تاثیر مصرف پودر کلم بروکلی به همراه تمرین ترکیبی روی هپاتوکاین‌های منتخب در مردان مبتلا به دیابت نوع دو

فضلعلی کریمی[1]، حسین عابد نطنزی[2]، شهرام سهیلی[3] ، ماندانا غلامی[4]

1. گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ایمیل : karimi2767752@gmail.com

2. گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران، ایران. (* نویسنده مسئول). abednazari@gmail.com

3. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهر قدس ، تهران، ایران. ایمیل shsohaily@yahoo.com

4. گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی ،تهران، ایران. ایمیل Gholami_man@yahoo.com

* نویسنده مسئول : دکتر حسین عابد نطنزی، گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات ، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران. ایمیل:abednazari@gmail.com ، ایمیل دانشگاهی: h-abednatanzy@srbiau.ac.ir ، تلفن همراه : 09126107064 ، ادرس پستی: تهران –انتهای بزرگراه شهید ستاری – میدان دانشگاه بلوار شهدای حصارک – دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم وتحقیقات–دانشکده علوم انسانی و اجتماعی– گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی. تلفن: ٤٤٨٦٥١٧٩–٨٢ / ٤٤٨٦٥١٥٤–٨ . کد پستی: ١٤٧٧٨٩٣٨٥٥ صندوق پستی: ٧٧٥/١٤٥١٥

چکیده:

مقدمه: دیابت یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است که عوامل مختلفی همچون فعالیت بدنی و رژیم غذایی مناسب می‌توان باعث بهبود آن شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر مصرف پودر کلم بروکلی به همراه تمرین ترکیبی بر برخی هپاتوکاینهای منتخب در مردان مبتلا به دیابت نوع دو بود.

روش کار: این پژوهش از نوع نیمه‌تجربی و کاربردی و به صورت پیش آزمون و پس آزمون بود. برای این منظور 44 مرد دیابتی داوطلب بعد از همگن سازی بر اساس ویژگی‌های فردی و به‌صورت تصادفی در 4 گروه 11 نفری شامل گروه تمرین–مکمل، گروه تمرین–دارونما (تمرین)، گروه کنترل–مکمل (مکمل)،

گروه کنترل–دارو نما (کنترل) تقسیم شدند. پروتکل تمرین شامل45 دقیقه تمرین مقاومتی با شدت 70–60 درصد یک تکرار بیشینه، 30 دقیقه تمرینات هوازی (دویدن) با شدت 70–60 درصد ضربان قلب بیشینه بود. کلم بروکلی (مکمل) نیز به صورت پودر تهیه و به هر داوطلب نیز 10 گرم در روز به مدت 12 هفته داده شد. نمونه‌های خونی 48 ساعت قبل از شروع تمرینات و 48 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین گرفته شد و برای آنالیز شاخص‌ها مورد استفاده قرار گرفت. تحلیل بین‌گروهی داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه در سطح $P \leq 0/05$ صورت گرفته و برای تفاوت درون گروهی از آزمون t همبسته استفاده شده است .

یافته‌ها: بررسی تغییرات شاخص‌ها بین گروهی نشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه‌ها در شاخص-های ANGPTL3 و ANGPTL4 مشاهده شد ($P<0/001$). همچنین بررسی تغییرات درون گروهی نشان داد که در گروه‌های مکمل، تمرین و تمرین مکمل در ANGPTL3 و ANGPTL4 کاهش معنی دار مشاهده شد ($P<0/05$).

نتیجه گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که 12 هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل کلم بروکلی سبب بهبود هپاتوکاین های منتخب و همچنین مقاومت به انسولین می‌شود. این بهبود در گروهی که همزمان تمرین و مکمل مصرف کرده بودند بیشتر بود.

کلید واژه: تمرین ترکیبی، کلم بروکلی، دیابت نوع دو، مقاومت به انسولین

مقدمه:

علی‌رغم نقشی که چاقی می‌تواند در بروز و گسترش بیماری‌های مختلف داشته باشد، نقش چاقی در دیابت نوع2 بسیار مورد توجه است و چاقی به عنوان یکی از بزرگترین عوامل خطرزا برای توسعه دیابت ملیتوس نوع2 معرفی شده است (Kusminski, Bickel, & Scherer, 2016). دیابت ملیتوس نوعی از اختلالات متابولیکی است که بواسطه افزایش سطوح گلوکز خون (هیپرگلیسمی) و ناکافی بودن تولید یا

نقص عمل انسولین تولید شده توسط پانکراس مشخص می‌شود (Maritim, Sanders, & Watkins Iii, 2003). شیوع دیابت نوع2 به صورت خطرناکی در سراسر جهان رو به افزایش است و تخمین زده می‌شود که حدود 370 میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به دیابت نوع2 هستند که از این میان حدود نیمی از آنها از وضعیت خود خبر ندارند (Bell, Kivimaki, & Hamer, 2014). محققان تاثیرات پاتولوژیک چاقی از جمله در بروز دیابت نوع2 را به تغییرات در سطوح آدیپوکاین‌ها (عوامل مترشحه از بافت چربی) نسبت داده‌اند (Falcão-Pires, Castro-Chaves, Miranda-Silva, Lourenco, & Leite-Moreira, 2012).

بر همین اساس، هپاتوکاینها برای استراتژی‌های درمان دارویی در آینده برای چاقی و اختلالات متابولیک ناشی از آن از جمله دیابت نوع2 توجه زیادی را به خود معطوف کرده‌اند که به خاطر نقش آنها در تنظیم اشتها و سیری، انرژی مصرفی، عملکرد اندوتلیال، فشار خون، مقاومت به انسولین، آدیپوژنز، توزیع چربی، ترشح انسولین و سایر عملکردها است (Blüher, 2014).

