

مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین هوازی همراه با مکمل استویا روی هیپاتوکاین‌ها و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع یک

اسماعیل پیری، اکبر نوری حبشی*، محمدرضا ذولفقاری دیدنی

گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

*مسئول مکاتبات: a.norihabashi@urmia.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۲۳

DOI: 10.22034/ascij.2023.1979747.1464

چکیده

دیابت یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است. از راه‌های پیشگیری از دیابت و جلوگیری از عوارض ناشی از آن، انجام فعالیت بدنی و استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی است. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی و مکمل استویا روی فتوئین b، پتتراکسین ۳ و GDF-15 پلاسما و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع ۱ بود. برای این منظور ۲۵ موش دیابتی نوع یک به ۵ گروه کنترل-سالم، کنترل دیابت، دیابت مکمل، دیابت تمرین و دیابت تمرین-مکمل تقسیم شدند. برنامه تمرینی رت‌ها برای مدت ۶۵ روز، با سرعت ۲۰ تا ۳۰ متر بر دقیقه با شدت ۱۰ تا ۲۵ متر/دقیقه بود. دوز مصرفی استویا ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به صورت گاواژ دریافت شد. کشتار موش‌ها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی انجام و خونگیری انجام شد. جهت مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. بررسی تغییرات بین گروهی نشان داد که تفاوت معنی دار بین گروه‌ها برای فتوئین b، پتتراکسین ۳ و GDF-15 پلاسما وجود دارد ($p < 0/001$). بررسی تغییرات بین گروهی نشان داد که فتوئین B و GDF-15 افزایش معنی دار و پتتراکسین کاهش معنی دار در گروه سالم نسبت به گروه دیابتی داشتند ($p < 0/001$). همچنین بین گروه کنترل دیابت با گروه های تمرین مکمل و تمرین تفاوت معنی دار بین همه شاخص‌ها وجود داشت ($p < 0/001$). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی و مکمل استویا می‌توانند باعث کاهش مقاومت به انسولین، فتوئین b و GDF-15 و افزایش پتتراکسین ۳ در موش‌های دیابتی نوع ۱ شوند. این بهبودها در گروهی که تمرین و مکمل را به طور همزمان مصرف کرده بودند، بیشتر بود.

کلمات کلیدی: استویا، تمرین هوازی، دیابت نوع ۱، مقاومت به انسولین.

مقدمه

افزایش پیشرونده در مقادیر انسولین ناشتا است که این موضوع اغلب با شرایط التهابی همراه است (۵۱). انسولین مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌ی سطح گلوکز خون است. سلول‌های بدن پس از اتصال انسولین به گیرنده‌های خود در سطح سلول نسبت به گلوکز نفوذپذیر می‌شوند که این عمل امکان ورود سریع

دیابت نوعی بیماری متابولیکی با سطح بالای قند خون است که بر اثر تولید ناکافی انسولین توسط سلول‌های پانکراس لوزالمعده و با بر اثر عدم پاسخ مناسب به انسولین توسط سلول‌های بدن به وجود می‌آید (۵۱). مطالعات روی جمعیت‌های مختلف نشان داده‌اند منشا بسیاری از بیماری‌های متابولیک

ارتباط بین چاقی، التهاب و بیماری‌های قلبی عروقی است (۵۷). کمبود پنتراکسین ۳ با پیشرفت آترواسکلروز همراه است (۴۱). غلظت این پروتئین با شاخص‌های متعدد چاقی از جمله BMI، دور کمر، دور باسن و توده چربی احشایی رابطه منفی (۴۱، ۴۳) و با توده عضلانی ارتباط مثبت دارد (۴۲).

در ارتباط با غلظت پنتراکسین-۳ پلاسما در جمعیت چاق و افرادی که دچار اختلال متابولیکی هستند، نتایج متناقضی به دست آمده است. اکثر مطالعات گزارش می‌دهند که غلظت پنتراکسین-۳ در افراد چاق و افراد مبتلا به اختلال متابولیکی در مقایسه با افرادی که دارای وزن نرمال هستند، پایین‌تر است (۴۳). ممکن است افزایش غلظت پنتراکسین-۳ پلاسما در افراد چاق ناشی از بیماری آترواسکلروز باشد که افزایش پنتراکسین-۲ می‌تواند به عنوان یک مکانیسم محافظتی از پیشرفت بالای آترواسکلروز عمل کند (۵۲).

همچنین فتوئین B هپاتوکینی است که جذب گلوکز را که توسط انسولین کاتالیز می‌شود، کاهش می‌دهد (۴۷). علاوه بر این فتوئین B ترشح انسولین از سلول‌های بتا را مختل می‌کند، حساسیت به انسولین را کاهش می‌دهد و ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز T2DM داشته باشد (۵۳). علاوه بر این، گزارش شده است که که غلظت بالای فتوئین B در گردش با مقاومت به انسولین و التهاب که منجر به دیابت نوع دوم می‌شود، ارتباط دارد (۴۷). با توجه به مطالعات انجام شده نشان داده شده است فعالیت‌های بدنی هوازی می‌تواند راهکاری برای کاهش خطرات ناشی از دیابت و چاقی باشد (۷۳، ۱۵). گزارش شده است که هشت هفته تمرین هوازی در هفته‌های اول (پس از چهار هفته) سبب افزایش پنتراکسین-۳ شد (۷۱). فعالیت بدنی بر GDF-15 اثرگذار است به طوری که فایان و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند سطح سرمی

گلوکز را به داخل سلول میسر می‌سازد (۷۵). مقاومت به انسولین اصلی‌ترین عامل ایجاد دیابت نوع ۲ است که به دلیل نقص در پیام‌رسانی انسولین و تغییر در بیان ژن‌های انسولین به وجود می‌آید (۵۴). در افراد مبتلا به دیابت و مقاوم به انسولین، میزان بیان حامل-های گلوکز در سطح نرمال است اما میزان انتقال آنها به سطوح سلول کاهش می‌یابد که منجر به هیپر انسولینمی و هیپرگلیسمی می‌شود (۵۴). مهمترین اختلال‌های متابولیکی موثر در دیابت نوع ۲ شامل اختلال در عملکرد سلول‌های بتا، مقاومت به انسولین و کاهش سلول‌های بتا می‌باشد (۶۲). ابتلا به اختلالات قلبی عروقی در بیماران دیابتی نوع ۲، حدود دو تا سه برابر بیشتر از افراد دیگر است و عامل اصلی مرگ و میر در این دسته از بیماران است (۶۵). اخیراً GDF-15 به عنوان یکی از نشانگرهای مهم پلاسما که با سندروم قلبی و عروقی ارتباط دارد شناخته شد. GDF-15 یک سایتوکاین از خانواده فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF) است که برای اولین بار در سال ۱۹۹۷ از طریق سیستم سلولی ماکروفاژ فعال شد و در فیبروز، التهاب و تغییر وضعیت بطنی دخیل می‌باشد (۷). سطوح گلوکز بالا باعث افزایش GDF-15 و ترشح آن می‌شود که آپوپتوز سلول را در حالت بازخورد منفی تعدیل می‌کند (۳۰).

از طرفی چاقی و دیابت با التهاب درجه پایین همراه است (۲۶، ۵۰) و در این شرایط از بافت چرب به عنوان یک بافت اندوکراین برخی هورمون‌ها به نام آدیپوکاین ترشح می‌شود که می‌توان اثر ضد التهابی داشته باشند (۴۸). از جمله این پروتئین‌های ضد التهابی می‌توان به پنتراکسین-۳ اشاره کرد. پنتراکسین-۳ نقش ضد التهابی مهمی در التهاب وابسته به چاقی و دیابت دارد و به عنوان پروتئین مهارکننده سیگنالینگ پیش التهابی عمل می‌کند (۵۷). پنتراکسین-۳ پل

مطالعات نشان داده‌اند استویا حداقل کالری داشته و مصرف خوراکی آن با این که چندین برابر شیرین‌تر از شکر می‌باشد، قند خون را افزایش نمی‌دهد (۵۸، ۵۹). خواص ضدالتهابی گیاه استویا و تاثیرات هایپولیپیدمیک آن از طریق تعامل مصرف استویا و فعال‌سازی گیرنده‌های فعال‌کننده پروکسی‌زوم (PPARs) بررسی شده است. محققین در پژوهشی نشان دادند مصرف خوراکی عصاره استویا به مدت ۲۸ روز به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر وزن بدن به طور معناداری گلوکز خون ناشتا و تری‌گلیسیرید را در رت‌های دیابتی کاهش می‌دهد (Assaei et al., 2016). همچنین در پژوهش دیگری نشان داده شده است مصرف خوراکی عصاره استویا به مقدار ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر وزن بدن به مدت ۳۰ روز با وجود کاهش سطح ام‌تین، سبب کاهش معنادار میزان گلوکز و تری‌گلیسیرید در رت‌های دیابتی می‌شود (۳). محققین نشان دادند استویا قادر است $TNF-\alpha$ را در موش‌های دیابتی کاهش دهد و در نتیجه باعث کاهش التهاب می‌شود (۳۸).

با توجه به مطالعات گذشته و اهمیت پرداختن به شاخص‌های $GDF-15$ ، پتیراکسین-۳ و فتوئین B به دلیل ایفای نقش اساسی در تنظیم مقاومت به انسولین در افراد دیابتی و از طرفی روش‌های غیردرمانی پیشنهاد شده انجام فعالیت بدنی و استفاده از مکمل‌های طبیعی در بهبود افراد دیابتی و نبود مطالعه‌ای که تاثیر همزمان تمرین هوازی و مکمل استویا به عنوان یک مکمل آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی را روی $GDF-15$ ، پتیراکسین-۳ و فتوئین B در موش‌های دیابتی بررسی کند لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین هوازی همراه با مکمل استویا روی فتوئین b، پتیراکسین ۳ و $GDF-15$ در موش‌های دیابتی خواهد بود.

