زیست‌شناسی جانوری، سال چهاردهم، شماره سوم، بهار ۱۴۰۱، صفحات ۶۰- ۴۹

مقاله پژوهشی

تاثیر مکمل یاری کلم بروکلی همراه با تمرینات ترکیبی بر فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲۱ و مقاومت به انسولین در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو

ابراهیم فلاح[۱]، ساناز میرزایان شانجانی[۱*]، عبدالعلی بنایی‌فر[۲]، یاسر کاظم‌زاده[۱]، سعید صداقتی[۱]

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: san_mir2000@yahoo.com

DOI: 10.22034/ascij.2022.1938916.1294

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۷

چکیده

دیابت یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است که عوامل مختلفی همچون فعالیت بدنی و رژیم غذایی مناسب می‌تواند باعث بهبود آن شود. هدف از پژوهش حاضر تعیین تاثیر مصرف پودر کلم بروکلی به همراه تمرین استقامتی-مقاومتی بر فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲۱ (FGF-21) و مقاومت به انسولین در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو می-باشد. ۴۴ مرد دیابتی داوطلب بر اساس معیارهای ورود به تحقیق به‌صورت تصادفی در چهار گروه ۱۱ نفری شامل گروه تمرین-مکمل، گروه تمرین-دارونما (تمرین)، گروه مکمل ، گروه دارو نما که تمام گروه‌ها دیابتی بودند، تقسیم شدند. پروتکل تمرین شامل ۳۰ دقیقه تمرین هوازی (دویدن) با شدت ۷۰-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه و ۴۵ دقیقه تمرین مقاومتی با شدت ۷۰-۶۰ درصد یک تکرار بیشینه بود. مکمل کلم بروکلی نیز به صورت پودر اماده تهیه و به هر داوطلب ۱۰ گرم در روز به مدت ۱۲ هفته داده شد. نمونه‌های خونی ۴۸ ساعت قبل از شروع تمرینات و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین گرفته شد . بررسی شاخص‌های بین گروهی نشان داد که در شاخص‌های FGF-21 (p =۰/۰۱۷) و مقاومت به انسولین (p =۰/۰۱)، بین گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌دار وجود دارد. در بررسی تغییرات درون گروهی نیز تغییرات معنی‌داری در شاخص‌ها اندازه‌گیری شده در گروه‌های مختلف مشاهده شد (p <۰/۰۵). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته مکمل یاری کلم بروکلی همراه با تمرینات ترکیبی سبب کاهش معنی‌دار FGF-21، گلوکز خون و مقاومت انسولینی در هر سه گروه مکمل، تمرین و تمرین-مکمل شده است. بنابراین به نظر می‌رسد مصرف کلم بروکلی در رژیم غذایی و تمرین به تنهایی و همچنین ترکیب این دو می‌تواند در تعدیل بیماری دیابت نوع دو نقش داشته باشد.

کلمات کلیدی: کلم بروکلی، تمرین ترکیبی، فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲۱، مقاومت به انسولین، مردان چاق، دیابت نوع دو

مقدمه

چاقی از عوامل اصلی مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است که از جمله اختلالات بارز ناشی از چاقی، مقاومت در برابر انسولین می‌باشد و در نتیجه انسولین نمی‌تواند به طور موثر روی بافت‌های هدف (بویژه عضلات، کبد و چربی) تاثیرگذار باشد و در نهایت، اختلال کبدی ناشی از سندروم مقاومت به انسولین می‌تواند افزایش یابد (۲۳). بیماری دیابت، شایع‌ترین بیماری متابولیک در جهان است که با

کمبود مطلق انسولین و یا مقاومت در برابر آن منجر به افزایش قند خون می‌شود. دو شکل عمده از دیابت شامل دیابت نوع یک و دیابت نوع دو می‌باشد (۹). در دیابت نوع ۱ سلول‌های بتای پانکراس از بین رفته و در نتیجه انسولین کافی تولید نمی‌شود اما دیابت نوع ۲ به دلیل افزایش مقاومت به انسولین در شرایط وجود انسولین کافی ایجاد می‌شود. دیابت نوع ۲ معمولاً با چاقی مرتبط است که می‌تواند مقاومت به انسولین را افزایش دهد (۲، ۳، ۹). مقاومت انسولینی در ۹۰ درصد از مبتلایان به دیابت نوع۲ وجود دارد که ۸۰ درصد از مبتلایان را افراد چاق و ۲۰ درصد باقیمانده را افراد لاغر تشکیل می‌دهند (۳۰). در سال-های اخیر بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) توجه زیادی را به عنوان عامل پاتوژنیک مقاومت به انسولین به خود معطوف کرده است. این نظر با چندین مطالعه مقطعی که ارتباط بین NAFLD و شیوع دیابت نوع دو و همچنین نشانه‌های سندروم متابولیک شامل دیس لیپیدمی و چاقی شکمی را نشان داده‌اند، حمایت شده و در مجموع مقاومت به انسولین را به عنوان یک عامل مهم NAFLD نشان داده‌اند (۳۲).

مکانیزم‌های مهم ارتباط بین کبد چرب و مقاومت انسولینی به طور کامل مشخص نیست با این وجود بیان شده است که ممکن است ترشح سایتوکین‌ها، ادیپوکاین‌ها ویا هپاتوکاین‌ها اثر مستقیمی در مقاومت انسولینی داشته باشد (۱۰، ۲۹، ۲۲). هپاتوکین‌ها که از کبد ترشح می شوند یکی از عوامل عمده تنظیم کننده مقاومت به انسولین در نظر گرفته شده اند. از جمله این هپاتوکین‌ها، می‌توان به FGF-21، اشاره کرد.