پروتئین‌های شبه آنژیوپوتین (ANGPTLs[1]) نیز به عنوان هورمونهای مترشحه از کبد بر وضعیت متابولیک و مقاومت به انسولین و در نتیجه دیابت نوع2 تاثیرگذار باشند. پروتئین‌های شبه آنژیوپوتین3 (ANGPTL3) و 4 (ANGPTL4) از شناخته شده‌ترین اعضای خانواده ANGPTLs هستند که باتوجه به تشابه ساختاری آنها با آنژیوپویتین‌ها نامگذاری شده‌اند (Fagiani & Christofori, 2013). نشان داده شده است که ANGPTL3 و ANGPTL4 هر دو می‌توانند بر عملکردهای بیولوژیک مختلفی تاثیرگذار باشند که از جمله آنها می‌توان به آنژیوژنز (Oike, Yasunaga, & Suda, 2004) فعالیت سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک (Zhang et al., 2006) و همچنین تنظیم متابولیسم لیپید و گلوکز

[1]. Angiopoietin-like Proteins

(Mattijssen & Kersten, 2012) اشاره کرد. محققان افزایش سطوح سرمی ANGPTL4 را در افراد چاق با یا بدون دیابت نوع2 در مقایسه با افراد کنترل نشان داده‌اند (Cinkajzlová et al., 2018). محققان افزایش سطوح سرمی ANGPTL4 در افراد دیابتی را به افزایش بیان آن در بافت چربی و کبد مرتبط دانسته‌اند و باتوجه به تاثیرات پاتولوژیک ANGPTL4 در دیابت، مهار ANGPTL4 به عنوان یک هدف درمانی در دیابت نوع2 توجه زیادی را به خود معطوف کرده است (McCulloch, Bramwell, Knight, & Kos, 2020). بررسی‌های صورت گرفته نشان داده است که افزایش سطوح ANGPTL4 می‌تواند توسط عوامل التهابی تشدید شود و التهاب یک مسیر موثر در تنظم افزایشی ANGPTL4 در بیماران دیابتی نوع2 می‌باشد (Tjeerdema et al., 2014).

علاوه بر افزایش سطوح ANGPTL4، محققان افزایش معنادار سطوح ANGPTL3 را در بیماران دیابتی نوع2در مقایسه با افراد غیر دیابتی نشان داده‌اند (Inukai et al., 2004). علاوه بر این، افزایش سطوح ANGPTL3 در افراد غیر دیابتی چاق در مقایسه با آزمودنی‌های غیر دیابتی غیر چاق گزارش شده است (Abu-Farha et al., 2016) و بر همین اساس، عنوان شده است که سطوح ANGPTL3 به صورت مستقلی با مقاومت به انسولین (HOMA-IR) مرتبط است (Robciuc et al., 2013) که همه این گفته‌ها بر این واقعیت تاکید دارد که سطوح ANGPTL3 در وضعیت‌های مرتبط با مقاومت به انسولین از جمله دیابت نوع2 افزایش پیدا می‌کند و به اختلال متابولیسم کربوهیدرات منجر می‌گردد که محققان تاثیرات ANGPTL3 در افزایش مقاومت به انسولین را به نقش آن در کاهش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در بافت چربی و در نتیجه تجمع نابجای چربی نسبت داده‌اند (Christopoulou, Elisaf, & Filippatos, 2019).

سال‌های زیادی است که فعالیت جسمانی در ترکیب با مداخلات تغذیه‌ای–دارویی در درمان دیابت به عنوان یک اصل شناخته شده است و فعالیت جسمانی بر مبنای رهنمودهای ACSM، ADA و سایر سازمان‌های ملی و بین المللی برای پیشگیری و درمان دیابت توصیه شده است (Zanuso, Jimenez, Pugliese, Corigliano, & Balducci, 2010). در واقع، تمرین ورزشی به عنوان یک بخش اساسی از پیشگیری و درمان دیابت شناخته شده است. اگرچه مشاهده شده است که بهبود حساسیت انسولین در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی نیز اتفاق می‌افتد، به نظر می‌رسد که بخش زیادی از این اثر به صورت حاد است و ضرورتاً موقت است. جالب اینکه بهبود در حساسیت انسولین در شدت‌های پایین‌تری نسب به شدت‌های مورد نیاز برای بهبود آمادگی قلبی‌تنفسی نیز اتفاق می‌افتد. با وجود این، فعالیت‌های ورزشی طولانی‌مدت و شدیدتر می‌توانند اثرات پایدارتری را بر عمل انسولین داشته باشند که به دلیل اثر موقت بیشتر آن است و بر اساس شواهد موجود، اثرات موقت یک وهله فعالیت ورزشی در بهبود تحمل گلوکز و حساسیت انسولین می‌تواند بین 12 تا 48 ساعت به طول بیانجامد که بسته به انرژی مصرفی کلی فعالیت ورزشی متفاوت است (Burr, Rowan, Jamnik, & Riddell, 2010).

علاوه بر تمرین ورزشی، تاثیرات مثبت برخی مداخلات تغذیه‌ای از جمله مصرف گیاهان دارویی مانند کلم بروکلی در مقابله با تاثیرات پاتولوژیک دیابت نوع2 نشان داده شده است و محققان کاهش مقاومت به انسولین و کاهش سطوح انسولین را بعد از چهار هفته مکمل‌یاری کلم بروکلی در بیماران دیابتی نوع2 گزارش کرده‌اند (Bahadoran, Mirmiran, & Azizi, 2013). تاثیرات مثبت مکمل‌یاری بروکلی در افراد دیابتی نوع2 را به تاثیرات ضدالتهابی و ضداکسایشی آن نسبت داده‌اند که تاحدود زیادی از طریق مسیر پیام‌رسانی پاسخ آنتی اکسیدانی وابسته به Nrf2 و NF-κB اعمال می‌شود (Bahadoran et al., 2013; Bahadoran et al., 2012). برخی محققان نیز عنوان کرده‌اند که مصرف مکمل بروکلی

همزمان با تمرین ورزشی در بیماران دیابتی نوع2 منجر به افزایش تاثیرگذاری تمرین ورزشی در کاهش عوامل خطرزای قلبی-عروقی و مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع2 می‌شود که بر تاثیر سینرژیک مکمل‌یاری بروکلی همراه با تمرین ورزشی در افراد دیابتی نوع2 تاکید دارد (gelardi, farzanegi, & abaszade, 2020).

