوئین–A، فتوئین–B رت‌های نر سالمند در هفت گروه از آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) استفاده شد. برای

تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون‌های تعقیبی دانکن استفاده گردید. سطح معنی‌داری نیز P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آنالیز واریانس (جدول ۲) ارزیابی تغییرات هپاتوکین‌های کبد در موش‌های دیابتی نشان داد که عامل HFD-STZ، تأثیر معنی‌داری بر تغییرات سطح این فاکتورها در موش‌های تحت تیمار، در سطح یک درصد، دارد. نتایج مقایسهٔ میانگین داده‌ها نشان داد که فاکتور فتوئین A با ۱/۶۸ برابر، روند افزایشی قابل‌توجهی در موش‌های گروه HFD نسبت به نمونه‌های گروه C دارند و فاکتور فتوئین B با ۱/۱۲ برابر، کاهش قابل‌توجهی در موش‌های گروه HFD نسبت به نمونه‌های گروه C نشان داد.

ارزیابی تأثیر مصرف مکمل، تمرین مقاومتی و استقامتی و اثر متقابل این عوامل بر تغییر سطوح فتوئین-A در موش‌های دیابتی تحت تأثیر عامل HFD-STZ (جدول ۳)، نشان داد که مصرف مکمل، تمرین استقامتی، تمرین استقامتی+ مکمل تأثیر معنی‌داری در سطح یک درصد دارند و تنها در گروه تمرین مقاومتی و تمرین مقاومتی+مکمل، تغییرات معنی‌دار نبود. همچنین میزان فتوئین-B در موش‌های دیابتی تحت تأثیر عامل HFD-STZ در گروه مکمل، تمرین مقاومتی، تمرین استقامتی، تمرین استقامتی+ مکمل تغییر معنی‌داری در سطح یک درصد دارند و تنها در گروه تمرین مقاومتی+ مکمل تغییرات معنی‌دار نبود. تأثیر مکمل و تمرین بر تغییرات سطح فتوئین-B تأثیر کاهشی بود و اثر تعدیلی بر تأثیر کاهشی عامل دیابت نشان نداد. به نوعی عوامل مکمل و تمرین مشابه عامل دیابت باعث کاهش فاکتور فتوئین-B در موش‌های مورد آزمون شدند.

بیشترین میزان کاهش فتوئین-A در گروه‌های تمرین استقامتی+ مکمل و گروه تمرین استقامتی و تمرین مقاومتی+مکمل به‌ترتیب با ۵۱/۸۳، ۲۰/۵۷ و ۱۷/۳۳ درصد تغییر نسبت به گروه دیابت مشاهده شد. همچنین بیشترین میزان کاهش فتوئین-B در گروه‌های تمرین استقامتی+مکمل، تمرین مقاومتی+مکمل و تمرین استقامتی به‌ترتیب با ۵۰/۴۰، ۲۷/۷۴ و ۲۱ درصد تغییر نسبت به گروه دیابت مشاهده شد.

جدول ۲- تجزیهٔ واریانس ارزیابی تأثیر دیابت در تغییر سطوح فاکتورهای مورد آزمون

		Mean Square	
	df	فتوئین-A	فتوئین-B
بین گروهی	۱	**۰/۷۸۹	**۰/۰۷۰
درون گروهی	۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۶

جدول ۳- تجزیهٔ واریانس ارزیابی تأثیر مصرف مکمل، تمرین مقاومتی و استقامتی و اثر متقابل این عوامل بر تغییر سطوح فاکتورهای مورد آزمون

