مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۷، شماره ۱
فروردین-اردیبهشت۱۴۰۳ ، صفحه ۳۰۸۵-۳۰۷۹

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol 67, No.1, P: 3079-3085
Mar-May 2024

مقاله اصلی

مقایسه اثربخشی تمرین‌های استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بر سطوح سرمی *GDF11* و برخی از شاخص‌های قندی مردان دیابتی نوع دو

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۲۸- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۴/۰۳

علی احمدی [۱]
جمشید بنایی بروجنی*[۲]
سعید کشاورز[۳]
الهام افتخاری [۴]

[۱] دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران
[۲] استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران (نویسنده مسئول)
[۳] استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران
[۴] استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

Email: jamshid.banaii@gmail.com

خلاصه

مقدمه: دیابت نوع دو شایع‌ترین نوع دیابت در دنیاست و تقریباً ۹۰ درصد بیماران دیابتی را شامل می‌شود. هدف از پژوهش حاضر، مقایسه اثربخشی تمرین‌های استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بر سطوح سرمی GDF11 و برخی از شاخص‌های قندی مردان دیابتی نوع دو بود.

روش کار: روش پژوهش حاضر نیمه تجربی و با طرح پیش‌آزمون- پس‌آزمون بود. جامعه آماری پژوهش را مردان دیابتی نوع ۲ ساکن شهر اصفهان تشکیل دادند. آزمودنی‌ها شامل ۴۸ مرد مبتلابه دیابت نوع دو با دامنه سنی ۳/۴۴ ± ۶۰/۶۶ (سال)، وزن ۶/۶۷ ± ۸۷/۴۷ (کیلوگرم)، قد ۰/۱۱ ± ۱/۵۷ (متر)، شاخص توده بدن (کیلوگرم/متر۲) ۹/۶۶ ± ۳۶/۳۰ بودند که به‌طور داوطلبانه انتخاب و به‌صورت تصادفی به سه گروه تجربی (۱۲ نفر) و یک گروه کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. به‌منظور بررسی اندازه‌گیری متغیرهای پژوهشی از روش الایزا جهت اندازه‌گیری سطوح سرمی GDF11 و گلوکز ناشتا استفاده گردید. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی و آزمون تی‌همبسته در سطح معنی‌داری ۰/۰۵، با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد.

نتایج: نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی سبب افزایش سطوح سرمی GDF11 و کاهش گلوکز ناشتا شد. همچنین تمرینات ترکیبی اثرگذاری بیشتری بر تغییرات متغیرهای پژوهشی نسبت به تمرینات مقاومتی و استقامتی داشته است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که در جهت افزایش سطوح سرمی GDF11 و کاهش گلوکز ناشتا مردان دیابتی نوع دو می‌توان از تمرینات ترکیبی استفاده نمود استفاده نمود.