FGF-21 به عنوان عضوی از خانواده فاکتورهای رشد فیبروبلاستی است که تنظیم کننده‌ی متابولیسم لیپید و گلوکز و همچنین هموستاز انرژی در نمونه‌ی حیوانی بوده و بیشتر در کبد بیان می‌شود. نشان داده شده است که FGF-21 نه تنها در کبد و بافت آدیپوز، بلکه در عضلات اسکلتی نیز بیان می‌شود و امروزه به عنوان مایوکاین نیز شناخته می‌شود (۲۹). هم چنین سطح FGF-21 در گردش خون در افراد چاق افزایش می‌یابد. سطوح سرمی بالاتر FGF-21 در وضعیت‌های مقاومت به انسولین از قبیل اختلال در تحمل گلوکز (IGT)، دیابت ملیتوس و چاقی نیز بررسی شده است (۲۹، ۱۰، ۲۲).

FGF-21 باز جذب گلوکز به وسیله انتقال دهنده گلوکز GLUT1 را افزایش می‌دهد که این عمل مستقل از اعمال انسولین است (۲۹، ۱۰، ۲۲). در بررسی اثر تمرین بر FGF-21، همبستگی مثبتی بین این پروتئین و فعالیت جسمی مشاهده شده است و VO2peak به عنوان یک پیشگوی مستقل FGF21 جریان خون عنوان شده است (۱۰). همچنین کاهش سطوح FGF21 پس از دوره‌های تمرینی (هوازی یا هوازی –مقاومتی ۳ تا ۵ هفته‌ای) گزارش شده است (۲۹). افزایش بیان این ژن نیز در سلول‌های کبدی و بافت ادیپوز پس از تمرینات شدید و متوسط هوازی نشان داده شده است.

از دیگر عواملی که می‌تواند در بهبود افراد دیابتی نقش داشته باشد، شرایط تغذیه ای و رژیم غذایی آنها می‌باشد. در سال‌های اخیر، ترکیب استفاده از داروهای گیاهی و پرداختن به فعالیت‌های مختلف بدنی در مهار واکنش‌های التهابی مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است (۱۱). با توجه به اثرات گوناگون بیولوژیک و درمانی گزارش شده از کلم بروکلی به عنوان یک مکمل محافظتی در برابر واکنش‌های التهابی ناشی از دیابت (۷) با ایجاد الگوی بالینی ورزشی مناسب، انجام تحقیقات تکمیلی ضروری به نظر می‌رسد. فیتواسترول‌های اصلی در کلم بروکلی شامل سیتواسترول، کامپسترول و استیگماسترول (٤- دسمتیل استرول) هستند. به خوبی

شناخته شده است که فیتواسترول‌ها فعالیت‌های هیپوکلسترولمیک و ضدالتهابی دارند و سیتواسترول نیز برای درمان انواع بیماری‌ها مورد استفاده قرار می-گیرد (۱۳، ۲۶). اثر رژیم غذایی عصاره بروکلی (BE) به منظور بررسی توانایی آن برای مقابله با محصولات اکسیداسیون کلسترول کبدی (COPs) ناشی از ورزش شدید در موش‌های صحرایی مطالعه شده است (۷). جلوگیری از کاهش کاتالاز از طریق مکمل یاری BE، ممکن است یک اثر کلیدی ترکیبات فعال زیستی بروکلی در مقابله با استرس اکسیداتیو در کبد باشد (۷). با توجه به اینکه تمرینات ترکیبی به عنوان مدلی تمرینی مناسب برای افراد دیابتی در نظر گرفته شده است و از طرفی نشان داده شده است که کلم بروکلی می‌تواند با افزایش ذخایر آنتی اکسیدانی و کاهش مستقیم انسولین و قند خون باعث بهبود دیابت شود و این نکته که هنوز تاثیر این دو به طور همزمان مورد پژوهش قرار نگرفته است لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیرمکمل یاری کلم بروکلی همراه با تمرینات ترکیبی بر فاکتور رشد فیبروبلاستی -۲۱ و مقاومت به انسولین در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری تحقیق حاضر شامل مردان مبتلا به دیابت نوع دو در شهر تهران بود. با مراجعه به مرکز دیابت و فراخوان داده شده در کلیه ادارات، نهادها، بیمارستان‌ها و شهرداری و سرای محله‌ها، درمانگاه‌ها و مطب پزشکان اطلاع رسانی شد. سپس از داوطلبان شرکت کننده در پژوهش ثبت نام به عمل آمد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: ابتلا به دیابت نوع دو (افراد دارای سابقه بیشتر از دو بار گلوکز ناشتای بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، عدم استفاده از داروهای کاهنده قشار خون و چربی خون، نداشتن بیماری‌های خاص قلبی عروقی، اسکلتی عضلانی و متابولیکی محدود کننده‌ی فعالیت ورزشی، عدم ابتلا به بیماری پر فشار خونی، نداشتن سابقه فعالیت منظم ورزشی در طی شش ماه گذشته و عدم دریافت انسولین. پرسشنامه‌ی آمادگی برای شروع فعالیت ورزشی (Physical Activity Readiness Questionnaire) توسط همه آزمودنی‌ها تکمیل شد و داوطلبین توسط پزشک مورد معاینه قرار گرفتند تا صحت سلامت آنها به‌منظور شرکت در تمرینات مورد تأیید قرار گیرد. مجوز پزشک متخصص قلب و عروق جهت شرکت در تمرینات برای آزمودنی‌ها نیز گرفته شد. همچنین با توجه به اینکه مکمل کلم بروکلی در گذشته مورد استفاده قرار گرفته بود، در افراد شرکت کننده نیز تحت نظر پزشک برای حدود ۲۰ نفر دیابتی پایلوت صورت گرفت و با نظر پزشک متخصص و با توجه به مطالعات گذشته دوز مصرفی مورد تایید قرار گرفت. معیارهای خروج از تحقیق شامل سابقه عوارض دیابتی جدی (مانند رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (proliferative diabetic retinopathy)، مرحله ۳ یا نفروپاتی آشکار بعد از آن (later overt nephropathy)، یا نوروپاتی دیابتی شدید)، گلوکز ناشتای بالاتر از ۲۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، نشانه‌ای برای انسولین درمانی، سوء جذب ارثی گلوکز و گالاکتوز یا گلیکوزوری کلیوی بود. برای مشخص کردن تعداد آزمودنی در هرگروه از برنامه G-Power استفاده شد که بعد از آنالیز مشخص شد برای هرگروه پژوهشی تعداد یازده نفر باید در نظر گرفته شود. سپس، بیماران انتخاب شده برای پژوهش با رژیم غذایی و تمرینی در یک مطالعه یک سویه کور ٤ هفته ای دارونما وارد دوره پژوهش شدند و از بیماران مراجعه کننده و داوطلب ٤٤ نفر (میانگین سنی ۲/۰۸ ± ۲٦/۳۹، میانگین وزن ۹/۱٤ ± ۸۱/۱۹ کیلوگرم و میانگین شاخص توده بدن ۲/٥٦ ± ۲۷/۳ کیلوگرم بر مترمربع) آزمودنی‌ها به‌صورت تصادفی در ٤ گروه ۱۱