باوجود اثبات تاثیرات مثبت تمرین ورزشی و مکمل‌یاری بروکلی در بهبود مقاومت به انسولین، در رابطه با تاثیر هر کدام از آنها به تنهایی و بویژه در رابطه با تاثیر همزمان تمرین ورزشی و مکمل‌یاری بروکلی بر هپاتوکاین‌های مورد بررسی در مطالعه حاضر و همچنین مسیرهای التهابی اطلاع دقیقی در دست نیست و به منظر شناسایی سازوکار تاثیرگذاری همزمان تمرین ورزشی و مکمل‌یاری بروکلی در وضعیت دیابت نوع2، محقق در مطالعه حاضر به بررسی تاثیر 12 هفته تمرین ترکیبی به همراه مصرف کلم بروکلی بر برخی هپاتوکاین‌های منتخب (ANGPTL3 و ANGPTL4) پلاسمایی در مردان مبتلا به دیابت نوع2 پرداخته است.

روش کار:

با توجه به اینکه آزمودنی‌های پژوهش را مردان دیابتی تشکیل می‌دادند و در یک طرح پژوهشی 12 هفته‌ای مورد بررسی قرار گرفتند، لذا پژوهش حاضر از نوع کاربردی و نیمه تجربی می باشد.

جامعه و نمونه پژوهش

جامعه آماری تحقیق حاضر شامل تمام مردان 25-40 سال مبتلا به دیابت نوع دو در شهر تهران بود. ابتدا با مراجعه به مرکز دیابت و فراخوان داده شده در کلیه ادارات، نهادها، بیمارستان‌ها و شهرداری و سرای محله‌ها، درمانکاه‌ها و مطب پزشکان اطلاع رسانی شد. آنگاه از داوطلبان شرکت کننده در پژوهش ثبت نام

به عمل آمد. پس از آن بر اسای معیارهای ورود یه مطالعه شامل موارد زیر بـود: ابـتلا بـه دیابـت نـوع دو (افرادی که سابقه بیشتر از دو بار گلوکز ناشتای بالاتر از 126 میلی گرم بر دسـی لیتـر بـا HbA_{1c} بـالاتر از 6/5٪ داشته و در زمان تحقیق تحت نظر پزشک بودند)، نداشتن بیماری‌های قلبی عروقی، اسکلتی عضلانی و متابولیکی محدود کننده‌ی فعالیت ورزشی، عدم ابتلا به بیماری پر فشار خـونی، نداشـتن سـابقه فعالیـت منظم ورزشی در طی شش ماه گذشته و عدم دریافت انسولین بود. از آزمودنی‌ها خواسته شد تا پرسشنامه‌ی آمادگی برای شروع فعالیت ورزشی[۲] را تکمیل نمایند. همچنین آزمودنی‌ها توسط پزشک مورد معاینـه قـرار گرفتند تا صحت سلامت آنها به‌منظور شرکت در تمرینات مورد تأیید قرار گیرد. از طرفی، با توجه به اینکه افراد مبتلا به دیابت نوع دو در معرض خطر بالای بیماری‌های قلبی هستند، مجوز پزشک متخصص قلب و عروق جهت شرکت در تمرینات برای این دسته از افراد گرفته شد و هر کدام که از داروهای کاهنده فشـار خون و چربی خون استفاده می‌کردند از این پژوهش کنار گذاشته شدند. معیارهای خروج از تحقیـق شـامل سابقه عوارض دیابتی جدی (مانند رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو [۳]، مرحله 3 یا نفروپاتی آشـکار بعـد از آن[٤]، کتواسیدوز دیابتی یا نوروپاتی دیابتی جدی)، گلوکز ناشتای بالاتر از 270 میلی گرم در دسی لیتر، نشـانه‌ای برای انسولین درمانی، سوء جذب ارثی گلوکز و گالاکتوز یا گلیکوزوری[٥] کلیوی. بعـد از ارایـه اطلاعـات، بیماران انتخاب شده برای پژوهش با رژیم غذایی و تمرینی در یک مطالعـه یـک سـویه کـور 12 هفتـه‌ای دارونما وارد دوره پژوهش شدند (برای همسان‌سازی تغذیه و فعالیت بدنی آزمودنی‌ها).

از بیماران مراجعه کننده و داوطلب، 44 نفر آزمودنی‌ها (میانگین سنی 2/08 ±28/39، میانگین وزن 5/14 ± 89/75 کیلوگرم و میانگین شاخص توده بدن 2/56 ±31/1 کیلوگرم بر مترمربع) به‌صورت تصادفی در 4 گروه 11 نفری شامل گروه تمرین – بروکلی، گروه تمرین، گروه بروکلی، گروه کنترل تقسیم شدند. طی

2. Physical Activity Readiness Questionnaire

3 proliferative diabetic retinopathy

4 later overt nephropathy

5 glycosuria

جلسه‌ای داوطلبان شرکت در این طرح با نوع مطالعه، اهداف و روش اجرا، فواید و خطرات احتمالی آن

	کنترل		مکمل		تمرین		تمرین مکمل	
	Pre	**Post**	**Pre**	**Post**	**Pre**	**Post**	**Pre**	**Post**
قد (سانتی متر)	169.53 ± 5.5		171.26 ± 4.8		169.25± 4.61		171.81± 3.81	
توده بدنی (کیلوگرم)	90.36 ± 4.56	90.72 ± 3.90	89.00 ± 3.31	89.18 ± 3.57	90.09 ± 4.41	83.90 ± 3.53	90.63 ± 4.90	83.09 ± 3.78
BMI (kg/m2)	31.34 ± 1.13	31.46 ± 0.96	30.38 ± 1.34	30.43 ± 1.33	31.51 ± 0.84	30.29 ± 0.74	31.06 ± 0.82	29.17 ± 0.78

آشنا شدند و رضایت نامه‌ی آگاهانه از هر یک از آزمودنی‌ها اخذ گردید.