فاکتور تمایز رشد ۱۵ بعد از تمرینات اینتروال شدید افزایش معناداری پیدا می‌کند (۱۷). در مقابل در تحقیق رنگرز و همکاران نشان داده شد که پس از هشت هفته تمرین مقاومتی، $GDF-15$ در مردان مسن تغییرات قابل توجه و معنی‌داری نداشته است (۴۶). همچنین اثر یک جلسه ای حاد دوچرخه سواری بر فاکتور تمایز رشد ۱۵ باعث افزایش معنادار این متغییر شد (۲۵). ولی مونک و همکاران در پژوهشی در شش ماه تمرین‌های ورزشی منظم در افراد مبتلا به بیماری کرونری، عدم تغییر در سطوح $GDF-15$ را گزارش کردند (۴۰). ضمن استفاده از تمرینات هوازی به دلیل تاثیرات مثبت آن‌ها امروزه مصرف مکمل‌ها و داروهای گیاهی توجه افراد زیادی را به خود جلب کرده است. تحقیقات جدید بهره‌مندی از گیاهان دارویی را در بهبود سلامت، پیشگیری و همچنین درمان بیماری دیابت نوع ۲ موثر می‌دانند. یکی از انواع بسیار زیاد این گیاهان، گیاه استویا (*Stevia rebaudiana* Bertoni) از خانواده Asteraceae است. خواستگاه استویا در آمریکای جنوبی، پاراگوئه و برزیل است. در ایران این گیاه با همان نام استویا روییده می‌شود و به دمای متوسط ۱۵ تا ۳۸ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۸۰ درصد نیاز دارد. استویا گیاهی شیرین‌کننده است و قدرت شیرین‌کنندگی ۳۰۰-۱۵۰ برابر بیشتر از شکر گزارش شده است (۷۰). استویا به دلیل دارا بودن ترکیبات شیرین غیر قابل هضم و جذب در بدن مورد توجه صنایع تولید غذاهای رژیمی قرار گرفته است. ترکیبات شیرین‌کنندگی موثر استویا شامل دیلکوساید، ریبایدیوساید نوع A، B، C، D و E، ستوایزد و استوایوبایزد می‌باشد. همچنین سرشار از متابولیت‌هایی مانند بتا-کاروتن، تیامین، اوستروئینولین، ریبولوین، ترپن‌های متنوع و لائونوئیدها هستند که مزایای دارویی استویا ناشی از این ترکیبات می‌باشد.

مواد و روش‌ها

با توجه به هدف تحقیق که بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی و مکمل استویا بر برخی شاخص‌های التهابی در موش‌های دیابتی نوع ۱، می‌توان در این فصل بر کلیه روش‌ها، آزمون‌ها و وسایلی که به کار گرفته شده اشاره کرد. نمونه‌های پژوهش حاضر را موش‌های آزمایشگاهی تشکیل دادند. با توجه به این که آزمودنی‌ها در آزمایشگاه به لحاظ بسیاری از متغیرها تحت کنترل بودند، از این رو پژوهش حاضر از نوع تجربی می‌باشد. موش‌ها در سن ۸-۶ هفته با میانگین وزنی 10 ± 180 از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. در محیط آزمایشگاهی موش‌ها به مدت ۴ هفته با غذای پرچیره (۷۰ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه) تغذیه شدند. وزن موش‌ها بعد از ۱۲ هفته به ۲۴۰ تا ۲۵۰ رسید سپس به طور تصادفی و بر اساس وزن بدن آن‌ها به ۴ گروه به شرح زیر تقسیم شدند: گروه سالم، گروه دیابتی نوع ۱، گروه دیابتی نوع ۱ + مکمل استویا، گروه دیابتی نوع ۱ + تمرین استقامتی، گروه دیابتی نوع ۱ + مکمل استویا + تمرین استقامتی

محیط انجام تحقیق: آزمودنی‌ها در طی مراحل پژوهش در گروه‌های مختلف در قفس‌های استاندارد، پلی‌کربنات شفاف به ابعاد $30 \times 15 \times 15$ سانتی‌متر ساخت شرکت صنایع رازی راد هر قفس ۲ رت با دمای محیط 2 ± 20 درجه سانتیگراد و رطوبت 5 ± 50 درصد به همراه تهویه مناسب و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری گردیدند.

تغذیه آزمودنی‌ها: غذای مورد نیاز آنها که از شرکت خوراک دام مینو صباح به صورت پلت تهیه و آب مورد نیاز آنها به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آنان قرار گرفت. و جیره غذایی رت‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

برنامه تمرینی و نحوه اجرای آن: در تحقیق حاضر تردمیل مورد استفاده ۵ بانده می‌باشد که برای بار اول ۵ سر رت در آن جهت تمرین قرار داده می‌شود. در برنامه تمرینی رت‌ها برای مدت ۵۶ روز به تمرین دویدن خواهند پرداخت (جدول ۲). بار تمرینی برای گروه‌های تمرین پس از آشناسازی ۵ روزه در هفته اول در هفته دوم و سوم با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه، هفته چهارم و پنجم ۲۵ متر بر دقیقه و هفته ششم تا هشتم با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه دویدند (۵۸، ۵۹).

نحوه دیابتی کردن موش‌ها: قبل از تزریق محلول استرپتوزوتوسین، میباید موش‌ها ۱۸ ساعت ناشتا بودند. مصرف آب بلامانع است. از محلول بافری سیترات با اسیدیته ۴/۵ و غلظت ۲۰ میلی مولار استفاده شد. مقدار استرپتوزوتوسین تزریقی ۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان که به صورت تزریق صفاقی انجام شد. بعد از ۷۲ ساعت قند خون اندازه گیری شد و موش‌هایی که قند خون آنها بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود دیابتی نوع ۱ شدند (۵۸، ۵۹).

نحوه مصرف مکمل استویا: گروه‌های تجربی طی دوره مداخله مقدار مکمل استویا را به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ دریافت کردند (۳۵). ۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی، آزمودنی‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و نمونه‌گیری خونی در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد ریخته و با دور ۳۰۰۰ و به مدت پانزده دقیقه سانتریفیوژ شده و پلاسما جداسازی و شاخص‌های مورد نظر اندازه گرفته شد. مقادیر پتیراکسین ۳ پلاسمایی با استفاده از کیت شرکت (Wuhan USCN Business Co., Caidian Qu, WuhanShi, Hubei Sheng, China) ساخت کشور

انسولینی به روش HOMA-IR با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا طیف فرمول زیر محاسبه شد: $22/5 \text{ (میلی مول بر لیتر) [گلوکز ناشتا} \times \text{میکروواحد بر میلی لیتر] انسولین ناشتا) = HOMA-IR}$

تجزیه و تحلیل داده‌ها: از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. از آزمون کلموگروف اسمیرنوف برای نشان دادن این‌که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند یا نه، استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون آماری پارامتریک آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی به منظور بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار $0/05$ $p \leq$ به معنای رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

چین و شماره کاتالوگ SEK411Ra و فتوئین B پلاسمایی نیز به استفاده از کیت شرکت (Wuhan USCN Business Co., Caidian Qu, WuhanShi, Hubei Sheng, China) ساخت کشور چین و شماره کاتالوگ SEB860Ra با استفاده از دستگاه الایزا اندازه‌گیری شد. مقادیر GDF-15 با استفاده از کیت (Wuhan USCN Business Co., Caidian Qu, WuhanShi, Hubei Sheng, China) با شماره کیت SEC034Ra و با استفاده از دستگاه الایزا اندازه‌گیری شد. غلظت پلاسمایی انسولین با استفاده از کیت شرکت Zelbio ساخت کشور آلمان و سطح پلاسمایی گلوکز به روش آنزیماتیک با استفاده از کیت پارس آزمون، ساخت کشور ایران اندازه‌گیری شد. مقاومت

جدول ۱- جیره غذایی رت‌ها

ترکیب	مقدار در ۱۰۰ گرم	درصد
کربوهیدرات	۱۷۵	۵۸
چربی	۳۹	۱۳
پروتئین	۸۴	۲۸
مجموع	۳۰۲	۱۰۰

جدول ۳-۱ پروتکل تمرین هوازی

زمان	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸
سرعت (m/min)	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۰
مدت (min)	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵

نتایج

ابتدا توزیع داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت و با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک از طبیعی بودن توزیع داده‌ها اطمینان حاصل شد ($p > 0/05$). استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر فتوئین b- موجود در پلاسمای موش‌های دیابتی نوع-۱ در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ($F=18/80, p < 0/0001$). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین گروه سالم با گروه‌های کنترل ($p < 0/0001$)، مکمل

و تمرین ($p < 0/0001$) و تمرین ($p = 0/016$) معنی‌دار و با گروه مکمل تمرین غیرمعنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت بین کنترل با گروه‌های تمرین ($p = 0/001$) و مکمل تمرین معنی‌دار ($p < 0/0001$) و با گروه مکمل ($p = 0/14$) غیر معنی‌دار بود. تفاوت بین گروه مکمل با تمرین غیرمعنی‌دار ($p = 0/97$) و با گروه مکمل تمرین معنی‌دار بود ($p = 0/004$) در حالی تفاوت دو گروه تمرین و تمرین مکمل از نظر آماری غیرمعنی‌دار نبود ($p = 0/33$) (نمودار ۱).