نفری شامل گروه تمرین- مکمل ، گروه تمرین- دارونما (تمرین)، گروه کنترل- مکمل (مکمل)، گروه کنترل- دارو نما (کنترل) تقسیم شدند. همچنین این پژوهش برگرفته از پایان نامه مقطع دکترا با کد ۵۴۳/۳۲/ی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر است و در کمیته اخلاق و کارآزمایی بالینی در پژوهش سازمان دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر با کد IR. IIAU.REC.231.6108 ثبت گردید.

پیش از شروع برنامه‌ی تمرینی طی جلسه‌ای داوطلبان شرکت در این طرح با نوع مطالعه، اهداف و روش اجرا، فواید و خطرات احتمالی آن آشنا شدند و رضایت نامه‌ی آگاهانه از هر یک از آزمودنی‌ها اخذ گردید. در ضمن در تمام مراحل پژوهش تمام پروتکل های مربوط به حفظ سلامت آزمودنی‌ها در برابر ویروس کووید -۱۹ اجرا شد. آزمودنی‌ها طی سه جلسه شامل آشناسازی با تمرینات، اصول ایمنی تمرینات، نحوه‌ی استفاده اصولی از دستگاه‌های بدنسازی نیز شرکت کردند. سپس مقادیر یک تکرار بیشینه به روش برزیسکی با استفاده از فرمول زیر تعیین شد.

تعداد تکرار تا – ۱/۰۲۷۸ / وزن جابه‌جا شده (کیلوگرم)
(۰/۰۲۷۸ x خستگی)

حضوریک پرستار و تمرین دهنده‌ی ورزشی الزامی بود. گروه‌های تمرینی به‌مدت ۱۲ هفته، سه جلسه در هفته به انجام تمرینات ترکیبی مقاومتی- هوازی پرداختند (۱۷، ۲۵، ۸).

هر جلسه‌ی تمرینی به‌ترتیب شامل ۱۰-۵ دقیقه گرم کردن، ۴۵ دقیقه تمرین مقاومتی با شدت ۷۰-۶۰ درصد یک تکرار بیشینه و ۳۰ دقیقه تمرینات هوازی (دویدن) با شدت ۷۰-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود که مدت تمرینات هوازی در شروع تحقیق ۱۰ دقیقه بود که این مدت به تدریج در هفته‌ی هشتم به ۳۰ دقیقه افزایش یافت و تا پایان مطالعه ثابت باقی ماند. برنامه‌ی تمرینی در نهایت با سرد کردن بدن خاتمه می‌یافت. گروه کنترل در مدت ۱۲ هفته برنامه-ی پژوهش به فعالیت‌های عادی روزانه خود پرداخت. 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 ٤ هفته مجدداً از آزمودنی-ها آزمون یک تکرار بیشینه گرفته شد تا افزایش قدرت آزمودنی‌ها نیز لحاظ گردد.

تمرینات هوازی شامل دویدن در محیط سالن ورزشی بود. مکمل کلم بروکلی نیز به صورت پودر از شرکت تغذیه‌ی سایوکس (Cyvex Nutrition Company) (Irvine, CA, USA) تهیه شد و مقدار مصرف هر بیمار نیز ۱۰ گرم در روز به مدت ۱۲ هفته بود (۵).

برای اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی از ورید بازویی آزمودنی‌ها در وضعیت نشسته ۱۰ سی سی خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی در طی دو مرحله یعنی ٤٨ ساعت پیش از شروع برنامه و ٤٨ ساعت پس از ۱۲ هفته تمرین گرفته شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های محتوی مادهٔ ضد انعقاد EDTA (اتیلن ادی آمین ترا استیک اسید) جمع آوری شد و سپس با ۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در ٤ درجه سانتیگراد سانتریفوژ شدند. غلظت پلاسمایی انسولین به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های مخصوص از شرکت (Mercodia AB, Uppsala, Sweden) اندازه‌گیری شد.