جدول 1. مشخصات قد، وزن و BMI آزمودنی ها در گروه‌های پژوهشی

پیش از شروع برنامه‌ی تمرینی آزمودنی‌ها در سه جلسه آشناسازی با تمرینات، اصول ایمنی تمرینات، نحوه‌ی استفاده اصولی از دستگاه‌های بدنسازی شرکت کردند. در جلسه اول قد ، وزن از همه آزمودنی ها گرفته و کلیه مراحل تحقیق و همچنین نحوه انجام برنامه تمرینی با آزمودنی ها نشان داده شد. در جلسه دوم از آزمودنی‌ها تست تعیین یک تکرار بیشینه گرفته شد. سپس در جلسه دیگری پس از تعیین یک تکرار بیشینه، آزمودنی ها به صورت همگن بر اساس قد، وزن و BMI **گروه بندی شدند.**

به روش برزیسکی از آزمودنی های گروه تمرین مقاومتی 1RM گرفته خواهد شد. بدین صورت که وزنه‌ای برای آزمودنی انتخاب شد که آزمودنی‌ها حداکثر 6-8 تکرار را انجام دهند. سپس وزنه زده شده به **همراه** تکرارها در فرمول مناسب گذاشته شد. ایستگاهها شامل؛ پرس پا، فلکشن پا، اکستنشن پا، پرس سینه، زیربغل، جلو بازو و پشت بازو و سرشانه بود.

1-RM= (وزن جابه‌جا شده (کیلوگرم) / 1/0278 – (تعداد تکرار تا خستگی ❋ 0/0278)

پروتکل تمرینی

پیش از شروع برنامه‌ی تمرینی آزمودنی‌ها در سه جلسه آشناسازی با تمرینات، اصول ایمنی تمرینات، نحوه‌ی استفاده اصولی از دستگاه‌های بدنسازی شرکت کرد. سپس مقادیر یک تکرار بیشینه به روش تکرارهای زیربیشینه تا سر حد خستگی تعیین شد. در تمامی جلسات تمرینی یک پرستار و یک تمرین دهنده‌ی ورزشی حضور داشت. همه‌ی گروه‌های تمرینی به‌مدت 12 هفته، سه جلسه در هفته به انجام تمرینات ترکیبی هوازی- مقاومتی پرداختند. حجم و شدت برنامه‌ی تمرینی مطالعه‌ی حاضر براساس ادبیات پیشینه و دستورالعمل‌های موجود تجویز شده برای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو طراحی گردید (Colberg et al., 2010; Hordern et al., 2012; Praet & Van Loon, 2007). هر جلسه‌ی تمرینی به‌ترتیب شامل 10-5 دقیقه گرم کردن، 45 دقیقه تمرین مقاومتی با شدت 70-60 درصد یک تکرار بیشینه، 30 دقیقه تمرینات هوازی (دویدن) با شدت 70-60 درصد ضربان قلب بیشینه خواهد بود که مدت تمرینات هوازی در شروع تحقیق 10 دقیقه خواهد بود که این مدت به تدریج در هفته‌ی هشتم به 30 دقیقه افزایش یافت و تا پایان مطالعه ثابت باقی ماند. برنامه‌ی تمرینی در نهایت با سرد کردن بدن خاتمه می‌یابد. گروه کنترل در مدت 12 هفته برنامه‌ی پژوهش به فعالیت‌های عادی روزانه خود پرداخت.

هشت تمرین مقاومتی شامل گروه‌های عضلانی بزرگ بالاتنه، پائین تنه و مرکزی از جمله: پرس پا، فلکشن پا، اکستنشن پا، پرس سینه، زیربغل، جلو بازو و پشت بازو و سرشانه بود. پس از 4 هفته مجدداً از آزمودنی‌ها آزمون یک تکرار بیشینه گرفته شد تا افزایش قدرت آزمودنی‌ها نیز لحاظ گردد. تمرینات هوازی شامل دویدن در محیط سالن ورزشی بود.

مکمل سازی

مکمل کلم بروکلی نیز به صورت پودر از شرکت تغذیهٔ سایوکس[6] (Irvine, CA, USA) تهیه شد و مقدار مصرف هر بیمار نیز 10 گرم در روز به مدت 12 هفته بود و بیماران مکمل را بعد از وعده صبحانه مصرف می‌کردند به طوری که سهمیه های هر نفر از مکمل بروکلی در ابتدا تحقیق به آنها داده می‌شد و آموزش نحوه استفاده از آن به همه افراد داده می‌شد به طوری که بعد از صبحانه فرد کپسول را باز کرده و در آب حل کرده و مصرف می‌کرد. برای گروه‌های دارو نما نیز کپسول پودر نشاسته رنگ شده با کلروفیل تهیه شد (Mirmiran, Mohtadinia, Hedayati, & Shakeri, 2011).

روش‌های اندازه‌گیری

اولین نمونه خونی به صورت ناشتا 48 ساعت قبل و دومین نمونه خونی 48 ساعت بعد از دوره تمرینی دوازده هفته‌ای از ورید بازویی دست راست آزمودنی‌ها تهیه شد. نمونه های خونی گرفته شده به لوله های آزمایش مخصوص جهت تهیه‌ی پلاسما(لوله‌های حاوی EDETA) انتقال داده شد و به مدت 10 دقیقه با 3000 دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. پلاسمای حاصل در دمای 70- درجه سانتیگراد نگهداری شد. لازم به ذکر است، تمامی مراحل اجرای آزمون در شرایط یکسان و استاندارد در ساعت 8 تا 10 صبح انجام گرفت.

- ✓ ANGPTL3 با استفاده از دستگاه الایزا و کیت شرکت (Immuno-Biological Laboratories Inc., Gunma, Japan)، و درصد خطای معیار بیرونی و درونی 9٪> و 12٪ اندازه گیری شد.