نتایج

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر پنتراکسین-۳ موجود در پلاسمای موش‌های دیابتی نوع-۱ در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ($p = 0/008$)، $(F=4/12)$ ، آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین گروه سالم با گروه کنترل ($p = 0/004$) معنی‌دار، ولی با گروه‌های مکمل ($p = 0/12$)، تمرین ($p = 0/09$) و مکمل تمرین ($p = 0/15$) غیرمعنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت بین کنترل با گروه‌های تمرین مکمل + تمرین و مکمل غیر معنی‌دار بود. تفاوت بین گروه مکمل هم با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین غیرمعنی‌دار بود. این تفاوت غیرمعنی‌دار بین گروه‌های مکمل تمرین و تمرین نیز وجود داشت (نمودار ۴).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر گلوکز موجود در پلاسمای موش‌های دیابتی نوع-۱ در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ($p < 0/0001$)، $(F=117/4)$

آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین گروه سالم با گروه کنترل، مکمل تمرین و مکمل تمرین معنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت بین گروه کنترل با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین ($p < 0/0001$) معنی-دار ولی با گروه مکمل ($p = 0/40$) غیرمعنی‌دار بود. همچنین تفاوت بین گروه مکمل هم با گروه تمرین ($p = 0/540$) غیرمعنی‌دار ولی با گروه مکمل تمرین ($p = 0/004$) معنی‌دار بود. تفاوت بین گروه‌های مکمل تمرین و تمرین نیز غیرمعنی‌دار بود ($p > 0/99$) (نمودار ۵).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر مقاومت به انسولین موجود در موش‌های دیابتی نوع-۱ در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ($p < 0/0001$)، $(F=99/9)$ ، آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین گروه سالم با گروه کنترل، مکمل تمرین و مکمل تمرین معنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت بین گروه

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر پنتراکسین-۳ موجود در پلاسمای موش‌های دیابتی نوع-۱ در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ($p = 0/008$)، $(F=4/12)$ ،

آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین گروه سالم با گروه کنترل ($p = 0/004$) معنی‌دار، ولی با گروه‌های مکمل ($p = 0/12$)، تمرین ($p = 0/09$) و مکمل تمرین ($p = 0/15$) غیرمعنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت بین کنترل با گروه‌های تمرین مکمل + تمرین و مکمل غیر معنی‌دار بود. تفاوت بین گروه مکمل هم با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین غیرمعنی‌دار بود. این تفاوت غیرمعنی‌دار بین گروه‌های تمرین و تمرین مکمل نیز وجود داشت (نمودار ۲).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر GDF-15 موجود در پلاسمای موش‌های دیابتی نوع-۱ در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ($p = 0/002$)، $(F=5/20)$

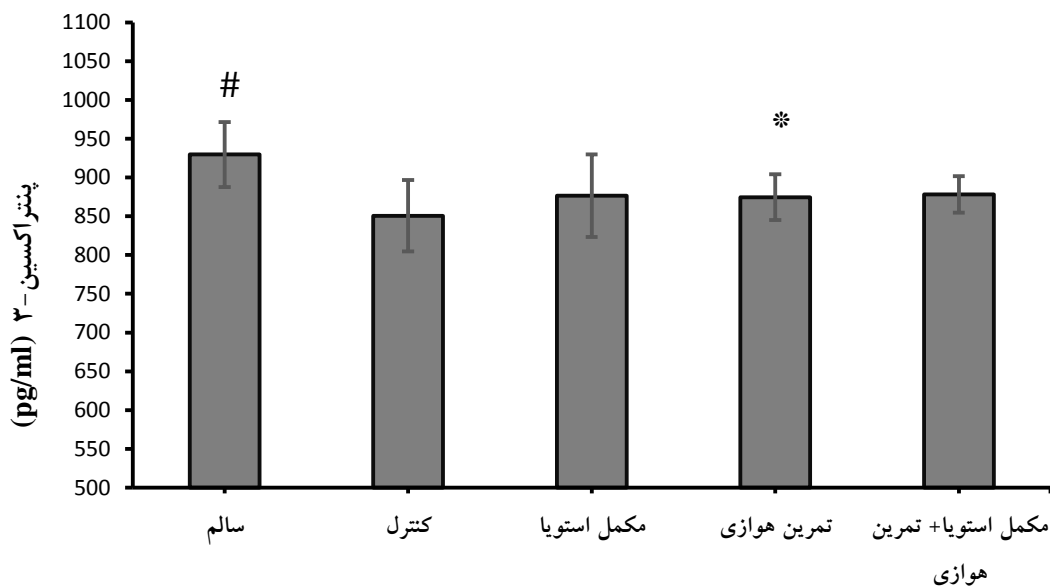
آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که تفاوت بین گروه سالم با گروه کنترل ($p = 0/007$) و مکمل ($p = 0/042$) معنی‌دار، ولی با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین غیرمعنی‌دار می‌باشد. همچنین تفاوت بین کنترل با گروه‌های تمرین و مکمل ($p = 0/23$) غیر معنی‌دار ولی با مکمل تمرین ($p = 0/028$) معنی‌دار بود. تفاوت بین گروه مکمل هم با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین ($p = 0/15$) غیرمعنی‌دار بود. این تفاوت غیرمعنی‌دار بین گروه‌های مکمل تمرین و تمرین نیز وجود داشت (نمودار ۳).

استفاده از آزمون آنوای یک سویه جهت بررسی تفاوت بین مقادیر انسولین موجود در پلاسمای موش‌های دیابتی نوع-۱ در گروه‌های مختلف، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان داد ($p < 0/0001$)،

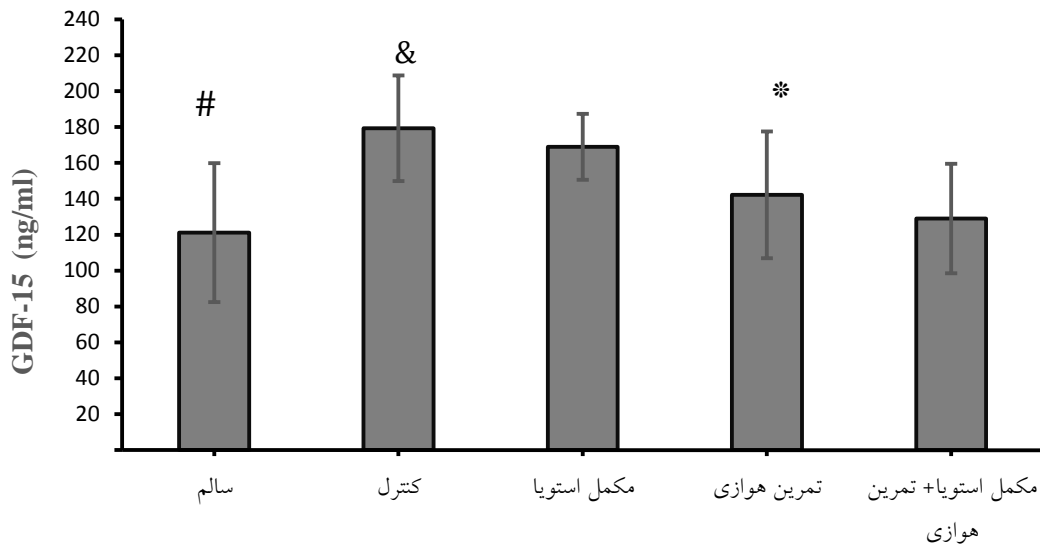
کنترل با گروه‌های مکمل ($p = 0/021$)، تمرین و مکمل تمرین معنی‌دار بود. همچنین تفاوت بین گروه مکمل هم با گروه تمرین ($p = 0/012$) و گروه مکمل تمرین معنی‌دار بود ($p < 0/0001$) در حالی که تفاوت بین گروه‌های مکمل تمرین و تمرین غیرمعنی‌دار بود (نمودار ۶).



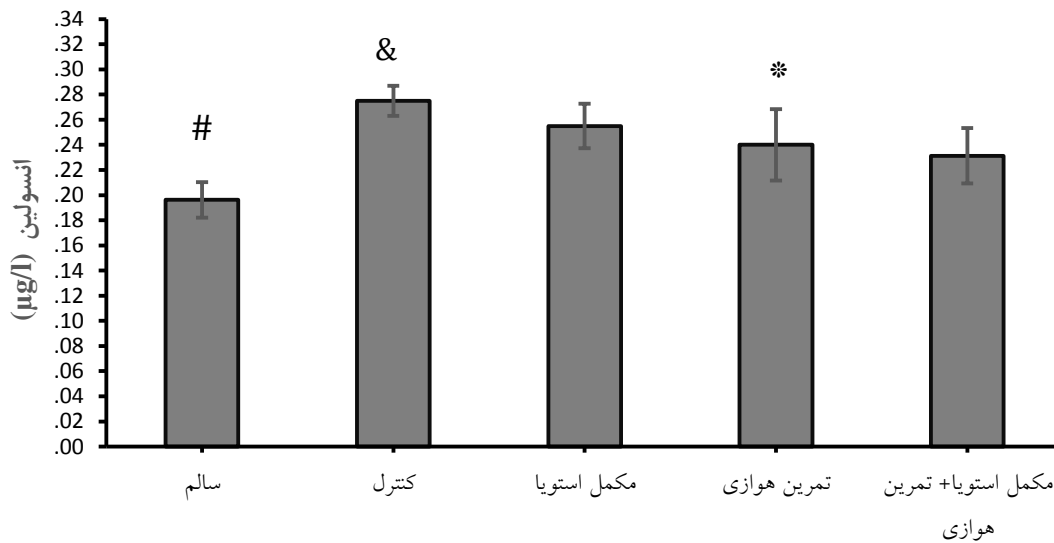
نمودار ۱. میانگین \pm انحراف معیار مقادیر فتوئین b پلاسما در موش‌های دیابتی نوع-۱ بعد از ۸ هفته دوره تحقیق. علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با گروه‌های دیگر غیر از گروه تمرین مکمل می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین می‌باشد. علامت © نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین میانگین گروه‌های مکمل و مکمل تمرین می‌باشد.