غلظت پلاسمایی گلوکز با استفاده از روش رنگ سنجی-آنزیمی (گلوکز اکسیداز) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. حساسیت روش یاد شده ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات ۱/۲ درصد بود. برای اندازه‌گیری مقاومت به انسولین از شاخص ارزیابی مدل هموستازی (HOMA-IR) بر طبق فرمول زیر استفاده شد (۲۷):

شاخص مقاومت با انسولین= انسولین پلاسما (میلی‌واحد/دسی لیتر)* گلوکز پلاسما (میلی مول/لیتر) ÷ ۲۲/۵۰

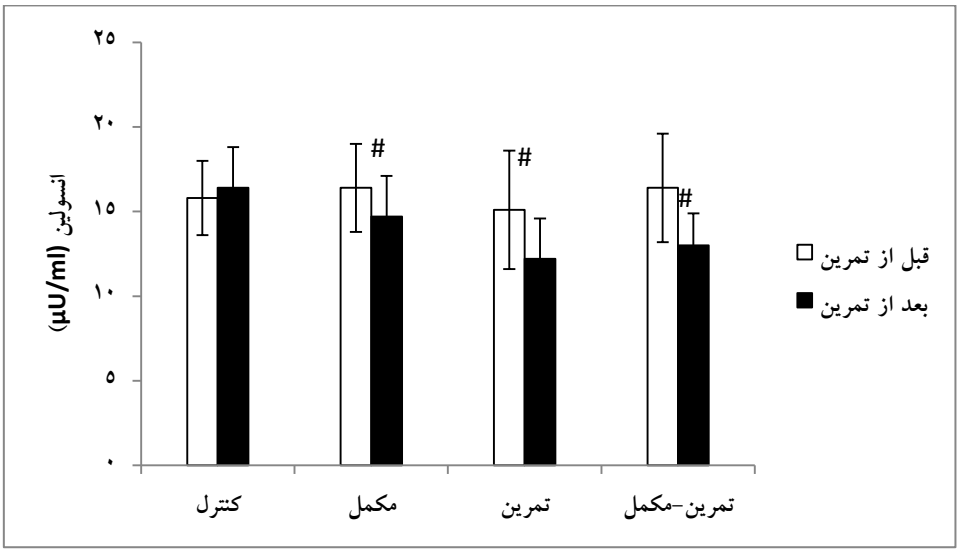
FGF-21 پلاسما با روش ساندویچ با استفاده از کیت الایزای تشخیص کمی شرکت BIOVENDOR (جمهوری چک) و شماره کیت RD191108200R با حساسیت ۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و جهت تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها و تعامل بین آنها از تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی و برای بررسی تغییرات درون گروهی آزمون t همبسته ($p \leq$ ۰/۰۵) و نرم‌افزار IBM SPSS Statistics نسخه ۲۵ استفاده شد.

نتایج

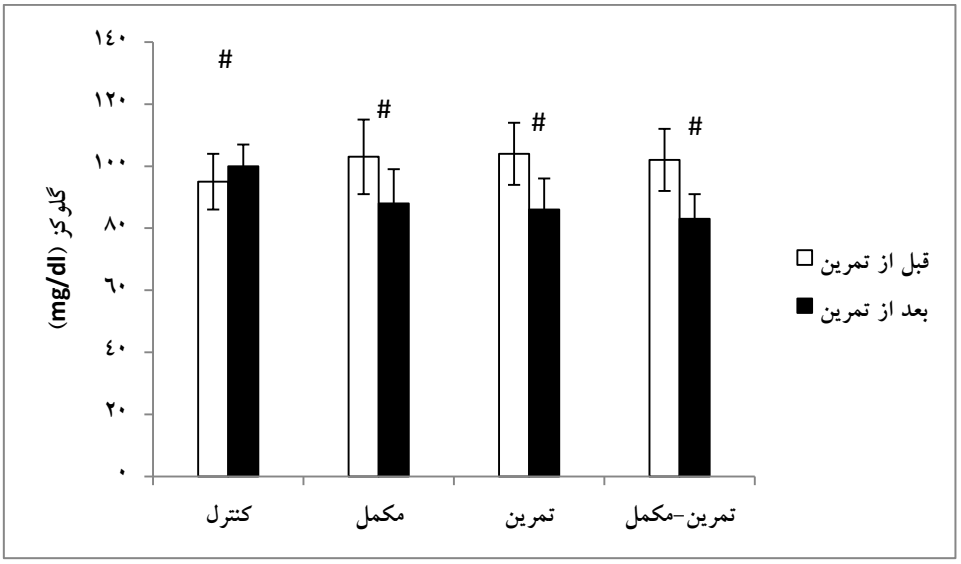
آزمون شاپیروویلک توزیع طبیعی داده‌ها ($p >$ ۰/۰۵) و آزمون لون همگنی واریانس‌ها ($p >$ ۰/۰۵) را نشان داد. برای مقادیر انسولین زمان بین گروه‌ها (p ۰/۱۲۸ =) اختلاف معنی‌دار وجود ندارد. مقادیر انسولین در گروه‌های مکمل (p = ۰/۰۴۰)، گروه تمرین (p ۰/۰۰۴ =) و گروه تمرین-مکمل (p =۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار داشت (نمودار ۱). گلوکز بین گروه‌ها (p =۰/۵۴۶) تفاوت معنی‌دار نداشت. مقادیر گلوکز در گروه‌های مکمل ($p <$ ۰/۰۰۱)، گروه تمرین ($p <$ ۰/۰۰۱) و گروه تمرین مکمل ($p <$ ۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار و در گروه کنترل (p =۰/۰۳۶) افزایش معنی‌دار داشت (نمودار۲).

مقاومت به انسولین بین گروه‌ها (p =۰/۰۱) اختلاف معنی‌دار داشت. بین گروه‌های کنترل با تمرین (p ۰/۰۲۳ =)، کنترل با تمرین-مکمل (p =۰/۰۲۰) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. مقادیر مقاومت به انسولین در گروه‌های مکمل ($p <$ ۰/۰۰۱)، گروه تمرین ($p <$ ۰/۰۰۱) و گروه تمرین-مکمل ($p <$ ۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار اما در گروه کنترل (p =۰/۰۳۱) افزایش معنی‌دار نشان داد (نمودار ۳).