6. Cyvex Nutrition Company

✓ ANGPTL4 با استفاده از دستگاه الایزا و کیت شرکت (BioVendor RD191073200R, Biovendor, Brno, Czech Republic)، و درصد خطای معیار بیرونی و درونی 3.2٪ و 7٪ اندازه گیری شد.**روش‌های آماری**

برای دسته بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی استفاده شد. آزمون گلموگروف اسمیرنوف نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند. برای سنجش مقایسه میزان تغییرات در پیش آزمون با پس آزمون در هر گروه آزمون t همبسته به کاربرده شد. جهت مقایسه بین گروه‌ها آنالیز کوواریانس و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. همه داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. کلیه تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش 22 صورت گرفت و از نظر آماری معنی دار ($P<0/05$) تلقی گردید.

نتایج:

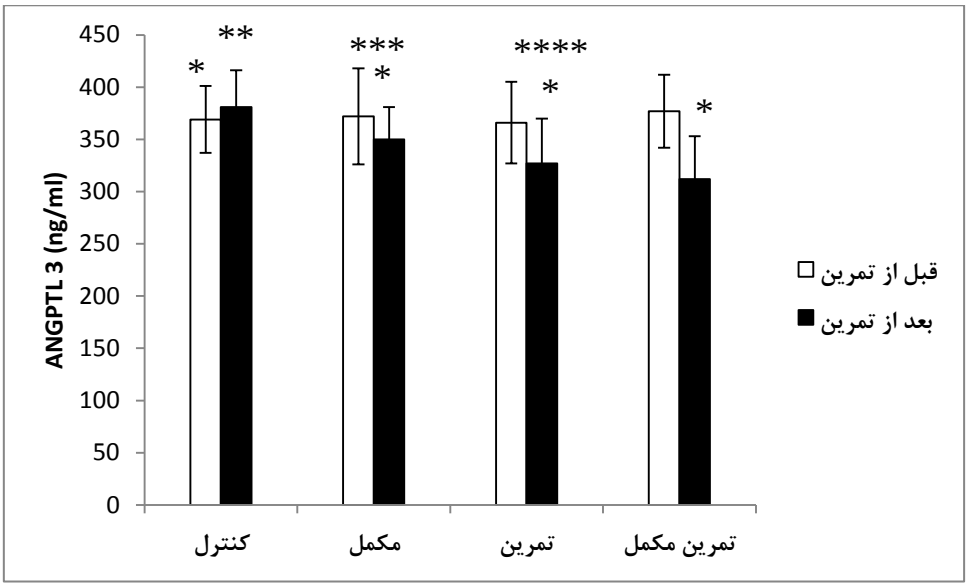
به منظور مقایسه تغییرات در سطوح پلاسمایی **ANGPTL3** بین گروه‌های پژوهش از آزمون آنالیز کوواریانس استفاده شد. نتایج این آزمون بیانگر آن بود که $p<0/001$ است که نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های پژوهشی است.

جدول 1: آزمون تحلیل کوواریانس برای سطوح ANGPTL3

	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	ارزش p
مدل تصحیح‌شده	4	7362/55	72/369	0/000
مقادیر اولیه	1	23/233	26/328	0/032
گروه	3	9494/5	93/326	0/000
خطا	39	101/736		

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که بین گروه کنترل با گروه‌های مکمل($p<0/001$) ، تمرین ($p<0/001$) و تمرین مکمل ($p<0/001$) و گروه مکمل با گروه‌های تمرین ($p<0/001$) و تمرین مکمل ($p<0/001$) و گروه تمرین با گروه تمرین مکمل($p=0/004$) اختلاف معنی دار مشاهده شد.

همچنین بررسی تغییرات درون گروهی نیز نشان داد که در گروه کنترل مقادیر ANGPTL3 افزایش معنی دار (p=0/016) و در گروه‌های مکمل (p<0/001)، تمرین (p<0/001) و تمرین مکمل(p<0/001) کاهش معنی داری در پس آزمون نسبت به پیش آزمون وجود دارد.



نمودار 1. مقادیر سرمی ANGPTL3. * نشانه اختلاف معنی دار پیش آزمون و پس آزمون در گروه‌های پژوهش، ** نشانه اختلاف معنی دار گروه کنترل با گروه‌های مکمل، تمرین و تمرین مکمل، *** نشانه اختلاف معنی دار گروه مکمل با گروه تمرین و تمرین مکمل. **** نشانه اختلاف معنی دار گروه تمرین با گروه تمرین مکمل

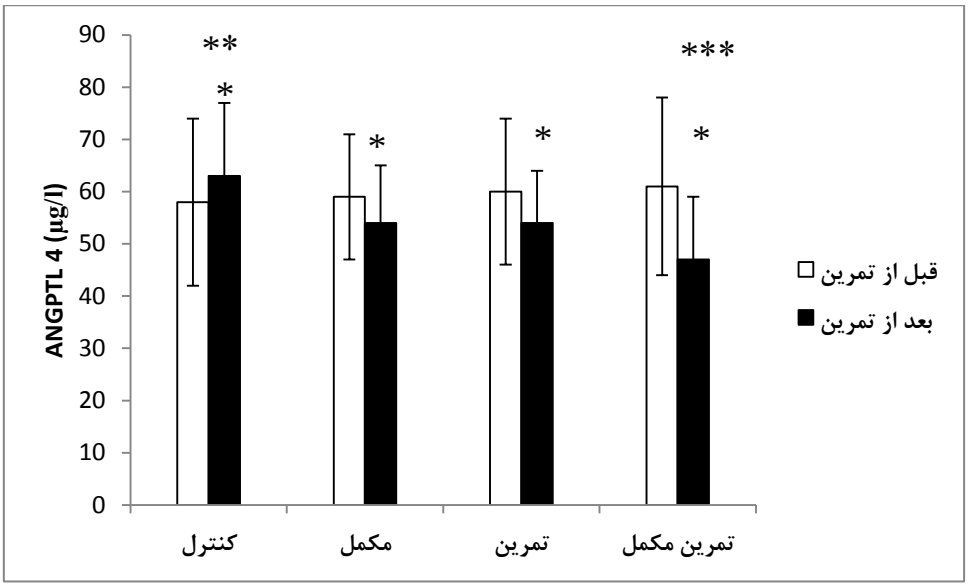
به منظور مقایسه تغییرات در سطوح پلاسمایی **ANGPTL4**بین گروه‌های پژوهش از آزمون آنالیز کوواریانس استفاده شد که نتایج آن در جدول 4-5 گزارش شده است. نتایج این آزمون بیانگر آن بود که p<0/001 است که نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های پژوهشی است.