کلمات کلیدی: تمرینات ترکیبی، GDF11، گلوکز، دیابت

مقدمه

یکی از مشکلات عمده که افراد دیابتی با آن مواجه می‌شوند عارضه مقاومت به انسولین است. این عارضه یک اختلال پاتوفیزیولوژیکی است که به علت نقص در مسیرهایی که از طریق آن انسولین، مصرف گلوگز را تحریک می‌کند، ایجاد می‌شود. مطالعات اخیر نشان دادند که تخریب سلول‌های بتای پانکراس علاوه بر مقاومت به انسولین، نقص اصلی پاتوفیزیولوژیک در بیماری دیابت نوع دو است و تخریب سلول‌های بتا در پیشرفت سریع دیابت نوع دو رخ می‌دهد (۱). دیابت نوع دو با مقاومت به انسولین و کاهش انسولین خون ناشی از تخریب سلول‌های بتای پانکراس مشخص می‌شود. هرچقدر دیابت نوع دو پیشرفت کند، کنترل گلایسمی به‌تدریج باگذشت زمان رو به وخامت می‌گذارد که با تداخل عملکرد و حجم سلول‌های بتا ارتباط دارد. بااین‌وجود درمانی که بتواند انسولین تولیدی از سلول‌های بتا را به حالت طبیعی بازگرداند، می‌تواند برای هر دو نوع دیابت نوع یک و دو مفید باشد و بر همین اساس به نظر می‌رسد توده و عملکرد سلول‌های بتا کلید درمانی اصلی در دیابت است (۲, ۳). ازجمله عواملی که می‌تواند بر حفظ توده و عملکرد سلول‌های بتا تأثیرگذار باشد، فاکتور تمایز رشدی ۱۱ است. پروتئین **GDF11** که هم‌چنین به‌عنوان پروتئین مورفوژنتیک استخوان ۱۱ شناخته می‌شود، پروتئینی است که توسط ژن **GDF11** کدگذاری می‌شود. این پروتئین از خانواده فاکتور تبدیل رشد بتا بوده و پروتئین **TGF-β** یکی از سایتوکاین‌های مهم است که در تنظیم رشد سلولی، تشکیل ماتریکس خارج سلولی، تمایز سلولی تنظیم پاسخ‌های ایمنی پیشرفته و گسترش سرطان ایفای نقش می‌کند (۴). مطالعات نشان داد که سیگنالینگ **TGF-β** برای ایجاد و حفظ ویژگی‌های مشخصی از سلول‌های بتای پانکراس بالغ بسیار مهم است. مطالعات نشان دادند که **MafA** یک تنظیم‌کننده مستقیم تولید انسولین در سلول‌های بتا است. کاهش **GDF11** باعث کاهش بیان **MafA** در سلول‌های بتا می‌شود (۴, ۵). این شواهد نشان می‌دهد که سیگنالینگ **TGF-β** در بلوغ و حفظ سلول‌های پانکراس موردنیاز و ضروری است. **GDF11** با فعال کردن **P38 MAPK** اندازه و عملکرد هسته را تنظیم می‌کند، در سلول‌های اندوتلیال بر **JNK** همانند اثر **AMPK**، **eNOS** و **NF-κB** تأثیر می‌گذارد. هم‌چنین به‌واسطه فسفوریلاسیون **AKT** باعث افزایش **PDX1**، **NKX6,1** و بیان **MafA** و بقای سلول‌های بتا می‌شود. در این میان مهارکننده‌های **smad** مانند **smad 6** و **smad7** می‌توانند مسیر سیگنالینگ **TGF-β** را با مهار فسفوریلاسیون **R-smad** و یا با تخریب گیرنده‌های **TGF-β** مختل کنند. بیان **smad7** در سلول‌های پانکراس بزرگ‌سالان منجر به کاهش بیان انسولین و عوامل هسته‌ای مانند **MafA** شد. قطع سیگنالینگ **TGF-β** باعث اختلال در تمایز سلول‌های پانکراس جنینی می‌شود. ازاین‌رو سیگنالینگ **TGF-β** برای ایجاد و حفظ ویژگی‌های مشخصی از سلول‌های بتای پانکراس در بزرگ‌سالان ضروری است (۶, ۷). گزارش‌ها حاکی از آن است که **GDF11** باعث بهبود سوخت‌وساز چربی و حساسیت به انسولین می‌شود که این اتفاق ممکن است به دلیل بهبود وضعیت هموستاز گلوکز باشد. **GDF11** ممکن است از دو مکانیسم مقاومت به انسولین را کاهش دهد: در ابتدا هایپرگلایسمی و هایپرلیپیدمی عامل تعیین‌کننده حساسیت به انسولین هستند و بنابراین بهبود در متابولیسم گلوکز و لیپید ممکن است تا حدی باعث بهبود حساسیت به انسولین شود (۸, ۹). دوم، مطالعات قبلی نشان داد که **GDF11** می‌تواند بازسازی عضله اسکلتی را بهبود بخشد و باعث کاهش بافت چربی که ممکن است بخشی از افزایش حساسیت به انسولین باشد، شود (۱۰-۱۲). مطالعات اولیه نشان داده است موش‌هایی که فاقد **GDF11** بودند، کاهش قابل‌توجهی در سلول‌های بتا داشتند. از طرفی تزریق **GDF11** در ابتدا از طریق مکانیزم ضد آپوپتوزی به‌جای القای تکثیر سلول‌های بتا موجب محافظت این سلول‌ها می‌شود (۱۳). هم‌چنین درمان با **GDF11** باعث افزایش توده و عملکرد سلول‌های بتا و افزایش انسولین پانکراس، کاهش پیشرفت هایپرگلایسمی، کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله، کاهش سطح گلوگز خون می‌شود (۴, ۱۴, ۱۵). در مورد تأثیر فعالیت ورزشی بر این فاکتور، نتایج متناقضی وجود دارد. لی و