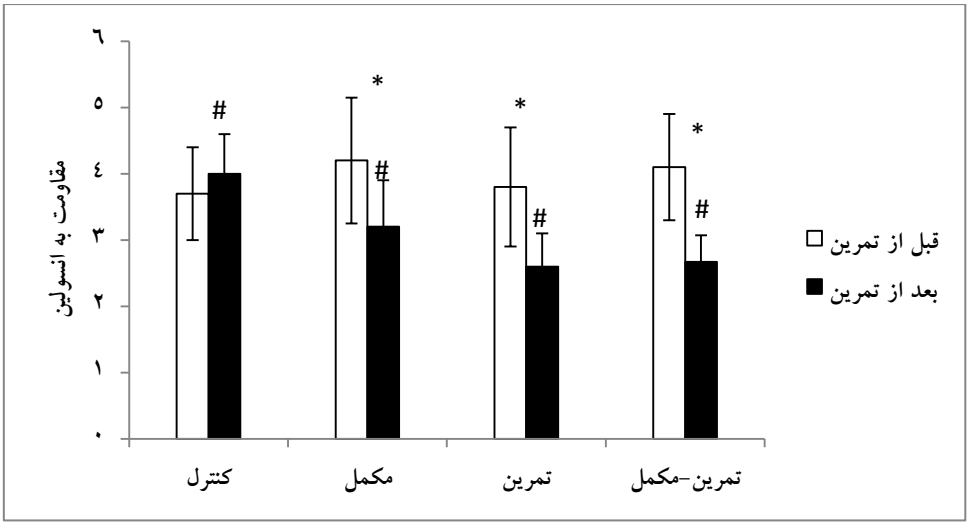
برای مقادیر FGF-21 بین گروه‌ها (p =۰/۰۱۷)، اختلاف معنی‌دار وجود داشت. بین گروه‌های کنترل با تمرین-مکمل (p =۰/۰۰۷) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. مقادیر FGF-21 در گروه‌های تمرین (p =۰/۰۳۱) و گروه تمرین-مکمل (p =۰/۰۰۳) کاهش معنی‌دار نشان داد (نمودار ٤).



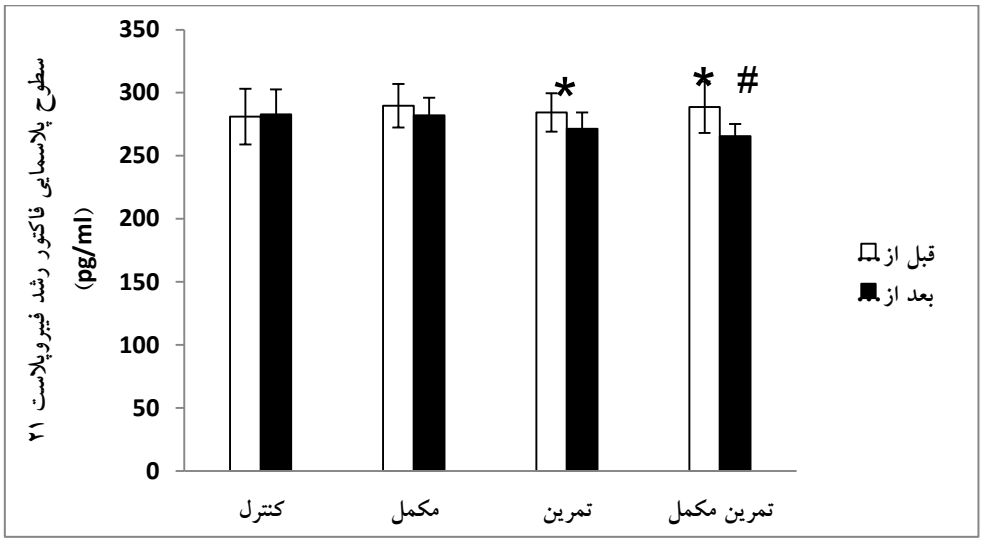
نمودار ۱- تغییرات غلظت انسولین. # نشان دهنده تفاوت درون‌گروهی



نمودار ۲- تغییرات غلظت گلوکز. # نشان دهنده تفاوت درون‌گروهی



نمودار ۳- تغییرات مقاومت به انسولین. *. تفاوت بین گروهی بین گروه گروه تمرین- مکمل با کنترل و گروه تمرین با کنترل، #. تفاوت درون‌گروهی



نمودار **Error! No text of specified style in document.**- داده های FGF-21. * نشانه اختلاف معنی‌داری بین داده‌های قبل و بعد از تمرین در گروه‌ها، # .نشانه اختلاف معنی‌داری بین گروه مکمل- تمرین با گروه کنترل (p <۰/۰۵).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین، مکمل کلم بروکلی به تنهایی و تمرین- مکمل منجر به کاهش معنی دار میزان FGF-21 در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ شد؛ به‌طوری‌که میزان کاهش فقط بین گروه کنترل با گروه تمرین- مکمل معنی دار می‌باشد. در تناقض با این نتایج، دولویی و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند، هشت هفته تمرین هوازی مقادیر سرمی FGF21 را به طور معناداری افزایش داد (۱). محققان پیشنهاد دادند مدت و شدت تمرین، همئوستاز بافت عضلانی را تحریک می‌کند و در ترشح مایوکاین‌ها مؤثرتر است (۱۰). از جمله سازوکارهای سیگنالی مؤثر می‌توان به فعال سازی مسیر سیگنالی AKT ناشی از انقباض عضلانی اشاره کرد که این مسیر سبب افزایشFGF-21 عضلانی نیز می‌شود (۳۱). همچنین در تحقیق دیگر کواس راموس و همکاران (۲۰۱۳) گزارش نمودند که ۲ هفته تمرینات ورزشی موجب افزایش معنی‌داری FGF-21 در زنان جوان سالم شد (۱۰). در صورتی‌که، مطهری و همکاران (۲۰۲۰) به‌دنبال ۱۲ هفته تمرین ترکیبی تغییر معنی‌داری را در سطوح سرمی FGF-21 زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده نکردند (۲۴). همچنین کاهش سطوح FGF-21 پس از دوره‌های تمرینی گزارش شده است. یانگ و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند به‌دنبال سه ماه تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) به‌صورت پنج روز در هفته کاهش معنی‌داری در FGF-21 پس از تمرین مشاهده شد که این موضوع را ناشی از کاهش معنی‌دار نسبت دور کمر و شاخص توده بدنی عنوان کردند (۳۴). شواهد اخیر نشان دهنده آن است که FGF-21 تنظیم کننده درونزاد مهم هومئوستاز گلوکز در روشی وابسته به انسولین، مصرف چربی و افزایش حرارت زایی بافت چربی قهوه‌ای را تنظیم می‌کند که با بهبود مقاومت انسولین، کاهش وزن و قهوه‌ای سازی بافت چربی در ارتباط است (۲۰). هاجمن و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه ای نشان دادند کهFGF-21 مایوکاین تنظیم کنندهٔ انسولین است. FGF-21 با عمل به روی بافت‌های مختلف در متابولیسم کربوهیدرات و چربی، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش غلظت‌های تری آسیل گلیسرول و کاهش وزن تأثیر می‌گذارد (۱۶).