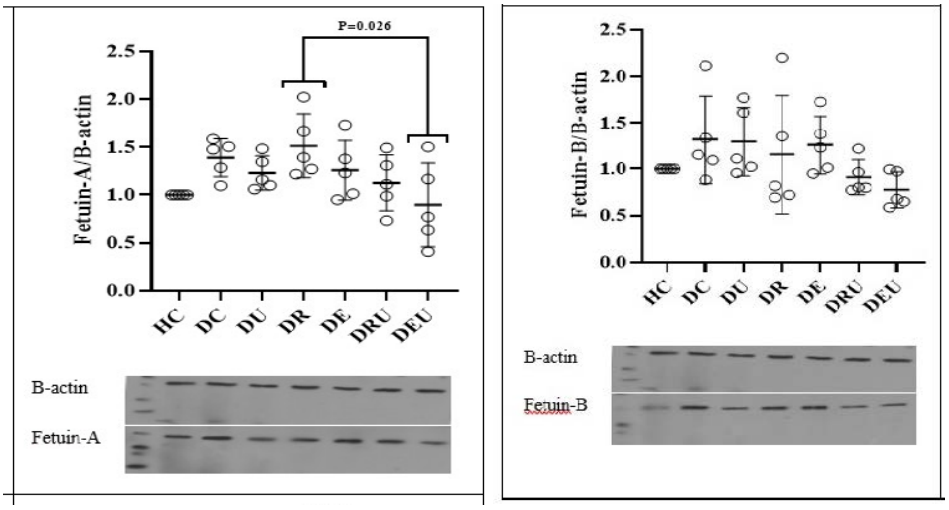
		Mean Square	
	df	فتوئین-A	فتوئین-B
DU	۱	۰/۲۰۵**	۰/۰۲۳۸**
DR	۱	ns۰/۰۰۷	۰/۱۲٤**
DRU	۱	ns۰/۰٤۲	۰/۰۵۰ *
DE	۱	**۰/۹۸٦	**۰/۸۸۰
DEU	۱	**۰/۱۲۹	**۰/۰۹۱
خطا	۱٦	۰/۰۱۲	۰/۰۰۹

HC: کنترل سالم؛ DC: کنترل دیابت؛ DU: دیابتی به‌علاوه دریافت اسید اورسولیک

DR: دیابت به‌علاوه تمرین مقاومتی؛ DE: دیابت به‌علاوه تمرین استقامتی

DRU: دیابت به‌علاوه تمرین مقاومتی و اسید اورسولیک

DEU: دیابت به‌علاوه تمرین‌های استقامتی و اسید اورسولیک



شکل ۱- تفاوت فتوئین-A و B بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد

HC: کنترل سالم؛ DC: کنترل دیابت؛ DU: دیابتی به‌علاوه دریافت اسید اورسولیک؛ DR: دیابت به‌علاوه تمرین مقاومتی؛ DE: دیابت به‌علاوه تمرین استقامتی. DRU: دیابت به‌علاوه تمرین مقاومتی و اسید اورسولیک. DEU: دیابت به‌علاوه تمرین‌های استقامتی و اسید اورسولیک. حروف متفاوت نشان دهندهٔ تغییر معنی‌دار بین گروهی است. حروف یکسان نشان دهندهٔ عدم وجود تفاوت معنی‌دار است.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان دهنده کاهش معنی‌دار فتوئین-A و -B در گروه‌های تجربی دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی بود. مطالعات در زمینهٔ تأثیر فعالیت ورزشی بر روی فتوئین‌ها به خصوص فتوئین-A و -B در بیماران T2DM بسیار محدود است. از مطالعات همسو با مطالعهٔ حاضر می‌توان به مطالعه Samadi و همکاران (۲۰۲۰) [۳۷]، Gorbanian و همکاران (۱۴۰۰) [۳۸]، Keihanian و همکاران (۲۰۱۹) [۸] اشاره کرد. Samadi و همکاران تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل[1] را در مردان مبتلا به T2DM بررسی کردند که نتایج آنها کاهش فتوئین-A و B را نشان داد. Gorbanian و همکاران نیز تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید را بر روی ۲۵ زن مبتلا به دیابت بررسی کردند که نتایج آنها نشان داد سطح سرمی فتوئین-B پس از تمرین کاهش یافت. Keihanian و همکاران کاهش فتوئین-A و B را پس از هشت هفته تمرین مقاومتی و استقامتی در مردان مبتلا به T2DM گزارش کردند. Ghiyami و همکاران (۱۴۰۱) نشان دادند هشت هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف عصارهٔ برگ شاه‌توت میزان فتوئین-A و -B را در مردان سالمند مبتلا به T2DM کاهش می‌دهد [۳۹]. محققان با تمرین‌های ورزشی کاهش هپاتوکین‌ها (فتوئین-A و -B) و مقاومت انسولینی را در بیماری‌های متابولیکی از جمله T2DM و کبد چرب گزارش کرده‌اند. از سازکارهای دخیل در کاهش هپاتوکین‌ها با فعالیت ورزشی در همین امر می‌توان به تنظیم طبیعی مهار کننده تیروزین کیناز گیرنده انسولین در کبد، حساسیت به انسولین، حامل شماره چهار گلوکز[2] (GLUT4)، فعالیت سنتز گلیکوژن و هگزوکیناز، تحویل گلوکز عضلانی و تغییرات در ترکیب عضلانی اشاره کرد. مطالعات مختلف بر سودمند بودن هر دو نوع تمرین‌های هوازی و مقاومتی در بهبود تحمل گلوکز و حساسیت انسولین و تعدیل مقاومت انسولین در آزمودنی‌های چاق و دیابتی اذعان دارند [۴۱، ۴۰]. تمرین‌های ورزشی ممکن است از طریق کاهش وزن بدن و تنظیم منفی مقدار فتوئین منجر به اثرات مطلوبی از جمله کاهش میزان گلوکز خون در افراد مبتلا به T2DM شود [۴۲]. Zhang و همکاران نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار مقدار فتوئین-A در بیماران مبتلا به T2DM شده که با تغییر در وزن بدن و درصد چربی ارتباط مثبت داشت. فتوئین-A مسیرهای لیپوژنیک را با مهار مسیر سیگنالینگ PPARγ در بافت چربی تضعیف کرده و لیپولیز را تحریک می‌کند [۴۲]. بنابراین، انجام فعالیت ورزشی منظم ممکن است به‌دلیل کاهش میزان چربی

[1] Canagliflozin

[2] Insulin-Regulated Glucose Transporter

داخل کبدی و همچنین از طریق تعدیل گونه‌های فعال اکسیژن همراه با تضعیف واسطه‌های التهابی، فعال‌سازی پروتئین کیناز B و فسفوریلاسیون را کاهش دهد. این فرایندها می‌توانند منجر به بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین شده و در نتیجه باعث کاهش مقدار فتوئین‌ها شوند [۷].

از دیگر سازکارهای مثبت تمرین‌های ورزشی درگیر در کبد چرب که احتمالاً در تمرین‌های مقاومتی و استقامتی پژوهش حاضر نیز رخ داده است، می‌توان به تأثیرگذاری فعالیت ورزشی به مسیر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اشاره کرد [۷]. فعالیت ورزشی با افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش استرس اکسیداتیو می‌گردد که به نوبهٔ خود باعث کاهش التهاب می‌شود که در این تحقیق آنزیم‌های استرس اکسیداتیو کاهش یافت [۴۳] کاهش التهاب باعث جلوگیری از استئاتوز، مقاومت انسولینی و پایین آمدن گلیکوژن هپاتوکینی و در نهایت بهبود کبد چرب غیر الکلی خواهد شد [۷]. از طرفی فعالیت ورزشی با افزایش عملکرد میتوکندریایی باعث افزایش اکسیداسیون لیپیدی، لیپوژنز و VLDL شده و در نتیجه جلوگیری از استئاتوز کبدی و کاهش مقاومت انسولینی و بهبود بیماری کبد چرب را در پی دارد. در این تحقیق نیمرخ لیپیدی کاهش یافت که احتمالاً کاهش فتوئین‌های–A و –B در این تحقیق مربوط به کاهش نیمرخ لیپیدی نیز است [۴۳].