جدول2: آزمون تحلیل کوواریانس برای سطوح سرمی **ANGPTL4**

	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	ارزش p
مدل تصحیح‌شده	4	359/175	12/219	0/000
مقادیر اولیه	1	453/325	36/436	0/001
گروه	3	461/52	15/701	0/000
خطا	39	29/394		

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که بین گروه کنترل با گروه‌های مکمل (p<0/001)، تمرین (p<0/001) و تمرین مکمل (p<0/001) و گروه مکمل با گروه تمرین-مکمل (p=0/005) و گروه تمرین با گروه تمرین

مکمل (p=0/008)اختلاف معنی دار مشاهده شد. همچنین بررسی تغییرات درون گروهی نیز نشان داد که در گروه کنترل افزایش معنی دار(p=0/004) و در گروه‌های تمرین (p=0/017) و تمرین مکمل(p<0/001) و مکمل (p=0/027) کاهش معنی داری در پس آزمون نسبت به پیش آزمون وجود دارد.



نمودار 2. مقادیر **ANGPTL4**. * نشانه اختلاف معنی دار پیش آزمون و پس آزمون در گروه‌های پژوهشی، ** نشانه اختلاف معنی دار گروه کنترل با گروه تمرین و تمرین مکمل و مکمل، *** نشانه اختلاف مهنی دار گروه تمرین مکمل با گروه تمرین و مکمل.

بحث:

دیابت نوع دو به مقاومت انسولینی و چاقی وابسته است. مقاومت به انسولین از مهمترین اجزای سندرم متابولیک بشمار می‌آید که از عوارض زندگی کم‌تحرک می‌باشد (Stefan & Häring, 2013). گزارش شده است که ANGPTL نیز می‌توانند بر وضعیت متابولیک و مقاومت به انسولین و در نتیجه دیابت نوع2 تاثیرگذار باشند. دیگر نتیجه مطالعه ما کاهش معنی‌دار ANGPTL3وANGPTL4 پس از 12 هفته تمرین ترکیبی در مردان دیابتی نوع 2 بود. در این ارتباط نتایج متفاوتی در پژوهش‌های پیشین گزارش شده است. در مردان دارای اضافه وزن و چاق پس از یک دوره تمرین ترکیبی به تنهایی و با مصرف مکمل آویشن، سطح سرمی ANGPTL3 در گروه‌های تمرینی و تمرینی–مکمل کاهش معنی‌داری داشت. با این

حال، بین گروه های مختلف پژوهش در سطح سرمی ANGPTL4 تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین کاهش معنی داری در سطوح سرمی CRP در گروه‌های تمرینی و تمرینی–مکمل مشاهده شد (Sadeghi, Gholami, Matinhomaee, Aabednatanzi, & Ghazalian, 2022). در مطالعه دیگری اثر 12 هفته تمرین در آب بر مقدار سرمی فتوئین a ، ANGPTL4 و FGF21 در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت. پس از دوره تمرینی سطوح سرمی انسولین، مقاومت انسولینی، گلوکز، HbA1C، فتوئین a، ANGPTL4 و درصد چربی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (Dastah & Babaei, 2021). در افراد سالمند چاق، یک دوره تمرین هوازی به همراه محدودیت کالریک علیرغم کاهش در درصد چربی بدن،BMI و مقاومت به انسولین، تاثیری بر سطوح سرمی و بیان عضلانی ANGPTL4 مشاهده نشد (Li, Zhang, & Ryan, 2020). پژوهش-های انجام شده نشان داده‌اند که ANGPTLs در تنظیم متابولیسم لیپید درگیر هستند و به صورت بالقوه می‌توانند برای درمان سندرم متابولیک مورد استفاده قرار گیرند . ANGPTL4 و ANGPTL3 به عنوان یک بازدارنده قوی لیپوپروتئین لیپاز (LPL) شناخته شده اند (Yoshida, Shimizugawa, Ono, & Furukawa, 2002). در یک پژوهش گزارش شده است که در نمونه‌های حیوانی، بیان بیش از اندازه ANGPTL4و ANGPTL3 سبب کاهش فعالیت LPL و افزایش سطوح تری‌گلیسیرید و کلسترول شده است که پیامد آن می‌تواند اختلال در متابولیسم لیپیدی باشد (Köster et al., 2005). ANGPTL4به‌وسیله PPAR تنظیم می‌شود و این گیرنده‌ها نیز توسط اسیدهای چرب فعال می‌گردند. گزارش شده است که کاهش سطح ANGPTL4 پس از دوازده هفته تمرین در آب، می‌تواند به دلیل سازگاری ایجاد شده در متابولیسم لیپیدها و تغییر در عملکرد گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پروکسیزوم باشد . از آنجایی که اسیدهای چرب آزاد یکی از مهمترین آگونیست‌های PPARδ می‌باشند و افزایش سوخت چربی به‌عنوان منبع اصلی تامین انرژی منجر به کاهش تری‌گلیسرید خون و اسیدهای چرب آزاد پلاسما

می‌شود، از اینرو تفاوت معنی‌دار سطوح سرمی ANGPTL4 در گروه تمرینی موجب شده است (Kersten et al., 2009).