استفاده درمانی از FGF-21 در موش‌ها یا میمون‌های دیابتی، پروفایل چربی و گلوکز پلاسمایی را بهبود داده و منجر به بهبود وضعیت چاقی نیز شد. ژن FGF-21 دارای یک عنصر پاسخ PPAR آلفاست که به‌وسیلهٔ مجموعهٔ RXR/alpha PPAR/FFA فعال می‌شود، بیان FGF21 هدف مستقیم PPARγ است و همکاری بین FGF-21و PPARγ در آدیپوسیت‌های T3-L1 نشان داده شده است (۲۰). افزایش این ژن در سلول‌های کبدی و ادیپوز پس از تمرینات شدید و متوسط هوازی نشان داده شده است که ممکن است به‌دلیل فعال شدن پاسخ PPARα و PPARγ باشد (۱، ۱۰). همچنین مشخص شده که بیان FGF-21 در عضله اسکلتی با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ PI3 Kinase/Akt همراه است (۱۶). در بررسی اثر تمرین بر FGF-21، همبستگی مثبتی بین این پروتئین وفعالیت جسمانی مشاهده شده است و VO2peak به عنوان یک پیشگوی مستقل FGF-21 جریان خون بیان شده است. فعالیت ورزشی منظم با افزایش ظرفیت هوازیFGF-21 را افزایش می‌دهد (۱۰).

به نظر می‌رسد، تولیدFGF-21 ناشی از انقباض عضلانی جهت حفظ هومئوستاز متابولیکی تداخلات میان چند ارگان را هماهنگ می‌کند. کنگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرین هوازی از طریق فعال‌سازی رونویسی PPAR-c در بافت چربی موش‌ها منجر به افزایش گیرنده FGFR1 و کیناز کبدی B1 (LKB1) بدون تغییر در غلظت FGF-21 می‌شود (۱۴). احتمالا تمرین ترکیبی می‌تواند بدون تغییر در غلظت FGF-21، حساسیت تأثیرات FGF-21 را افزایش دهد. با این حال، کیم و همکاران (۲۰۱۳) افزایشی در بیان ژنتیکی فاکتور رشد فیبروبلاستی 21 در عضلات نعلی و دوقلو و اپیدیدیم بافت چربی سفید در موشها، پس از یک دوره تمرین کوتاه مدت مشاهده نکردند، درحالیکه بیان ژنتیکیFGF-21 کبدی به طور چشمگیری افزایش یافته بود. بنابراین بیان کردند که FGF-21 کبدی مسئول افزایش سطوح سرمی این فاکتور بعد از ورزش است و به احتمال زیاد در اثر لیپولیز ناشی از ورزش رخ می‌دهد (۲۱).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین، مکمل کلم بروکلی به تنهایی و تمرین- مکمل منجر به کاهش میزان انسولین، گلوکز و مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ شد. مطابق نتایج حاصل از تحقیق حاضر، تمرین ترکیبی از طریق تنظیم منفی FGF-21 در بهبود متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین مردان مبتلا به دیابت نوع دو موثر می‌باشد. چندین مکانیسم برای کاهش مقاومت به انسولین بعد از فعالیت ورزشی پیشنهاد شده است. از جمله افزایش گیرنده‌های در دسترس و پیام‌رسانی انسولین، افزایش بیان ژن پروتئین‌های حامل گلوکز (۱۹)، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و هگزوکیناز، کاهش رهایش اسیدهای چرب آزاد و افزایش پاک سازی آن‌ها، افزایش تحویل گلوکوز به عضله و تغییر در ترکیب آن است (۱۵). احتمالا این نتایج می‌توانند از طریق تاثیر انقباضات عضلانی بر تغییر مکان GLUT4 به سمت غشا سلولی توجیه شود که به وسیله فعالیت AMPK فعال شده و به وسیله پروتئین کیناز یا افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی ناشی از دپولاریزاسیون غشایی روی می‌دهد. نسبت بالاتر مقادیر درون سلولی آدنوزین مونوفسفات به آدنوزین مونو فسفات که منعکس کننده وضعیت بحرانی انرژی حین تمرین می‌باشد نیز می‌تواند به تسهیل جابه‌جایی کمک کند (۲۸).