همکاران (۱۶)، به تأثیر تمرینات هوازی بر بیان ژن و سطوح سرمی **GDF11** در رت‌های نر پیر پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد که تمرین بر روی تردمیل سبب بیان ژن و افزایش سطوح پروتئین **GDF11** در عضله نعلی و پلنتاریس نشد؛ اما تاناکا و همکاران (۱۷) در تحقیقی عنوان کردند که عدم فعالیت بدنی با کاهش **GDF11** در بیماران مبتلابه انسداد مزمن ریوی همراه است. در این تحقیق میزان فعالیت بدنی با استفاده از شتاب‌سنج سه محوره به مدت ۱۴ روز با اندازه‌گیری تعداد گام، مدت‌زمان فعالیت و مت محاسبه شد. افراد موردمطالعه در این تحقیق به دو گروه بیمارانی با انسداد مزمن ریه (۷۰ نفر) و کنترل سالم بودند. این افراد بیش از ده سال سابقه سیگار کشیدن داشتند. سطح **GDF11** به روش ایمونوبلاتینگ اندازه‌گیری شد. نتایج اولیه نشان داد که سطح **GDF11** به‌طور معنی‌داری در بیماران مبتلابه **COPD** در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت. علاوه بر این، سطوح **GDF11** پلاسما به‌طور معنی‌داری با فعالیت بدنی، قدرت چهارسر و ظرفیت ورزشی ارتباط دارد. اگرچه عوامل مختلفی با **GDF11** ارتباط دارند، تجزیه‌وتحلیل رگرسیون چندگانه نشان داد که فعالیت فیزیکی به‌طور معنی‌داری با سطوح **GDF11** پلاسما در ارتباط است و سبب افزایش آن می‌شود. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ روی مردان مسن انجام گرفت، نشان داده شد که سطح **GDF11** در گروه فعال (بیش از ۳۰ سال سابقه ورزش) بیشتر از گروه غیرفعال بود و همبستگی مثبت و قوی بین **GDF11** و هر دو قدرت اوج مطلق و قدرت اوج نسبی مشاهده شد. این نتایج ممکن است نقش محافظتی **GDF11** را در برابر ضعف عضلانی مرتبط با دیابت در انسان نشان دهد. از طرفی دیگر در مطالعات اخیر نشان داده‌شده که **GDF11** یکی از فاکتورهای اثرگذار در گلوکونئوژنز می‌باشد. به گفته لو و همکاران (۸) **GDF11** می‌تواند با کاهش گلوکز-۶-فسفات، گلوکونئوژنز کبدی را کاهش دهد و در بهبود گلوکز و انسولین و مقاومت به انسولین ایفای نقش کند. همچنین در پژوهشی که خالصی و همکاران (۱۸) به بررسی تأثیر تمرینات هوازی و مقاومتی بر سطوح **GDF11** بافت قلب رت-های نر سالمند پرداختند، افزایش معنی‌داری در سطوح **GDF11** متعاقب تمرینات مقاومتی و هوازی گزارش نکردند.