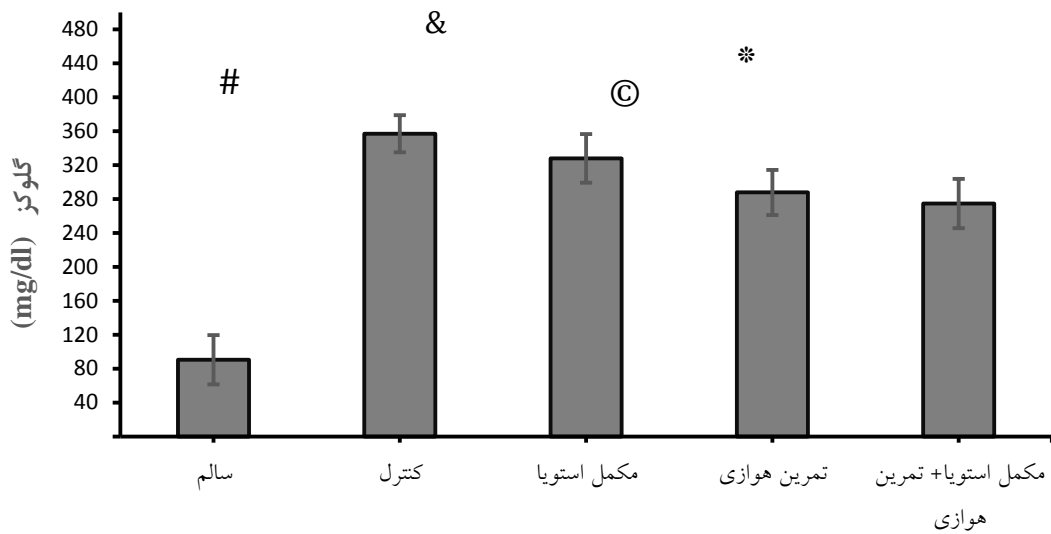
نمودار ۲. میانگین \pm انحراف معیار مقادیر پنتراکسین-۳ پلاسما در موش‌های دیابتی نوع-۱ بعد از ۸ هفته دوره تحقیق. علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با گروه کنترل می‌باشد.



نمودار ۳. میانگین \pm انحراف معیار مقادیر GDF-15 در موش‌های دیابتی نوع-۱ بعد از ۸ هفته دوره تحقیق. علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با گروه‌های کنترل و مکمل می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه کنترل با گروه مکمل تمرین می‌باشد.



نمودار ۴. میانگین \pm انحراف معیار مقادیر انسولین پلاسما در موش‌های دیابتی نوع-۱ بعد از ۸ هفته دوره تحقیق. علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با همه گروه‌های دیگر می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار گروه کنترل با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین می‌باشد.



نمودار ۵. میانگین \pm انحراف معیار مقادیر گلوکز پلاسما در موش‌های دیابتی نوع-۱ بعد از ۸ هفته دوره تحقیق. علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با همه گروه‌های دیگر می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار گروه کنترل با گروه‌های تمرین و مکمل تمرین می‌باشد. علامت © نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مکمل و مکمل تمرین می‌باشد.



نمودار ۶. میانگین \pm انحراف معیار مقادیر مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع-۱ بعد از ۸ هفته دوره تحقیق. علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروهی می‌باشد. علامت # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار میانگین گروه سالم با همه گروه‌های دیگر می‌باشد. علامت & نشان دهنده تفاوت معنی‌دار گروه کنترل با همه گروه‌های دیگر می‌باشد. علامت © نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مکمل با همه گروه‌های دیگر می‌باشد.

بحث

موش‌های دیابتی نوع ۱ اجرا شد. یافته اصلی مطالعه حاضر این بود که سطوح فتوئین B و GDF-15 در گروه تمرین هوازی به صورت معناداری کاهش و

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل استویا بر روی فتوئین B، پتیراکسین ۳، GDF-15 و مقاومت به انسولین در

به انسولین را نشان داد و کاهش سطوح فتوئین B با بهبود معنادار میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های مداخله همراه بود.

به نظر می‌رسد که تأثیرات تمرین ورزشی در کاهش سطوح فتوئین‌ها بسته به نوع تمرین ورزشی نیز می‌تواند متفاوت باشد. محققان در پژوهشی روی مردان چاق دریافتند که سه نوع تمرین مقاومتی سنتی، دایره-ای و تناوبی به کاهش معنادار سطوح فتوئین A منجر می‌شود، اما کاهش معنادار سطوح فتوئین B را تنها در گروه تمرین مقاومتی دایره‌ای و تناوبی نشان دادند که محققان کاهش سطوح فتوئین B را به تأثیرات ضدالتهابی تمرین ورزشی نسبت دادند (۶۱) که باتوجه به تعامل بین فتوئین B با التهاب (۴۷)، این فرضیه منطقی به نظر می‌رسد. هرچند که باتوجه به نقش تمرینات ورزشی در کاهش توده چربی و نقش بافت چربی در ترشح فتوئین B می‌توان کاهش توده چربی را نیز به عنوان یکی از سازوکارهای کاهش فتوئین B در نظر گرفت و در تایید نقش بافت چربی در ترشح فتوئین‌ها، فتوئین A و فتوئین B هر دو به عنوان آدیپو/هیپاتوکاین نیز شناخته شده‌اند (۲۷).

علاوه بر نقش فتوئین A در پاتورنر دیابت نوع ۲ (۳۲)، گزارش شده است که سطوح فتوئین B در بیماران مبتلا به NAFLD یا دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم افزایش پیدا می‌کند و NAFLD و سطوح بالاتر فتوئین B را به عنوان یک عامل خطرزا برای بروز دیابت نوع ۲ معرفی کردند. البته این محققان نشان دادند که NAFLD و نه فتوئین B به بروز دیابت نوع ۲ منجر می‌شود و در این رابطه نتیجه گرفتند که NAFLD به افزایش سطوح سرمی فتوئین B منجر می‌گردد و افزایش سطوح فتوئین B نیز منجر به تنظیم افزایشی سطوح انسولین ناشتایی می‌شود که این تغییرات به نوبه خود موجب القای مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌شود (۳۲). باوجود این

سطوح پنتراکسین ۳ نیز به صورت معناداری افزایش یافته است. تغییرات فوق با کاهش معنادار میزان مقاومت به انسولین همراه بود. تمرین ورزشی منظم دارای تأثیرات مثبت متعددی بر سلامتی است و منجر به کاهش سطوح گلوکز خون، افزایش آمادگی جسمانی، کاهش وزن بدن، بهبود عملکرد جسمانی و کاهش خطر توسعه بیماری‌های غیرواگیر می‌شود (۷۴، ۶۳، ۴۹). تمرین ورزشی اغلب برای مدیریت گلوکز خون تجویز می‌شود و تأثیرات مثبت آن برای بهبود جابجایی GLUT-4 به غشای سلول و تسهیل انتقال گلوکز به درون سلول نشان داده شده است (۶۰). بر همین اساس، تمرینات ورزشی به عنوان یک استراتژی موثر برای مدیریت دیابت مورد توجه قرار گرفته است که تأثیرات مثبت آن در پیشگیری و همچنین درمان مقاومت به انسولین در دیابت وابسته و غیروابسته به انسولین نشان داده شده است (۲۲). مطالعه حاضر نشان داد که تأثیرات مثبت تمرین هوازی در دیابت نوع ۱ از جمله در بهبود مقاومت به انسولین تا حدودی بواسطه تنظیم کاهشی سطوح سرمی فتوئین B و GDF-15 و همچنین تنظیم افزایشی سطوح پنتراکسین ۳ اعمال می‌شود، هرچند که شناسایی سازوکارهای دقیق آن مستلزم بررسی بیشتر است.

برخی محققان همبستگی مثبتی را بین بیان mRNA کبدی فتوئین B و فتوئین A با محتوی تری‌گلیسیرید کبدی نشان داده‌اند، اما تنها فتوئین A با میزان HOMA-IR همبستگی داشت و این همبستگی برای فتوئین B مشاهده نگردید (۴۵). در همین راستا، محققان گزارش کرده‌اند که کاهش وزن بدن ناشی از رژیم غذایی با کاهش سطوح فتوئین B همراه است و فتوئین B را به عنوان رابط بین بافت چربی و کبد در طول کاهش وزن در نظر گرفتند (۳۱). نتایج حاضر نیز همسویی تغییرات در سطوح فتوئین B و مقاومت

طرف دیگر، باتوجه به اینکه GDF-15 نقش مهمی در پاتورژن اختلالات مختلف از جمله دیابت دارد، هدف قرار دادن GDF-15 به عنوان یک استراتژی موثر به منظور مقابله با تاثیرات دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی مورد توجه قرار گرفته است (۱). باوجود این، کریسوورگیس و همکاران (۲۰۱۴) برخلاف این گفته‌ها گزارش کردند که افزایش بیان GDF-15 یک هدف درمانی بالقوه در پیشگیری و درمان چاقی و مقاومت به انسولین بواسطه تعدیل فعالیت متابولیک از طریق افزایش بیان ژن‌های ترموژنیک و لیپولیتیک کلیدی در بافت چربی سفید و بافت چربی قهوه‌ای می‌باشد (۱۱). نتایج حاضر، تمرین هوازی را به عنوان یک استراتژی موثر برای تعدیل سطوح سرمی GDF-15 نشان داد.

باوجود اینکه سطوح GDF-15 در وضعیت‌های فیزیولوژیک خیلی بالا نیست، اما سطوح GDF-15 طی وضعیت‌های پاتولوژیک مختلف از قبیل نارسایی قلبی و کلیوی، بیماری مزمن کبدی، انواع مختلف سرطان، بیماری‌های التهابی مزمن (برای مثال روماتوئید آترتیت) و بیماری‌های میتوکندریایی به صورت قابل توجهی افزایش می‌یابد (۶۴، ۳۳). گزارش شده است که سطوح GDF-15 در افراد مبتلا به چاقی و دیابت نوع ۲ افزایش پیدا می‌کند و سطوح آن دارای همبستگی مثبتی با وزن بدن و توده بافت چربی است (۱۴) که احتمالاً افزایش سطوح GDF-15 در این وضعیت‌های همانند افزایش انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ یک سازوکار جبرانی به منظور حفظ تاثیرات فیزیولوژیک آن باشد. باوجود این، نتایج حاضر نشان داد که تمرین ورزشی بواسطه کاهش سطوح GDF-15 و بهبود مقاومت به انسولین می‌تواند نیاز جبرانی به افزایش GDF-15 را در موش‌های دیابتی نوع ۱ به صورت معناداری کاهش دهد. در پژوهشی روی زنان مبتلا به سندرم متابولیک،

گفته‌ها، نتایج در رابطه با تغییرات سطوح فتوئین B در بیماران دیابتی نوع ۲ ضد و نقیض است و جنسیت نیز یک عامل تاثیرگذار است. در همین رابطه، الماراشدا و همکاران (۲۰۲۲) در پژوهشی دیگر نشان دادند که باوجود افزایش معنادار سطوح فتوئین B در وضعیت پیش‌دیابتی، سطوح این آدیپو/هپاتوکاین در بیماران دیابتی تفاوتی با افراد سالم نداشته است. مقایسه زنان و مردان نیز نشان داد که افزایش سطوح فتوئین B در وضعیت پیش‌دیابتی تنها در زنان معنادار بوده است و تفاوت معناداری در وضعیت پیش‌دیابتی و دیابتی با گروه کنترل برای سطوح فتوئین B مشاهده نشد (۴). در پژوهشی دیگر، محققان کاهش سطوح فتوئین B در بیماری کلیوی مرحله انتهایی مبتلا به دیابت نوع ۲ را به بروز نارسایی کلیوی در این بیماران نسبت دادند، اما باتوجه به اینکه کاهش سطوح فتوئین B در افراد دیابتی نوع ۲ فاقد نارسایی کلیوی در مقایسه با افراد سالم کنترل نیز مشاهده شد، محققان عنوان کردند که تعیین سازوکار کاهش سطوح این هپاتوکاین در دیابت نوع ۲ نیازمند بررسی بیشتر است (۲۷، ۲۸).