همچنین، کاهش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF-α در پاسخ به تمرین مقاومتی می‌تواند حساسیت به انسولین را از طریق راه‌اندازی مراحل مختلف مسیر پیام‌رسانی انسولین بهبود بخشد (۱۸). در طی پژوهش حاضر نیز تمرین ترکیبی توانسته است از طریق افزایش انتقال گلوکز به عضلات یاکاهش سنتز

اسیدهای چرب، بازجذب گلوکز را با کمک فعالیت عضلانی اسکلتی افزایش داده و مقاومت انسولینی را کاهش دهد. اثر پودر جوانه‌های بروکلی بر بهبود هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین مربوط به خواص آنتی‌اکسیدانی اجزای فعال بیولوژیکی سولفورفان می‌تواند باشد (۵). در ارتباط با سازوکارهای مرتبط گزارش شده است که سولفورفان دارای توان بالایی در فعال‌سازی مسیرهای پیامرسانی درون سلولی القاءکننده سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی میباشد و با توجه به تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش مقاومت انسولینی میتوان اثر بروکلی را بر بهبود مقاومت انسولینی به ویژگی آنتی‌اکسیدانی سولفورفان نسبت داد (۳۳).

چندین سازوکار احتمالی تأثیر ترکیبات اصلی و آنتی اکسیدانی کلم بروکلی در ارتباط با کاهش میزان گلوکز خون، بهبود مقاومت انسولینی به شرح زیر است: ۱- کاهش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز؛ ۲- قابلیت اتصال به اسیدهای صفراوی، افزایش دفع مدفوع، جلوگیری از بازجذب مجدد کلسترول و در نتیجه تحریک پلاسمایی و کبدی سنتز اسیدهای صفراوی به کلسترول؛ ۳- مهار فعالیت آنزیم آسیلکواکلسترول آسیل ترانسفراز رودهای و کبدی (افزایش دفع کلسترول)، کاهش استریفیکاسیون اسیدهای چرب و مشارکت در سنتز لیپوپروتئین‌ها (۱۲).

جوانه‌های بروکلی و بروکلی منابع غنی از اجزای فعال زیستی شامل ایزوتیوسیانات، گلوکوزینولات‌ها، فلاونوئیدها، فنول‌ها، کاروتنوئیدها، ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی و سلنیوم هستند. علاوه بر سولفورفان، سایر ترکیبات زیست‌فعال مانند فلاونوئیدها، فنول‌ها، کاروتنوئیدها، ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی و سلنیوم ممکن است به تأثیرات مثبت پودر بروکلی بر مقاومت به انسولین اثر بگذارد، اما اثرات این اجزا به محتوای آن‌ها در دوز پودر بروکلی بستگی دارد (٦).

نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر، نشان داده شده است که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل کلم بروکلی منجر به کاهش سطوحFGF21, انسولین، گلوکز و مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع دو شد. با توجه به نتایج مذکور، تحقیق حاضر تأیید می‌کند که شیوه تمرین ترکیبی از طریق تعدیل میزان FGF-21, انسولین، گلوکز و مقاومت به انسولین منجر به بهبود اختلالات مرتبط با دیابت نوع دو شود. از سوی دیگر، مکمل بروکلی به‌دلیل داشتن غلظت بالای سولفورفان و داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی می‌تواند تأثیرات مطلوب متابولیکی را در شرایط پاتولوژیکی مانند دیابت نوع دو بگذارد.

تشکر و قدردانی

از همه آزمودنی‌ها و همه کسانی که مارا در انجام این پروژه یاری کردند صمیمانه متشکریم.

منابع

1. Abbassi Daloii, A., Hedayatzadeh, S., Abdi, A., Abbaszadeh Sourati, H. 2016. The effect of 8 weeks of aerobic exercise on serum levels of FGF21, Apolipoprotein A-1 and LDL-C to HDL-C ratio in obese women. *Sport Physiology and Management Investigations*, 8(1): 77-87.

2. Association, A.D. 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Suppl 1): S62.

3. Association, A.D. 2017. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 40(Supplement 1): S11-S24.

4. Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Hosseinpanah, F., Hedayati, M., Hosseinpour-Niazi, S., Azizi, F. 2011. Broccoli sprouts reduce oxidative stress in type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(8): 972.

5. Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Mohtadinia, J., Hedayati, M., Shakeri, N., Hosseinpanah, F., Azizi, F. 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): 114.

6. 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.

7. Cardenia, V., Rodriguez-Estrada, M. T., Lorenzini, A., Bandini, E., Angeloni, C., Hrelia, S., Malaguti, M. 2017. Effect of broccoli extract enriched diet on liver cholesterol oxidation in rats subjected to exhaustive exercise. *The Journal of steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 169: 137-144.

8. 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.

9. Collaboration, E.R.F. 2011. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *New England Journal of Medicine*, 364(9): 829-841.

10. Cuevas-Ramos, D., Almeda-Valdés, P., Meza-Arana, C.E., Brito-Córdova, G., Gómez-Pérez, F.J., Mehta, R., Aguilar-Salinas, C.A. 2012. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*, 7(5): e38022.

11. Dolinsky, V. W., Rogan, K.J., Sung, M.M., Zordoky, B.N., Haykowsky, M.J., Young, M.E., Dyck, J.R. 2013. Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 305(2): E243-E253.

12. Dunn, S.E., LeBlanc, G.A. 1994. Hypocholesterolemic properties of plant indoles: Inhibition of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activity and reduction of serum LDL/VLDL cholesterol levels by glucobrassicin derivatives. *Biochemical Pharmacology*, 47(2): 359-364.

13. Gajewski, M., PRZYBYŁ, J.L., Kosakowska, O., Szymczak, P. 2009. Some factors influencing free sterols content in Broccoli (Brassica oleracea l. var. Botrytis italica plenck.). *Journal of Food Biochemistry*, 33(6): 881-894.

14. Geng, L., Liao, B., Jin, L., Huang, Z., Triggle, C.R., Ding, H., Xu, A. 2019. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell Reports*, 26(10); 2738-2752.