از طرف دیگر تحقیقات نشان داده‌اند تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های استقامتی و مقاومتی در بیان پروتئین فتوئین‌های–A و –B مشاهده شد که در گروه استقامتی همراه با دریافت مکمل کاهش فتوئین‌های–A و –B بیشتر بود که این نتایج نشان می‌دهد که هپاتوکین‌های مختلف ممکن است به تمرین‌های مختلف واکنش‌پذیر باشند و هر دو پروتکل تمرینی وقتی همراه با مکمل بودند تغییرات قابل ملاحظه‌تری را ایجاد کردند. مکمل اسیداورسولیک تأثیر تمرین ورزشی را تشدید می‌کند. این مکمل سبب تنظیم گلیکوژن، سنتز لیپید و تحریک جذب گلوکز می‌شود. احتمالاً دلیل تأثیرگذاری بیشتر گروه تمرین ورزشی+مکمل در هپاتوکین‌های بافت کبد دلیل بر این امر دارد. همچنین، در رابطه با اثرات مکمل اسید اورسولیک نیز مطالعات اندک با نتایج متفاوت وجود دارد. به‌طوری‌که در پژوهشی که اثرات اسید اورسولیک بر مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی در موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی مورد مطالعه قرار گرفته بود، نتایج از قابلیت درمانی بالقوه اسید اورسولیک برای بهبود مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی و التهاب مشاهده شده در چاقی و دیابت پشتیبانی می‌کند [٤٤].

بنابراین، با توجه به آثار مفید تمرین مقاومتی و استقامتی بر متابولیسم کبدی و همچنین مکمل UA بر متابولیسم گلوکز، به‌نظر می‌رسد تأثیر ارائهٔ هم‌زمان دو مداخله تمرین مقاومتی و استقامتی و مداخله مکمل UA می‌تواند تأثیر درمانی مؤثرتری بر هپاتوکین‌های کبدی سالمندان دیابتی داشته باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله مراتب قدرردانی خود را از حمایت مالی بنیاد ملی علوم ایران با کد تایید ٤٠٠١٢٨٦ ، از این پروژه را اعلام میدارند.

مآخذ

1. Yang X, et al, Effect of an intermittent calorie-restricted diet on type 2 diabetes remission: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023; 108(6):1415-1424.
2. Shen Q, et al. Platycodin D ameliorates hyperglycaemia and liver metabolic disturbance in HFD/STZ-induced type 2 diabetic mice. *Food & Function*. 2023; 14(1):74-86.
3. Chen RB, et al. Feeding-induced hepatokines and crosstalk with multi-organ: A novel therapeutic target for Type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2023; 14:1094458.
4. Iroz A, Couty JP, and Postic C. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia*. 2015; 58(8):1699-1703.
5. Ali SA, Nassif WM, Abdelaziz DH. Alterations in serum levels of fetuin A and selenoprotein P in chronic hepatitis C patients with concomitant type 2 diabetes: A case-control study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2016;40(4):465-70.
6. Lee S, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiological reports*. 2017; 5(5):e13183.