علاوه بر فتوئین B، نتایج حاضر تنظیم کاهشی سطوح GDF-15 را نیز با تمرینات هوازی نشان داد. گزارش شده است که سطوح سرمی GDF-15 در افراد چاق و دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد کنترل به ترتیب ۱/۲ و ۲ برابر افزایش پیدا می‌کند و سطوح سرمی GDF-15 دارای همبستگی مثبت با وزن بدن، درصد چربی، سطوح گلوکز، تری‌گلیسیرید و HbA1c می‌باشد (۱۴). این یافته‌ها تایید می‌کند که GDF-15 یک عامل خطرزا برای مقاومت به انسولین و دیابت است. گزارش شده است که سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از قبیل TNF- α و IL-6 منجر به تحریک بیان GDF-15 mRNA در ماکروفازهای فعال شده می‌شوند که نشان می‌دهد GDF-15 می‌تواند به عنوان یک بازدارنده اتوکراین در طول پاسخ التهابی عمل کند (۱۶، ۶). از

چاق همراه است و افزایش سطوح آن را به عنوان یک نشانگر بهبود متابولیک در این افراد در نظر گرفتند (۸). افزایش سطوح این آدیپو/هپاتوکاین را می‌توان به تأثیرات مثبت آن در مقابله با چاقی نسبت داد. به نحویکه GDF-15 بواسطه افزایش ژن‌های کلیدی ترموزنیک و لیپولیتیک موجب افزایش ترموزنز، لیپولیز و همچنین اکسیداسیون هوازی می‌شود (۱۱). با وجود این، تأثیرات مثبت GDF-15 در وضعیت‌های پاتولوژیک مختل می‌شود و مشاهده افزایش سطوح GDF-15 در افراد چاق و دیابتی نوع ۲ (۱۴) این ادعا را تایید می‌کند.

افزایش سطوح پتیراکسین ۳ یکی دیگر از سازوکارهای بهبود مقاومت به انسولین در نمونه‌های دیابتی مطالعه حاضر متعاقب هشت هفته تمرین هوازی بود. تمرین ورزشی به عنوان یک عامل محرک برای افزایش سطوح پتیراکسین ۳ در نظر گرفته شده است و افزایش سطوح آن را حتی بعد از چهار هفته تمرین هوازی در افراد میانسال و سالمند نشان دادند و افزایش سطوح پتیراکسین ۳ تا هفته هشتم همچنان ادامه داشت که بر تأثیر مدت زمان تمرین ورزشی اعمال شده در تغییرات مشاهده شده در سطوح پتیراکسین ۳ تأکید دارد و محققان تنظیم افزایشی سطوح پتیراکسین ۳ را به عنوان یکی از سازوکارهای کاهش سختی شریانی بواسطه افزایش سطوح نیتریک اکسید در نظر گرفتند (۷۱). به نظر می‌رسد کاهش وزن بدن می‌تواند یکی از سازوکارهای بالقوه برای افزایش مشاهده شده در سطوح پتیراکسین ۳ باشد و در همین راستا، محققان در پژوهشی روی مردان دارای اضافه وزن و چاق نشان دادند که کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی به تنهایی و همراه با تمرین هوازی به افزایش معنادار سطوح پتیراکسین ۳ منجر شده است و محققان افزایش سطوح پتیراکسین ۳ را به کاهش BMI نسبت دادند (۷۲). نتایج ضد و نقیضی در رابطه با تغییرات سطوح

محققان همسو با یافته‌های حاضر کاهش معنادار سطوح انسولین، گلوکز، مقاومت به انسولین و GDF-15 را بعد از ۱۲ هفته تمرین هوازی نشان دادند و محققان GDF-15 را به عنوان یک علامت پیش‌آگهی و تشخیصی برای بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیک مانند دیابت معرفی کردند (۳۶). با توجه به اینکه بیان GDF-15 در بافت چربی احشایی و زیرپوستی و همچنین بافت کبد طی وضعیت چاقی در نمونه‌های حیوانی (موش) افزایش پیدا می‌کند (۶۸)، احتمالاً تمرین هوازی بواسطه کاهش بیان GDF-15 در بافت چربی و در نتیجه کاهش ترشح آن به درون جریان خون به تنظیم کاهش سطوح GDF-15 منجر شده است. در پژوهشی روی مردان دارای اضافه وزن، محققان نشان دادند که هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط و تمرین تناوبی شدید نمی‌تواند تحریک لازم برای کاهش معنادار سطوح GDF-15 را فراهم کند (۳۹). این یافته‌های تأکید می‌کند که تغییرات مشاهده شده در سطوح GDF-15 می‌تواند بسته به نوع برنامه تمرین ورزشی اعمال شده، شدت و مدت تمرین و همچنین وضعیت و شرایط آزمودنی‌ها متغیر باشد.

مقدسی و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی با بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات هوازی و مقاومتی بر سطوح GDF-15 در بیماران دیابتی نوع ۱ نتایج مطالعه پیش رو را نقض کردند و افزایش سطوح GDF-15 را در هر دو گروه تمرین هوازی و مقاومتی مشاهده کردند که نتایج این پژوهش بیانگر تأثیرگذاری بیشتر تمرین هوازی در مقایسه با تمرین مقاومتی در افزایش GDF-15 بود (۳۷)، اگرچه سازوکار تنظیم افزایشی GDF-15 با تمرین ورزشی نامشخص است. برخی محققان نیز عنوان کرده‌اند که مداخلات سبک زندگی شامل محدودیت کالریک و تمرینات ورزشی با افزایش معنادار سطوح GDF-15 در افراد دارای اضافه وزن و

GLUT-4 در عضله اسکلتی همبستگی منفی معناداری با سطوح گلوکز داشت و نهایتاً اینکه میزان بیان پتتراکسین ۳ در عضله اسکلتی همبستگی مثبت معناداری با سطوح GLUT-4 نشان داد و محققان بر این اساس نتیجه گرفتند که پتتراکسین ۳ می‌تواند نقش قابل توجهی در افزایش حساسیت انسولین در عضلات اسکلتی داشته باشد (۳۴). نتایج حاضر نیز نقش افزایش سطوح پتتراکسین ۳ ناشی از تمرینات هوازی را در بهبود حساسیت انسولین نشان داد. باوجود این، اطلاع زیادی در مورد تاثیر تمرینات ورزشی بر سطوح پتتراکسین ۳ در نمونه‌های دیابتی بویژه دیابت نوع ۱ در دست نیست، اما محققان عنوان کردند که تاثیرات مثبت تمرینات تداومی و تناوبی شدید در زنان دیابتی نوع ۲ از جمله در بهبود مقاومت به انسولین و ترکیب بدن مستقل از تغییرات در سطوح پتتراکسین ۳ اعمال می‌شود و تمرینات تداومی و تناوبی شدید تاثیری بر سطوح پتتراکسین ۳ نداشته است و احتمالاً سازوکارهای دیگری غیر از پتتراکسین ۳ در اعمال تاثیرات مثبت تمرین ورزشی در نمونه‌های دیابتی تاثیرگذار هستند که از جمله آنها محققان به کاهش سطوح عوامل التهابی از قبیل گالکتین ۳، IL-6 و TNF- α اشاره کردند (۷۲) که متأسفانه تغییرات در سطوح این عوامل در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار نگرفته است.

تاثیر پتتراکسین ۳ در بهبود مقاومت به انسولین را می‌توان تا حدودی به تاثیرات ضدالتهابی پتتراکسین ۳ نیز نسبت داد و محققان در این رابطه نشان داده‌اند که پتتراکسین ۳ در برخی وضعیت‌های خاص می‌تواند یک عامل ضدالتهابی باشد و تحریک آزمایشگاهی سلول‌های تک هسته‌ای محیطی خون (PBMGs) با پتتراکسین ۳ موجب افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی از قبیل IL-10 می‌شود، اما تغییری در تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-1 β ، IL-6 و

پتتراکسین ۳ در افراد چاق و تعامل آن با درصد چربی بدن و سطوح گلوکز گزارش شده است. به نحویکه کاراکاس و همکاران (۲۰۱۳) در پژوهشی نشان دادند که با افزایش BMI و WHR، میزان پتتراکسین ۳ گردش خون نیز افزایش پیدا می‌کند و همسو با افزایش سطوح گلوکز، تنظیم افزایشی سطوح پتتراکسین ۳ نیز مشاهده شد و بر همین اساس، پتتراکسین ۳ را به عنوان یک نشانگر شدت سندرم متابولیک معرفی کردند (۲۴). برخلاف این گفته‌ها، مقایسه افراد دارای اضافه وزن و چاق با افراد دارای وزن طبیعی، کاهش معنادار سطوح پتتراکسین ۳ را در افراد دارای اضافه وزن و چاق نشان داد (۳۵). برخی محققان نیز همبستگی منفی را بین سطوح پتتراکسین ۳ با درصد چربی بدن و شاخص توده بدن نشان داده‌اند و با بررسی تاثیر پنج سال رژیم غذایی نوردیک (Nordic) مشتمل بر غذاهای با چربی اشباع پایین و فیبر زیاد در مردان دارای اضافه وزن سالمند نشان دادند که همزمان با کاهش وزن بدن، سطوح پتتراکسین ۳ نیز به صورت معناداری افزایش یافته است (۶۷).