15. Gilardini, L., McTernan, P. G., Girola, A., da Silva, N. F., Alberti, L., Kumar, S., Invitti, C. 2006. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis*, 189(2): 401-407.

16. Hojman, P., Pedersen, M., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Yfanti, C., Åkerstrom, T., Pedersen, B.K. 2009. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes*, 58(12): 2797-2801.

17. 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.

18. Hotamisligil, G.S. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121): 860-867.

19. Inoue, D.S., De Mello, M.T., Foschini, D., Lira, F.S., Ganen, A.D.P., Campos, R. M.D.S., Rossi, F.E. 2015. Linear and undulating periodized strength plus aerobic

Combined Effects of Antioxidant Supplementation and Circuit Resistance Training on Selected Adipokines in Postmenopausal Women. *Frontiers in Physiology*, 10: 1-10.

28. Santos, J., Ribeiro, S., Gaya, A., Appell, H.J., Duarte, J. 2008. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *International Journal of sports Medicine*, 29(10): 785-794.

29. Sargeant, Jack A. (2018): Exercise and insulin sensitivity: interaction with intrahepatic triglyceride and hepatokines. Loughborough University. Thesis. https:// hdl.handle.net/2134/36205.

30. Shavandi, N., Saremi, A., Ghorbani, A., Parastesh, M. 2011. Relationship between adiponectin and insulin resistance in type II diabetic men after aerobic training. *Arak Medical University Journal*, 14(2): 43-50.

31. Tanimura, Y., Aoi, W., Takanami, Y., Kawai, Y., Mizushima, K., Naito, Y., Yoshikawa, T. 2016. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiological Reports*, 4(12): e12828.

32. Tohidi, M., Harati, H., Hadaegh, F., Mehrabi, Y., Azizi, F. 2007. Association of liver enzymes with incident type 2 diabetes: tehran lipid and glucose study. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, 7(2): 167-176.

33. Xue, M., Qian, Q., Adaikalakoteswari, A., Rabbani, N., Babaei-Jadidi, R., Thornalley, P.J. 2008. Activation of NF-E2–related factor-2 reverses biochemical dysfunction of endothelial cells induced by hyperglycemia linked to vascular disease. *Diabetes*, 57(10): 2809-2817.

34. Yang, S.J., Hong, H.C., Choi, H.Y., Yoo, H.J., Cho, G.J., Hwang, T.G., Choi, K.M. 2011. 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*, 75(4): 464-469.

training promote similar benefits and lead to improvement of insulin resistance on obese adolescents. *Journal of Diabetes and its Complications*, 29(2): 258-264.

20. Izumiya, Y., Bina, H.A., Ouchi, N., Akasaki, Y., Kharitonenkov, A., Walsh, K. 2008. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Letters*, 582(27); 3805-3810.

21. Kim, K.H., Kim, S.H., Min, Y.K., Yang, H.M., Lee, J.B., Lee, M.S. 2013. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*, 8(5): e63517.

22. Lundåsen, T., Hunt, M. C., Nilsson, L.-M., Sanyal, S., Angelin, B., Alexson, S. E., & Rudling, M. 2007. PPARα is a key regulator of hepatic FGF21. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 360(2): 437-440.

23. Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M., Melchionda, N. 2001. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50(8): 1844-1850.

24. Motahari Rad, M., Bijeh, N., Attarzadeh Hosseini, S.R., Raouf Saeb, A. 2020. The effect of two concurrent exercise modalities on serum concentrations of FGF21, irisin, follistatin, and myostatin in men with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 12: 1-10.

25. 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.

26. Ragasa, C., Ng, V., Torres, O., Sevilla, N., Uy, K., Tan, M., Shen, C. 2013. Sterols, triglycerides and essential fatty acid constituents of Brassica oleracea varieties, Brassica juncea and Raphanus sativus. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(12): 1237-1243.

27. Saeidi, A., Jabbour, G., Ahmadian, M., Abbassi-Daloii, A., Malekian, F., Hackney, A.C., Zouhal, H. 2019. Independent and

The Effect of Combined Exercise and Broccoli Supplementation on FGF-21 and Insulin Resistance in Type-2 Diabetes Obese Men

Ebrahim Fallah[1], Sanaz Mirzayan Shanjani[1]*, Abdolali Banaifar[2], Yaser Kazemzadeh[1], Saeed Sedaghati[1]

1. Department of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran
2. Department of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran

Abstract

Diabetes is one of the leading causes of mortality in developing countries that can be improved by various factors such as physical activity and proper diet. The present study was aimed at examining the effect of broccoli powder supplementation with combined exercise training on FGF-21 and insulin resistance in type 2 diabetes men. This experimental design was conducted with pre-test and post-test and four groups. To this end, 44 volunteer diabetic men after homogenization based on individual characteristics were randomly assigned to four groups of 11 individuals including exercise-supplement group, exercise-placebo group (exercise), control-supplement group (supplement), and control-placebo (controls). Combined exercise program included 12 weeks, three sessions per week. Moreover, broccoli supplement was 10 grams per day for 12 weeks. The blood sample was taken 48 hours before and 48 hours after the last training session and used for analysis. Analysis of intergroup indicators revealed a significant difference between the groups in FGF-21 ($p = 0.017$) and insulin resistance ($p = 0.01$). Significant changes in the measured indices were also observed in the intragroup changes ($p < 0.05$). The results of this study showed that 12 weeks of combined exercise with broccoli supplement significantly reduced FGF-21, blood glucose, and insulin resistance in all three groups of exercise- supplement, exercise, and supplement. Therefore, incorporating broccoli into the diet can partially prevent the risky effects of type 2 diabetes.

Keywords: Combined Exercise, Broccoli Supplementation, Fibroblast Growth Factor-21, Insulin Resistance, Obese Men, Type-2 Diabetes