7. Ramírez-Vélez R, et al. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2019;18:1-11.
8. Keihanian A, Arazi H, and Kargarfard M. Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *Physiology International*. 2019; 106(1):70-80.
9. Kralisch S, et al. Regulation of the novel adipokines/hepatokines fetuin A and fetuin B in gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2017; 68:88-94.
10. Ramazani N, Gaiini A, CHoobineh S, Kordi M, Baesi K. The Effect of resistance training on serum levels of RBP-4 and insulin resistance index in type 2 diabetic male rats. *Journal of North Khorasan University of Medical sciences*. 2017; 9(2):157-47.
11. González-Ruíz K, et al. Effects of an exercise program on hepatic metabolism, hepatic fat, and cardiovascular health in overweight/obese adolescents from Bogota, Colombia (the HEPAFIT study): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1):330.
12. Takahashi A, et al. Simple resistance exercise helps patients with non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of sports medicine*. 2015; 94(10):848-852.
13. Vizvari E, and Abbas Zade H. Effect of moderate aerobic exercise on serum levels of FGF21 and fetuin A in women with type 2 diabetes. *Medical Laboratory Journal*. 2020; 14(6):17-22.
14. Yang SJ, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical endocrinology*. 2011; 75(4): 464-469.
15. Blumenthal JB, et al. Effects of exercise training and weight loss on plasma Fetuin-a levels and insulin sensitivity in overweight older men. *Journal of diabetes research*. 2017; 2017.
16. Bweir S, et al. Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2009; 1(1):27.
17. Brown EC, et al. Effects of single bout resistance exercise on glucose levels, insulin action, and cardiovascular risk in type 2 diabetes: A narrative review. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020; 107610.
18. Zarei M, et al. Effects of 12 weeks of combined aerobic-resistance exercise training on levels of chemerin, omentin and insulin resistance in men with type 2 diabetes. *Koomesh*. 2020; 22(1):155-163.
19. Akbarpur M, et al. The Effect of Eight Weeks of Soy Supplementation and Aerobic Exercise on Lipid Profile in Overweight Women with Type 2 Diabetes. *Herbal Medicines Journal*. 2020; 4(3).
20. Ogasawara R, et al. Ursolic acid stimulates mTORC1 signaling after resistance exercise in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2013; 305(6):E760-E765.
21. Wang Zh, et al. Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice. *European journal of pharmacology*. 2010; 628(1-3): 255-260.
22. Raghavendra M, and Vidya M. Functions of kidney & artificial kidneys. *International Journal of Innovative Research*. 2013; 1(11):1-5.
23. Gharibi S, Bakhtiari N, and Bakhtiari F. Ursolic acid mediates hepatic protection through enhancing of anti-aging biomarkers. *Current aging science*. 2018; 11(1):16-23.
24. Liu Q, et al. Small molecules from natural sources, targeting signaling pathways in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*. 2010; 1799(10-12):854-865.
25. Karp NA, et al. Applying the ARRIVE guidelines to an in vivo database. *PLoS biology*. 2015; 13(5):e1002151.
26. Krug AL, et al. High-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy. *Muscle & Nerve*. 2016; 53(5):779-788.
27. Atanasovska E, et al. Six week follow-up of metabolic effects induced by a high-fat diet and streptozotocin in a rodent model of type 2 diabetes mellitus. *Contributions Sec Med Sci*. 2014; 35(1):169-79.
28. Farsani ZH, et al. Effects of different intensities of strength and endurance training on some osteometabolic miRNAs, Runx2 and PPARγ in bone marrow of old male wistar rats. *Molecular biology reports*. 2019; 46(2):2513-2521.
29. Jayaprakasam B, et al. Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (Cornus mas). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006; 54(1):243-248.
30. Moore DR, et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2015; 70(1):57-62.
31. Chu X, et al. Ursolic acid increases energy expenditure through enhancing free fatty acid uptake and β-oxidation via an UCP3/AMPK-dependent pathway in skeletal muscle. *Molecular nutrition & food research*. 2015; 59(8):1491-1503.
32. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, and et al. Aprogram of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption.