بررسی‌های صورت گرفته همبستگی منفی بین سطوح پتتراکسین ۳ با میزان مقاومت به انسولین در کودکان و بزرگسالان چاق را نشان داده‌اند (۱۲). کاهش مشاهده شده در سطوح پتتراکسین ۳ در نمونه‌های چاق را می‌توان به کاهش بیان آن در بافت‌های مختلف از جمله عضلات اسکلتی و بافت چربی نسبت داد. میاکی و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهشی روی موش‌های چاق دیابتی این ادعا را تایید کردند و دریافتند که سطوح پروتئین پتتراکسین ۳ در بافت‌های عضلانی و چربی در موش‌های چاق دیابتی در مقایسه با موش‌های سالم به صورت معناداری کاهش پیدا می‌کند که کاهش پروتئین پتتراکسین ۳ با کاهش سطوح پروتئین GLUT-4 در بافت عضلانی همراه بود و سطوح

بواسطه پایین آوردن فرآیندهای گلیکوزنولیز و گلوکونئوزنز می‌تواند تاثیر هیپوگلیسمی اعمال کند (۲۳). در مطالعه حاضر نیز تاثیرات ضددیابتی استویا به تنهایی و بویژه همراه با تمرین ورزشی نشان داده شد.

در تایید یافته‌های حاضر، تاثیر سینرژیک مصرف استویا همراه با تمرین ورزشی در بهبود نیمرخ لیپیدی و افزایش سطوح امتین ۱ را در رت‌های دیابتی شده با STZ نشان دادند و بر همین اساس، نتیجه گرفتند که مصرف همزمان استویا با تمرین ورزشی می‌تواند نقش مهمی در بهبود وضعیت‌های التهابی در نمونه‌های دیابتی داشته باشد (۲). محققان در پژوهشی دیگر بر روی رت‌های دیابتی یافته‌های حاضر را تایید کردند و دریافتند که چهار هفته تمرین استقامتی (به صورت شنا کردن) و عصاره استویا به تنهایی به کاهش معنادار سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین منجر می‌شود و افزایش سطوح انسولین نیز در هر دو گروه تمرین استقامتی و استویا در مقایسه با گروه کنترل دیابتی معنادار بود که محققان تاثیرات مثبت تمرین استقامتی و مصرف استویا در رت‌های دیابتی را به تاثیرات آنتی‌اکسیدانی شامل کاهش سطوح MDA، افزایش سطوح کاتالاز و افزایش بیان Nrf-2 نسبت دادند (۲۱). باوجود این، متأسفانه در مطالعه فوق تاثیرات همزمان مصرف استویا و تمرین استقامتی به منظور تعیین تاثیر سینرژیک عصاره استویا و تمرین ورزشی مورد بررسی قرار نگرفته بود.

تاثیرات هیپوگلیسمیک و ضددیابتی استویا از طریق سازوکارهای مختلفی اعمال می‌شود و محققان گزارش کرده‌اند که نقش استویا در تنظیم گلوکز گردش خون نه تنها از طریق افزایش ترشح انسولین وابسته به دوز و در نتیجه افزایش مصرف گلوکز، بلکه به دلیل کاهش بیان ژن فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز (PEPCK) به صورت وابسته دوز اتفاق می‌افتد

TNF- α مشاهده نشد (۵۶). محققان تاثیرات ضدالتهابی پتتراکسین ۳ از جمله در بافت چربی را به تعدیل NF- κ B و فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی p44/42 MAPK (Erk1/2) نسبت داده‌اند (۱۹). علاوه بر این، پتتراکسین ۳ بواسطه تعدیل مسیر پیام‌رسانی گیرنده شبه تول (TLR) نیز می‌تواند به کاهش پاسخ‌های التهابی منجر گردد (۲۹). از آنجایی که التهاب مزمن ناشی از چاقی یک عامل کلیدی در پاتوژنز مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک است و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از طریق مهار انتقال پیام انسولین می‌توانند موجب بروز مقاومت به انسولین در بافت‌های مختلف بدن شامل بافت چربی، عضلات اسکلتی و کبد شوند (۱۳)، پس پتتراکسین ۳ بواسطه اعمال تاثیرات ضدالتهابی می‌تواند نقش موثری در کاهش میزان مقاومت به انسولین داشته باشد.

یافته دیگر مطالعه حاضر این بود که هشت هفته مصرف استویا به تنهایی نیز به کاهش سطوح فتوئین B و GDF-15 و افزایش سطوح پتتراکسین ۳ منجر شده است، هرچند که میزان این تغییرات کمتر از گروه تمرین هوازی بود. علاوه بر این، نتایج حاضر نشان داد که بیشترین تاثیرگذاری روی متغیرهای بررسی شده مربوط به گروه تمرین هوازی+مکمل استویا بوده است و کاهش سطوح فتوئین B و GDF-15 و مقاومت به انسولین و همچنین افزایش سطوح پتتراکسین ۳ در گروه تمرین+استویا در مقایسه با گروه‌های تمرین و استویا به تنهایی نیز معنادار بوده است که این یافته‌ها تایید می‌کند مصرف استویا به همراه تمرین هوازی توانسته است که تاثیر سینرژیک داشته باشد. عصاره‌های مختلف استویا از سال‌ها قبل برای درمان دیابت مورد استفاده قرار گرفته‌اند و مصرف منظم استویا به کاهش گلوکز و کلسترول منجر می‌شود و بر همین اساس، استویا به عنوان یک مکمل ضددیابتی مورد توجه قرار گرفته است و استویا

(۶۶). متاسفانه در مطالعه حاضر تغییرات در سطوح عوامل التهابی و آنتی‌اکسیدانی مورد بررسی قرار نگرفته است و باید در مطالعات بعدی مد نظر قرار گیرد. در مجموع، یافته‌های حاضر نشان داد که مصرف استویا به دلیل تاثیرات ضددیابتی که دارد می‌تواند همراه با تمرینات ورزشی یک استراتژی موثر به منظور مدیریت دیابت باشد که تعیین سازوکارهای دقیق این تاثیرگذاری نیازمند بررسی بیشتر است.

نتیجه‌گیری

نتایج حاضر نشان داد که تمرین هوازی و مصرف استویا در رت‌های دیابتی به کاهش مقاومت به انسولین منجر می‌شود و مصرف همزمان استویا با تمرینات هوازی نیز توانست که تاثیرگذاری بیشتری در مقایسه با تمرین هوازی و مصرف استویا به تنهایی داشته باشد که بیانگر تاثیرات سینرژیک آن است. باتوجه به یافته‌های حاضر، می‌توان تاثیرات ضددیابتی تمرینات هوازی، مصرف استویا و بویژه تاثیر همزمان این دو مداخله را به تنظیم کاهشی سطوح فتوئین B و GDF-15 به عنوان عوامل خطرزای توسعه دیابت و همچنین تنظیم افزایشی سطوح پتیراکسین ۳ به عنوان یک عامل ضدالتهابی نسبت داد.

منابع

1. Adela R., Banerjee S.K. 2015. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *Journal of Diabetes Research*, 2015.
2. Akbari, A., Tadibi, V., Behpour, N. 2019. The effect of *Stevia* extract consumption and aerobic eExercise on serum omentin-1 and lipid profile in STZ induced diabetic rats. *Journal of Sport Biosciences*, 11(2):179-194.
3. Akbarzadeh, S., Eskandari, F., Tangestani, H., Bagherinejad, S.T., Bargahi, A., Bazzi, P., Rahbar, A.R. 2015.

که یک آنزیم محدود کننده برای گلوکونئوژنز است که عمدتاً در بافت کبد بیان می‌گردد (۱۰). نتایج مشابهی در رابطه با تاثیرات مثبت استویا در مدیریت دیابت در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که در آن موش‌هایی که قبل از تزریق استرپتوزوتوسین (به عنوان یک دیابت‌زا شناخته شده) با پودر برگ‌های استویا از قبل تغذیه شده بودند، در مقایسه با موش‌های دیابتی درمان نشده دارای علائم دیابتی کمتری از قبیل پلی‌فاژی و کاهش وزن بودند و هایپرگلیسمی کمتری نشان دادند. محققان در این پژوهش نشان دادند که پودر برگ استویا و عصاره پلی‌فنول آن باعث افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر پانکراس در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ و افزایش حساسیت انسولین سلولی و بهبود تحمل گلوکز در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌شود (۵۵).

یکی دیگر از سازوکارهایی که بواسطه آن استویا می‌تواند به کاهش سطوح گلوکز خون منجر گردد، مهار فعالیت‌های آلفا‌آمیلاز و آلفا‌گلوکوزیداز است، آنزیم‌های مهمی که در هضم کربوهیدرات‌های غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند و در نتیجه می‌توانند در مدیریت سطح گلوکز خون در بیماران دیابتی مفید باشند (۹، ۶۹). علاوه بر این، گزارش شده است که استویا در بیماران دیابتی با افزایش فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌هایپرگلیسمیک در بافت‌های مختلف بدن از قبیل پانکراس، کبد و کلیه همراه است (۱۸، ۵۵، ۵). از جمله، تاثیرات مثبت استویا در بافت پانکراس بواسطه افزایش سطوح انسولین و افزایش ویژگی‌های ضددیابتی از طریق مسیرهای وابسته به PPAR γ و همچنین تاثیرات آنتی‌اکسیدانی استویا اعمال می‌شود (۵). علاوه بر این، تاثیرات ضدالتهابی استویا بواسطه کاهش سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی گزارش شده است که به نوبه خود می‌تواند نقش موثری در القای تاثیرات ضددیابتی داشته باشد

- Functionality. *International Journal of Food Properties*, 23(1):199-212.
10. Chen, T.H., Chen, S.C., Chan, P., Chu, Y.L., Yang, H.Y., Cheng, J.T. 2005. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Medica*, 71(02):108-113.
11. Chrysovergis, K., Wang, X., Kosak, J., Lee, S.H., Kim, J.S., Foley, J.F., Eling, T.E. 2014. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism. *International Journal of Obesity*, 38(12):1555-1564.
12. Chu, S.H., Park, J.-H., Lee, M.K., Jekal, Y., Ahn, K.Y., Chung, J.Y., Im, J.-A. 2012. The association between pentraxin 3 and insulin resistance in obese children at baseline and after physical activity intervention. *Clinica Chimica Acta*, 413(19-20):1430-1437.
13. De Luca, C., Olefsky, J.M. 2008. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582(1):97-105.
14. Dostálová, I., Roubíček, T., Bártlová, M., Mráz, M., Lacinová, Z., Haluzíková, D., Haluzík, M. 2009. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *European Journal of Endocrinology*, 161(3):397-404.
15. Dridi, R., Dridi, N., Govindasamy, K., Gmada, N., Aouadi, R., Guénard, H., Hackney, A.C. 2021. Effects of Endurance Training Intensity on Pulmonary Diffusing Capacity at Rest and after Maximal Aerobic Exercise in Young Athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23):12359.
16. Fairlie, W.D., Zhang, H.P., Brown, P. K., Russell, P. K., Bauskin, A.R., Breit, S.N. 2000. Expression of a TGF- β superfamily protein, macrophage inhibitory cytokine-1, in the yeast *Pichia pastoris*. *Gene*, 254(1-2):67-76.
- The effect of *Stevia rebaudiana* on serum omentin and visfatin level in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Dietary Duplicates*, 12(1):11-22.
4. Almarashda, O., Abdi, S., Yakout, S., Khattak, M.N.K., Al-Daghri, N.M. 2022. Hepatokines Fetuin-A and Fetuin-B status in obese Saudi patient with diabetes mellitus type 2. *American Journal of Translational Research*, 14(5):3292.
5. Assaei, R., Mokarram, P., Dastghaib, S., Darbandi, S., Darbandi, M., Zal, F., Omrani, G.H.R. 2016. Hypoglycemic effect of aquatic extract of *Stevia* in pancreas of diabetic rats: PPAR γ -dependent regulation or antioxidant potential. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 8(2):65.
6. Bootcov, M.R., Bauskin, A.R., Valenzuela, S. M., Moore, A. G., Bansal, M., He, X.Y., Pryor, K. 1997. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(21):11514-11519.
7. Boulogne, M., Sadoune, M., Launay, J., Baudet, M., Cohen-Solal, A., Logeart, D. 2017. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 226:53-59.
8. Cai, L., Li, C., Wang, Y., Mo, Y., Yin, J., Ma, X. 2021. Increased serum GDF15 related to improvement in metabolism by lifestyle intervention among young overweight and obese adults. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14:1195.
9. Carrera-Lanestosa, A., Coral-Martínez, T., Ruíz-Ciau, D., Moguel-Ordoñez, Y., Segura-Campos, M.R. 2020. Phenolic compounds and major steviol glucosides by HPLC-DAD-RP and invitro evaluation of the biological activity of aqueous and ethanolic extracts of leaves and stems: *S. rebaudiana* Bertoni (creole variety INIFAP C01) *S. rebaudiana* Bertoni (creole variety INIFAP C01): Bioactive compounds and

25. Kleinert, M., Clemmensen, C., Sjøberg, K. A., Carl, C.S., Jeppesen, J.F., Wojtaszewski, J.F., Richter, E.A. 2018. Exercise increases circulating GDF15 in humans. *Molecular metabolism*, 9:187-191.
26. Kolahdouzi, S., Baghdadam, M., Kani-Golzar, F.A., Saeidi, A., Jabbour, G., Ayadi, A., Zouhal, H. 2019. Progressive circuit resistance training improves inflammatory biomarkers and insulin resistance in obese men. *Physiology and Behavior*, 205:15-21.
27. Kralisch, S., Hoffmann, A., Klötting, N., Bachmann, A., Kratzsch, J., Blüher, M., Fasshauer, M. 2017. The novel adipokine/hepatokine fetuin B in severe human and murine diabetic kidney disease. *Diabetes and Metabolism*, 43(5):465-468.
28. Kralisch, S., Hoffmann, A., Lössner, U., Kratzsch, J., Blüher, M., Stumvoll, M., Ebert, T. 2017. Regulation of the novel adipokines/hepatokines fetuin A and fetuin B in gestational diabetes mellitus. *Metabolism*, 68:88-94.
29. Li, J., Li, Y., Chai, R., Yu, X., Yu, Z. 2022. PTX3 Protects Intestinal Mucosal Barrier Damage in Sepsis Through Toll-Like Receptor Signaling Pathway. *Inflammation*, 45(6):2339-2351.
30. Li, J., Yang, L., Qin, W., Zhang, G., Yuan, J., Wang, F. 2013. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. *PLoS One*, 8(6):e65549.
31. Li, L., Spranger, L., Stobäus, N., Beer, F., Decker, A.M., Wernicke, C., Mai, K. 2021. Fetuin-B, a potential link of liver-adipose tissue cross talk during diet-induced weight loss-weight maintenance. *Nutrition and Diabetes*, 11(1):1-7.
32. Li, Z., Lin, M., Liu, C., Wang, D., Shi, X., Chen, Z., Li, X. 2018. Fetuin-B links nonalcoholic fatty liver disease to type 2 diabetes via inducing insulin resistance: association and path analyses. *Cytokine*, 108:145-150.
17. Galliera, E., Lombardi, G., Marazzi, M. G., Grasso, D., Vianello, E., Pozzoni, R., Corsi Romanelli, M.M. 2014. Acute exercise in elite rugby players increases the circulating level of the cardiovascular biomarker GDF-15. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74(6):492-499.
18. Gregersen, S., Jeppesen, P. B., Holst, J. J., Hermansen, K. 2004. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*, 53(1):73-76.
19. Guo, H., Qiu, X., Deis, J., Lin, T.Y., Chen, X. 2020. Pentraxin 3 deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced inflammation in adipose tissue. *International Journal of Obesity*, 44(2): 525-538.
20. Guo, V.Y., Cao, B., Cai, C., Cheng, K. K.Y., Cheung, B.M.Y. 2018. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*, 55(1):87-98.
21. Hussein, A.M., Eid, E.A., Bin-Jaliah, I., Taha, M., Lashin, L.S. 2020. Exercise and Stevia rebaudiana (R) extracts attenuate diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rats: possible underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 20:1117-1132.
22. Ivy J.L. 1997. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Medicine*, 24(5): 321-336.
23. Jan, S. A., Habib, N., Shinwari, Z. K., Ali, M., Ali, N. 2021. The anti-diabetic activities of natural sweetener plant Stevia: an updated review. *SN Applied Sciences*, 3(4):1-6.
24. Karakas, M. F., Buyukkaya, E., Kurt, M., Motor, S., Akcay, A. B., Karakas, E., Sen, N. 2013. Serum pentraxin-3 levels are associated with the severity of metabolic syndrome. *Medical Principles and Practice*, 22(3):274-279.

41. Norata, G.D., Marchesi, P., Pulakazhi Venu, V. K., Pasqualini, F., Anselmo, A., Moalli, F., Catapano, A.L. 2009. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 120(8):699-708.
42. Oliveira, E.B.d., Gotschlich, C., Liu, T. 1979. Primary structure of human C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 254(2):489-502.
43. Osorio-Conles, O., Guitart, M., Chacon, M.R., Maymo-Masip, E., Moreno-Navarrete, J.M., Montori-Grau, M., Gomez-Foix, A.M. 2011. Plasma PTX3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX3 gene expression is increased in obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(6): E1254-E1261.
44. Patel, S., Alvarez-Guaita, A., Melvin, A., Rimmington, D., Dattilo, A., Miedzybrodzka, E.L., Meek, C.L. 2019. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. *Cell Metabolism*, 29(3):707-718.
45. Peter, A., Kovarova, M., Staiger, H., Machann, J., Schick, F., Königsrainer, A., Häring, H.U. 2018. The hepatokines fetuin-A and fetuin-B are upregulated in the state of hepatic steatosis and may differently impact on glucose homeostasis in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 314(3):E266-E273.
46. Rangraz, E., Mirzaei, B., Nia, F. R. 2019. The effect of resistance training on serum levels of NT-proBNP, GDF-15, and markers of cardiac damage in the elderly males. *International Journal of Applied Exercise Physiology*, 8(1):138-148.
47. Saeidi, A., C Hackney, A., Tayebi, S. M., Ahmadian, M., Zouhal, H. 2019. Diabetes, insulin resistance, fetuin-B and exercise training. *Annals of Applied Sport Science*, 7(2):1-2.
33. Lockhart, S.M., Saudek, V., O'Rahilly, S. 2020. GDF15: a hormone conveying somatic distress to the brain. *Endocrine Reviews*, 41(4):bnaa007.
34. Miyaki, A., Choi, Y., Maeda, S.(2014). Pentraxin 3 production in the adipose tissue and the skeletal muscle in diabetic-obese mice. *The American Journal of the Medical Sciences*, 347(3):228-233.
35. Miyaki, A., Maeda, S., Choi, Y., Akazawa, N., Eto, M., Tanaka, K., Ajisaka, R. 2013. Association of plasma pentraxin 3 with arterial stiffness in overweight and obese individuals. *American Journal of Hypertension*, 26(10):1250-1255.
36. Moghadami, K., Shabani, M., Khalafi, M. 2020. The effect of aerobic training on serum levels of Growth differentiation factor-15 and insulin resistance in elderly women with metabolic syndrome. *Daneshvar Medicine*, 27(6);57-66.
37. Moghaddasi, Y., Ghazalian, F., Abediankenari, S., Ebrahim, K., Abednatanzi, H. 2020. Effect of aerobic and resistance training on gdf-15 levels in patients with type 1 diabetes. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 30(186):123-132.
38. Mohd-Radzman, N.H., Ismail, W.I. W., Adam, Z., Jaapar, S.S., Adam, A. 2013. Potential roles of Stevia rebaudiana Bertoni in abrogating insulin resistance and diabetes: a review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:718049.
39. Moradi, M., Akbarnejhad, A., Choobineh, S., Shabkhiz, F. 2021. The effect of eight weeks of intense and continuous intermittent training on GDF15 and IL6 factor levels in overweight men. *KAUMS Journal (FEYZ)*, 25(3):978-986.
40. Munk, P. S., Valborgland, T., Butt, N., & Larsen, A. I. 2011. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 45(1):27-32.