مهمترین یافته‌این پژوهش کاهش بیشتر، ANGPTL3 و ANGPTL4 پس از 12 هفته تمرین ترکیبی به همراه مصرف بروکلی در مقایسه با تمرین ترکیبی بود. نشان داد شده است که عصاره کلم بروکلی آثار مفیدی بر هموستاز گلوکز دارد. ویژگی آنتی‌اکسیدانی بروکلی در هموستاز گلوکز نقش مهمی دارد. به این دلیل که عصاره بروکلی سرشار از کروم می‌باشد. پژوهش‌های متعددی نشان داده‌اند که مکمل کروم سبب کاهش کلسترول خون، تری گلیسیرید، کاهش قند خون، یا کاهش نیاز انسولین در بیماران دیابتی و حیوانات دیابتی شده است. مکانیسم کروم به منظور افزایش حساسیت به انسولین به طور دقیق مشخص نیست، اما پیشنهاد گردیده است که ممکن است از طریق تحریک فعالیت تیروزین کیناز در سلول‌های حساس به انسولین و همچنین آثار ضد التهابی عمل کند (Aborehab, El Bishbishy, & Waly, 2016). دیگر ترکیب مورد توجه بروکلی، سولفورفان است. سولفورفان منجر به پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی کل می شود. سولفورافان رونویسی Nrf-2 (فاکتور 2 مربوط به NF-E2) را برای تنظیم همئوستاز ردوکس سلولی با افزایش بیان آنزیم هایی که گونه های فعال اکسیژن را سم زدایی می کنند، فعال می کند.بنابراین، تقویت شبکه آنتی اکسیدانی درون زا با مکمل کلم بروکلی می تواند مسیرهای سیگنالینگ حساس به استرس را سرکوب کند و جذب گلوکز، انسولین و HOMA-IR و سایر عوارض طولانی مدت را در افراد مبتلا به T2D بهبود بخشد(Saeidi et al., 2021). همچنین بیان شده است که کلم بروکلی می‌تواند مقاومت به انسولین را از طریق بهبود سطوح IL-6، کاهش سطح سایتوکین های پیش‌التهابی و کاهش درصد چربی بدن، تحریک یک مسیر آنابولیک و ضد التهابی که توده بدون چربی

بدن را حفظ کرده و مقاومت به انسولین را بهبود می بخشد، بهبود بخشند (Evans, Goldfine, Maddux, & Grodsky, 2003; Saeidi et al., 2021).

. نتیجه‌گیری:

نتایج پژوهش حاضر نشان داد 12 هفته تمرین ترکیبی سبب کاهش معنی‌دار ANGPTL3 و ANGPTL4 در مردان دیابتی نوع 2 شد و این کاهش با مصرف کلم بروکلی همراه با تمرین ترکیبی به طور معنی‌داری بیشتر بود. با توجه به اثر معنی‌دار بیشتر تمرین–مصرف بروکلی در بهبود این نوع آدیپوکاین‌ها و هایپوکاین‌ها می‌توان مصرف همزمان بروکلی و تمرین ترکیبی را به افراد دیابتی نوع 2 به منظور کنترل و یا حتی بهبود بیماری‌های مرتبط با آن توصیه کرد.

References:

Aborehab, N. M., El Bishbishy, M. H., & Waly, N. E. (2016). Resistin mediates tomato and broccoli extract effects on glucose homeostasis in high fat diet-induced obesity in rats. *BMC complementary and alternative medicine, 16*(1), 1-10.

Abu-Farha, M., Al-Khairi, I., Cherian, P., Chandy, B., Sriraman, D., Alhubail, A., . . . Abubaker, J. (2016). Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids in health and disease, 15*(1), 181.

Askari, R., & Hamedinia, M. R. (2015). The effect of combined and endurance training on plasma apelin and insulin insensitivity among some overweight females. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism, 14*(5), 345-356.

Bahadoran, Z., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2013). Potential efficacy of broccoli sprouts as a unique supplement for management of type 2 diabetes and its complications. *Journal of medicinal food, 16*(5), 375-382.

Bahadoran, Z., Tohidi, M., Nazeri, P., Mehran, M., Azizi, F., & Mirmiran, P. (2012). Effect of broccoli sprouts on insulin resistance in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind clinical trial. *International journal of food sciences and nutrition, 63*(7), 767-771.

Bell, J. A., Kivimaki, M., & Hamer, M. (2014). Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews, 15*(6), 504-515.

Blüher, M. (2014). Adipokines–removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular metabolism, 3*(3), 230-240.

Burr, J. F., Rowan, C. P., Jamnik, V. K., & Riddell, M. C. (2010). The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *The Physician and sportsmedicine, 38*(1), 72-82.

Christopoulou, E., Elisaf, M., & Filippatos, T. (2019). Effects of angiopoietin-like 3 on triglyceride regulation, glucose homeostasis, and diabetes. *Disease markers, 2019*.

Cinkajzlová, A., Mráz, M., Lacinová, Z., Kloučková, J., Kaválková, P., Kratochvílová, H., . . . Škrha, J. (2018). Angiopoietin-like protein 3 and 4 in obesity, type 2 diabetes mellitus, and

malnutrition: the effect of weight reduction and realimentation. *Nutrition & diabetes, 8*(1), 1-11.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care, 33*(12), e147-e167.

Dastah, S., & Babaei, S. (2021). Effect of aquatic training on serum Fetuin-A, ANGPTL4 and FGF21 levels in type 2 diabetic obese women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology, 8*(2), 51-60.

Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress−activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β-cell dysfunction? *Diabetes, 52*(1), 1-8.

Fagiani, E., & Christofori, G. (2013). Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer letters, 328*(1), 18-26.

Falcão-Pires, I., Castro-Chaves, P., Miranda-Silva, D., Lourenco, A. P., & Leite-Moreira, A. F. (2012). Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug discovery today, 17*(15-16), 880-889.

gelardi, n., farzanegi, p., & abaszade, h. (2020). Exploring the effect of broccoli on some cardiovascular risk factors and insulin resistance with combined aerobic-resistance exercise training in men with type 2 diabetes. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences, 7*(1), 292-301.

Hordern, M. D., Dunstan, D. W., Prins, J. B., Baker, M. K., Singh, M. A. F., & Coombes, J. S. (2012). Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *Journal of science and medicine in sport, 15*(1), 25-31.

Inukai, K., Nakashima, Y., Watanabe, M., Kurihara, S., Awata, T., Katagiri, H., . . . Katayama, S. (2004). ANGPTL3 is increased in both insulin-deficient and-resistant diabetic states. *Biochemical and biophysical research communications, 317*(4), 1075-1079.