Journal of strength and conditioning research. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2007; 21(3):751-756.
33. De Cássia Marqueti R, et al. Resistance training minimizes the biomechanical effects of aging in three different rat tendons. *Journal of biomechanics*. 2017; 53:29-35.
34. Macedo AG, et al. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014; 143:357-364.
35. Farsani ZH, Banitalebi E, Faramarzi M, Bigham-Sadegh A. Effects of different intensities of strength and endurance training on some osteometabolic miRNAs, Runx2 and PPARγ in bone marrow of old male wistar rats. Molecular biology reports. 2019 Apr 1;46(2):2513-21.
36. Abbassi Daloii A, Abdi A, and Fani F. The Effect of 8 weeks endurance training and L-NAME on Apelin in myocardial tissue and glucose elderly male's rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2016; 23(145):22-29.
37. Samadi A, et al. The effect of twelve weeks of combined training with and without canagliflozin consumption on fetuin A and fetuin B in type 2 diabetic men. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2020; 7(4):20-30.
38. Gorbanian B, Saberi Y. Changes in Fetuin-B and RBP4 During A Course of High-Intensity Interval Training in Women with Nonalcoholic Fatty Liver. *J Babol Univ Med Sci*. 2021; 23(1):398-404.
39. Ghiyami S H, Afroundeh R, Pourvaghar M J, Sadeghi A, Katebi L. The Effect Of 8 Weeks Combined Training Along With The Use Of Mulberry Leaf Extract On Serum Levels Of Fetuin A And Fetuin B Levels In Elderly Men With Type Diabetes 2. *Studies In Medical Sciences*. 2022; 33 (6):426-44040.
40. Cullberg K, et al. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity*. 2013; 21(3):454-460.
41. Shabkhiz F, et al. Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled clinical trial. *European journal of sport science*. 2021; 21(4):636-645.
42. Chekol Abebe E, et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022:1487.
43. Kazemi Pordanjani M, et al. Ursolic acid enhances the effect of exercise training on vascular aging by reducing oxidative stress in aged type 2 diabetic rats. *Food Science & Nutrition*. 2023; 11(2):696-708.
44. Asghari E, Attarzadeh Hosseini SR, Kiania M, Farkhondeh T, Arazi H, Samarghandian S. The assessment of some metabolic markers by combination of ursolic acid supplementation and resistance training in young older obese women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21(10):1912-1919.

Comparison of the Effect of a Course of Resistance and Endurance Training with Ursolic Acid Consumption on the Levels of Fetoin-A and B in the Liver Tissue of Elderly Male Diabetic Rats

Laleh Bagheri[1], Mohammad Faramarzi[2*], Zahra Hemati Farsani[3], Masoumeh Hossein zadeh[4]

1. Department of Sport Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
2. Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise Physiology, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3. Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities and Social, Ardakan University, Ardakan, Iran
4. Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

ABSTRACT

Background: Fetoin-A and -B are hepatokines that are related to type 2 diabetes. The aim of the present study was to investigate the effect of a period of resistance and endurance training with Ursolic acid consumption on the levels of Fetoin-A and -B in the liver tissue of elderly diabetics.

Methods: Fifty six 21-month-old male diabetic rats were randomly divided into seven equal groups of control (C), Ursolic acid supplement (UA), supplement+resistance exercise (UA+R), supplement+endurance exercise (UA+E), Resistance training (R), endurance training (E) and sham group (D). Resistance training protocol with intensity of 60% MVCC, 14-20 times of ladder climbing with one minute rest between each effort and endurance training including running on Treadmill at high intensity 60-75% and low intensity 30-40% of maximum speed for five days per week for eight weeks. Supplemented groups received 500 mg/kg UA in combination with a high-fat meal.

Results: Fetoin-A level was significantly decreased in UA, E, UA+E groups ($p \leq 0.05$) and only in R and UA+R groups, there was no significant decrease. Also, The amount of Fetoin-B in diabetic rats in the UA, E, R, UA+E groups decreased significantly ($p \leq 0.05$) and only in the UA+R training group there were no significant changes. The amount of Fetoin-A and Fetoin-B was significantly different between E and R and UA+R and UA+E groups ($p \leq 0.05$), which the largest decrease was in the UA+E group.

supplementation has a more therapeutic effect on the hepatic hepatokines of diabetics. JA supplementation on hepatokines, it seems that the simultaneous application of two interventions of exercise training and UA

Keywords: Fetuin A, Fetuin B, Ursolic Acid, Exercise

* Isfahan, Azadi Square, Isfahan University, Postal code: 8174673441, Fax number: 03136687396, Tel: +983137932128, Email: m.faramarzi@spr.ui.ac.ir

Copyright © 2024 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.