- and renal protective properties of Stevia rebaudiana. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27(2):103-113.
56. Slusher, A.L., Mischo, A.B., Acevedo, E.O. 2016. Pentraxin 3 is an anti-inflammatory protein associated with lipid-induced interleukin 10 in vitro. *Cytokine*, 86:36-40.
57. Slusher, A. L., Shibata, Y., Whitehurst, M., Maharaj, A., Quiles, J. M., Huang, C.J. 2017. Exercise reduced pentraxin 3 levels produced by endotoxin-stimulated human peripheral blood mononuclear cells in obese individuals. *Experimental Biology and Medicine*, 242(12):1279-1286.
58. Soleymani, K., Abbassi-Dalooi, A., Ziaolhagh, S. J., Saeidi, A. 2021. The effect of aerobic training and stevia on the expression of miR-322 and cyclin D1 in heart tissue of type 1 diabetic rats. *KAUMS Journal (FEYZ)*, 25(6):1286-1293.
59. Soleymani, K., Abbassi Dalooi, A., Barari, A.R., Saeidi, A. 2020. Effect of Eight Weeks of Endurance Training and Stevia Supplementation on Atrial Natriuretic Peptide and β -Myosin Heavy Chain Expression Levels in Heart Tissue of Rats With Type 1 Diabetes. *Journal of Inflammatory Diseases*, 24(4):308-319.
60. Swindell, N., Mackintosh, K., McNarry, M., Stephens, J.W., Sluik, D., Fogelholm, M., Handjieva-Darlenska, T. 2018. Objectively measured physical activity and sedentary time are associated with cardiometabolic risk factors in adults with prediabetes: the PREVIEW study. *Diabetes care*, 41(3):562-569.
61. Takaloeei, F., Shahrbanian, S., & C Hackney, A. 2022. Regulation of Metabolic Homeostasis by Reducing Selected Hepato-adipokines in Response to Three Types of Resistance Training in Men with Obesity. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*, 9(1):50-61.
62. Teodoro, J. S., Gomes, A. P., Varela, A. T., Duarte, F. V., Rolo, A. P., & Palmeira, C. M. 2013. Uncovering the beginning of
48. Saeidi, A., Haghghi, M.M., Kolahdouzi, S., Daraei, A., Abderrahmane, A. B., Essop, M. F., Zouhal, H. 2021. The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: A narrative review. *Obesity Reviews*, 22(1):e13090.
49. Saeidi, A., Nouri-Habashi, A., Razi, O., Ataenosrat, A., Rahmani, H., Mollabashi, S.S., Al Kiyumi, M.H. 2023. Astaxanthin supplemented with high-intensity functional training decreases adipokines levels and cardiovascular risk factors in men with obesity. *Nutrients*, 15(2):286.
50. Saeidi, A., Shishvan, S. R., Soltani, M., Tarazi, F., Doyle-Baker, P.K., Shahrbanian, S., Moriarty, T.A. 2022. Differential effects of exercise programs on neuregulin 4, body composition and cardiometabolic risk factors in men with obesity. *Frontiers in Physiology*, 12:2527.
51. Saeidi, A., Soltani, M., Daraei, A., Nohbaradar, H., Haghghi, M.M., Khosravi, N., VanDusseldorp, T. A. 2021. The effects of aerobic-resistance training and broccoli supplementation on plasma dectin-1 and insulin resistance in males with type 2 diabetes. *Nutrients*, 13(9):3144.
52. Salio, M., Chimenti, S., De Angelis, N., Molla, F., Maina, V., Nebuloni, M., Mantovani, A. 2008. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 117(8):1055-1064.
53. Samadi, A., Abbassi Dalooi, A., Barari, A., Saeidi, A. 2020. 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*, 7(4):20-30.
54. Sarookhani, M., & Arefian, E. 2014. Molecular mechanism of insulin resistance. *Journal of Inflammatory Diseases*, 18(5):57-64.
55. Shivanna, N., Naika, M., Khanum, F., Kaul, V. K. 2013. Antioxidant, anti-diabetic

and agricultural biotechnology, 18:101049.

70. Zangeneh, M., Najafi, F., Tahvilian, R., Haghazari, L., Zangeneh, A., Abiari, M., Moradi, R. 2016. Study on the in vitro antibacterial properties of alcoholic extract of *Stevia rebaudiana* in west of Iran. *International Journal of Scientific Engineering and Research*, 7(11):1352-1359.

71. Zempo-Miyaki, A., Fujie, S., Sato, K., Hasegawa, N., Sanada, K., Maeda, S., Iemitsu, M. 2016. Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Journal of human hypertension*, 30(9):521-526.

72. Zempo-Miyaki, A., Kumagai, H., Yoshikawa, T., Myoenzono, K., So, R., Otsuki, T., Maeda, S. 2019. Pentraxin 3 increases in adult overweight and obese men after weight loss by dietary modification with exercise training. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(2):111-117.

73. Zouhal, H., Ben Abderrahman, A., Khodamoradi, A., Saeidi, A., Jayavel, A., Hackney, A.C., Jabbour, G. 2020. Effects of physical training on anthropometrics, physical and physiological capacities in individuals with obesity: A systematic review. *Obesity Reviews*, 21(9):e13039.

74. Zouhal, H., Rhibi, F., Salhi, A., Jayavel, A., Hackney, A.C., Saeidi, A., Abderrahman, A.B. 2023. The effects of exercise training on plasma volume variations: A systematic review. *International Journal of Sports Medicine*. doi: 10.1055/a-1667-6624.

75. Zouhal, H., Zare-Kookandeh, N., Haghghi, M.M., Daraei, A., de Sousa, M., Soltani, M., Laher, I. 2021. Physical activity and adipokine levels in individuals with type 2 diabetes: A literature review and practical applications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 22(4): 987-1011.

diabetes: the cellular redox status and oxidative stress as starting players in hyperglycemic damage. *Molecular and cellular biochemistry*, 376(1):103-110.

63. Triki, R., Zouhal, H., Chtourou, H., Salhi, I., Jebabli, N., Saeidi, A., Abderrahman, A.B. 2023. Timing of Resistance Training During Ramadan Fasting and Its Effects on Muscle Strength and Hypertrophy. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 1:1-11.

64. Tsai, V. W., Husaini, Y., Sainsbury, A., Brown, D. A., Breit, S.N. 2018. The MIC-1/GDF15-GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. *Cell Metabolism*, 28(3):353-368.

65. Verges, B. 2009. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 23(6):681-685.

66. Wang, T., Guo, M., Song, X., Zhang, Z., Jiang, H., Wang, W., Zhang, N. 2014. Stevioside plays an anti-inflammatory role by regulating the NF- κ B and MAPK pathways in *S. aureus*-infected mouse mammary glands. *Inflammation*, 37(5):1837-1846.

67. Witasz, A., Carrero, J.J., Michaëlsson, K., Ahlström, H., Kullberg, J., Adamsson, V., Lind, L. 2014. Inflammatory biomarker pentraxin 3 (PTX3) in relation to obesity, body fat depots and weight loss. *Obesity*, 22(5):1373-1379.

68. Xiong, Y., Walker, K., Min, X., Hale, C., Tran, T., Komorowski, R., Kemp, D. 2017. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: Evidence from mice to monkeys. *Science translational medicine*, 9(412):ean8732.

69. Zaidan, U. H., Zen, N. I. M., Amran, N. A., Shamsi, S., Abd Gani, S.S. 2019. Biochemical evaluation of phenolic compounds and steviol glycoside from *Stevia rebaudiana* extracts associated with in vitro antidiabetic potential. *Biocatalysis*

The Effect of Aerobic Exercise Training with Stevia Supplementation on Plasma Fetuin b, Pentraxin 3 and GDF-15 and Insulin Resistance in Type 1 Diabetic Rats

Esmail Piri, Akbar Nouri-Habashi*, Mohammad reza zolfaghari

Department of exercise Physiology and Corrective exercise, Faculty of Sports Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

Abstract

Diabetes is one of the main causes of death in developing countries. One of the ways to prevent diabetes and its complications is to do physical activity and use antioxidant supplements. The aim of this study was to investigate the effect of aerobic training and stevia on fetuin b, pentraxin 3 and GDF-15 in plasma and insulin resistance in type 1 diabetic rats. For this purpose, 25 type 1 diabetic mice were divided into 5 groups: healthy control, diabetes control, supplemental diabetes, training diabetes, and training-supplement diabetes. The training program of the rats was for a period of 65 days, with a speed of 20 to 30 m/min and an intensity of 10-25 m/min. Stevia dosage was 250 mg per kilogram of body weight by gavage. Mice were killed 48 hours after the last training session and blood sampling was done. To compare between groups, one-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test were used. Examining the changes between groups showed that there is a significant difference between the groups for fetuin b, pentraxin 3 and plasma GDF-15 ($p < 0.001$). Examining the changes between groups showed that fetuin B and GDF-15 had a significant increase and pentraxin had a significant decrease in the healthy group compared to the diabetic group ($p < 0.001$). Also, there was a significant difference between the diabetes control group and the supplement and exercise groups in all indicators ($p < 0.001$). The results of the present study showed that aerobic exercise and stevia supplementation can decrease fetuin b and GDF-15 and increase pentraxin 3 in type 1 diabetic rats. These improvements were better in the group that took exercise and supplementation at the same time.

Keywords: Stevia, Aerobic Exercise, Type 1 Diabetes, Insulin Resistance.