Kersten, S., Lichtenstein, L., Steenbergen, E., Mudde, K., Hendriks, H. F., Hesselink, M. K., . . . Müller, M. (2009). Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 29*(6), 969-974.

Köster, A., Chao, Y. B., Mosior, M., Ford, A., Gonzalez-DeWhitt, P. A., Hale, J. E., . . . Yang, D. D. (2005). Transgenic angiopoietin-like (angptl) 4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology, 146*(11), 4943-4950.

Kusminski, C. M., Bickel, P. E., & Scherer, P. E. (2016). Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nature reviews Drug discovery, 15*(9), 639.

Li, G., Zhang, H., & Ryan, A. S. (2020). Skeletal muscle angiopoietin-like protein 4 and glucose metabolism in older adults after exercise and weight loss. *Metabolites, 10*(9), 354.

Maritim, A., Sanders, a., & Watkins Iii, J. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology, 17*(1), 24-38.

Mattijssen, F., & Kersten, S. (2012). Regulation of triglyceride metabolism by Angiopoietin-like proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 1821*(5), 782-789.

McCulloch, L. J., Bramwell, L. R., Knight, B., & Kos, K. (2020). Circulating and tissue specific transcription of angiopoietin-like protein 4 in human Type 2 diabetes. *Metabolism*, 154192.

Mirmiran, P., Mohtadinia, J., Hedayati, M., & Shakeri, N. (2011). Effects of broccoli sprout powder on fasting serum glucose and lipid profiles in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism, 13*(1), 18-25.

Oike, Y., Yasunaga, K., & Suda, T. (2004). Angiopoietin-related/angiopoietin-like proteins regulate angiogenesis. *International journal of hematology, 80*(1), 21-28.

Praet, S. F., & Van Loon, L. J. (2007). Optimizing the therapeutic benefits of exercise in type 2 diabetes. *Journal of applied physiology, 103*(4), 1113-1120.

Robciuc, M. R., Maranghi, M., Lahikainen, A., Rader, D., Bensadoun, A., Öörni, K., . . . Ceci, F. (2013). Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase

activity, and decreased serum free fatty acids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 33*(7), 1706-1713.

Sadeghi, A., Gholami, M., Matinhomaee, H., Aabednatanzi, H., & Ghazalian, F. (2022). Changes in the serum levels of ANGPTL3, ANGPTL4 and CRP following combined training alone or in combination with thyme ingestion in the obese men. *Daneshvar Medicine, 30*(2), 61-73.

Saeidi, A., Soltani, M., Daraei, A., Nohbaradar, H., Haghighi, 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.

Stefan, N., & Häring, H.-U. (2013). The role of hepatokines in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology, 9*(3), 144-152.

Tjeerdema, N., Georgiadi, A., Jonker, J. T., van Glabbeek, M., Dehnavi, R. A., Tamsma, J. T., . . . Rensen, P. C. (2014). Inflammation increases plasma angiopoietin-like protein 4 in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care, 2*(1).

Yoshida, K., Shimizugawa, T., Ono, M., & Furukawa, H. (2002). Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *Journal of lipid research, 43*(11), 1770-1772.

Zanuso, S., Jimenez, A., Pugliese, G., Corigliano, G., & Balducci, S. (2010). Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta diabetologica, 47*(1), 15-22.

Zhang, C. C., Kaba, M., Ge, G., Xie, K., Tong, W., Hug, C., & Lodish, H. F. (2006). Angiopoietin-like proteins stimulate ex vivo expansion of hematopoietic stem cells. *Nature medicine, 12*(2), 240-245.

The effect of 12 weeks of broccoli supplementation with combined training on plasma hepatokines in men with type 2 diabetes

Fazlali Karimi[1], Hossein Abednatanzi[1*], Shahram Soheily[2,] Mandana Gholami[1]

1- Department of professional physical education and sport science, Science and research branch, Islamic Azad University, , Tehran, Iran.

2- Department of Physical Education and Sport Sciences, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Corresponding author: Hossein Abednatanzi , Address: Department of professional Physical Education and Sports Science, Science and Research Branch, Daneshgah Blvd, Simon Bulivar Blvd, Tehran .Phone Number: 44865179-82 & 44865154-8. Mobile: 09126107064 ، ORCID: 0000-0001-6638-1131, Email: abednazari@gmail.com, Academic email: h-abednatanzy@srbiau.ac.ir . Postal Code: 1477893855.Post Office Box: 14515/775

.

Abstract:

Introduction: Diabetes is one of the main causes of death in developing countries, which can be improved by various factors such as physical activity and proper diet. The purpose of this study was to investigate the effect of broccoli powder consumption along with combined training on some selected hepatokines in men with type 2 diabetes.

Method: This research was of semi-experimental and practical type and was pre-test and post-test. For this purpose, 44 diabetic male volunteers were randomly divided into 4 groups of 11 people including training-supplement group, training -placebo group (training), control -supplement (supplement), control -placebo (control).

The training protocol included 45 minutes of resistance training with an intensity of 60-70% of one maximum repetition, 30 minutes of aerobic exercises (running) with an intensity of 60-70% of the maximum heart rate. Broccoli

(supplement) was also prepared in powder form and 10 grams per day was given to each volunteer for 12 weeks. Blood samples were taken 48 hours before the first training session and 48 hours after the last training session and were used to analyze the plasma hepatokines.

Results: Examining the changes between groups showed that there was a significant difference between the groups in ANGPTL3 and ANGPTL4 ($P<0.001$). Also, the examination of changes within the group showed that in the supplement, training and supplement-training groups, a significant decrease was observed in ANGPTL3 and ANGPTL4 ($P<0.05$).

Conclusion: The results of the present study showed that 12 weeks of combined training and broccoli supplementation reduces plasma ANGPTL3 and ANGPTL4 in men with type 2 diabetes . This improvement was greater in the supplement-training group.

Keywords: combined training, broccoli, type 2 diabetes, hepatokine