دیابت نوع دو شایع‌ترین نوع دیابت در دنیاست و تقریباً ۹۰ درصد بیماران دیابتی را شامل می‌شود. در اطلس بین‌المللی دیابت تعداد افراد مبتلابه دیابت ۳۸۲ میلیون نفر در سراسر جهان می‌باشد و تا سال ۲۰۳۵ به ۵۹۲ میلیون نفر می‌رسد. در سال ۲۰۱۳ دیابت باعث مرگ ۵/۱ میلیون نفر شده و ۵۴۸ میلیارد دلار هزینه در برداشته است. دیابت تغییرات عمده‌ای در اغلب سیستم‌های بدن ایجاد می‌کند و سبب بروز عوارض فوری و یا دیررس بیماری می‌شود. ازجمله عوارض میکرواسکولار آن مانند رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و عوارض ماکرواسکولار آن مانند بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد. دیابت به سبب عوارضش از عمده علل ناتوانی‌ها مثل کوری، نارسایی کلیه، ترومبوز عروق کرونری و غیره است (۱۹). یکی از ویژگی‌های برجسته دیابت نوع دو پاسخ انسولینی ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های بتا است. آزمایش‌های درون و برون‌تنی نشان دادند که **GDF11** باعث آزادسازی انسولین به روش وابسته به گلوکز شده است که اهمیت حیاتی برای تنظیم دقیق قند خون دارد. مطالعات نشان دادند که **GDF11** سنتز انسولین و ترشح آن را افزایش می‌دهد. در تحقیقی دیگر نشان داده شد که غلظت پلاسمایی **GDF11** در بیماران دیابتی نوع دو بیش‌تر از افراد سالم بود و این اختلاف در این بیماران ممکن است با عارضه ماکرو آنژیوپاتی در ارتباط باشد. هم‌چنین در تحقیقی دیگر روی موش‌های چاق همراه با مقاومت به انسولین ناشی از پالمیتات باوجود کاهش در سطوح سرمی **GDF11**، با تزریق این ماده بهبودی در مقاومت به انسولین در موش‌ها دیده نشد. این تناقض‌ها در پژوهش‌های قبلی این ضرورت را ایجاب می‌کند که تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود (۷, ۱۸).

در بیماران مبتلابه دیابت نوع دو، تمرین و افزایش فعالیت بدنی به‌عنوان یک راهبرد مؤثر و کم‌هزینه برای پیشگیری و درمان آن در نظر گرفته می‌شود. هم‌چنین فعالیت بدنی تأثیر بسزایی در تغییرات سیستمیک مرتبط با دیابت/چاقی مانند مقاومت به انسولین، کنترل گلایسمی، سطوح لیپید پلاسما و

اثرات مفید بر روی قلب دارد. در ارتباط با نوع فعالیت بدنی، فعالیت هوازی، با کاهش قند خون و هموگلوبین گلیکولیزه شده در افراد دیابتی از بروز عوارض ثانویه آن جلوگیری کرده و به‌عنوان یک روش غیر دارویی و مؤثر برای مدیریت و کنترل بیماری دیابت شناخته می‌شود (۲۰).

انجمن پزشکی ورزشی آمریکا تمرینات هوازی تداومی شامل راه رفتن، دویدن و دوچرخه‌سواری با شدت متوسط برای حداقل ۳۰ دقیقه و پنج جلسه در هفته پیشنهاد کرده است. بااین‌وجود افرادی هستند که نمی‌توانند به‌صورت مرتب ورزش کنند، بنابراین، شناسایی روش‌های تمرینی که تبعیت و یا کارآیی بالاتری را نشان می‌دهد، یک چالش بزرگ برای بهبود مزایای سلامتی در افراد مبتلابه دیابت نوع دو است. ازاین‌رو لازم است که تمرین‌های مناسب که اثرات مشابه یا بهتر از تمرینات تداومی دارند، استفاده شوند. درمجموع می‌توان این ضرورت را اعلام کرد با توجه نتایج تحقیقات گذاشته از استفاده از تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی برای افراد دیابتی تأثیر فراوانی دارد و می‌توان از این تمرینات به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی استفاده کرد؛ بنابراین هدف از پژوهش حاضر، مقایسه اثربخشی تمرین‌های استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بر سطوح سرمی **GDF11** و برخی از شاخص‌های قندی مردان دیابتی نوع دو بود.

روش کار

روش پژوهش حاضر نیمه تجربی و با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود. جامعه آماری در این تحقیق، مردان دارای بیماری دیابت نوع ۲ با دامنه سنی ۵۰ تا ۶۵ سال شهر اصفهان بودند که بر اساس معیارهای ورود به تحقیق پس از غربالگری اولیه توسط محقق، تعداد ۴۸ نفر به‌طور داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند که پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه و فرم سابقه پزشکی-ورزشی به‌صورت تصادفی به چهار گروه ۱۲ نفری تقسیم شدند. گروه‌های تمرین شامل گروه‌های تجربی (گروه تمرین استقامتی- مقاومتی- ترکیبی) و گروه کنترل تقسیم شدند و پس از انتخاب آزمودنی‌ها، نمونه‌های خونی، اندازه‌های پیکر سنجی ترکیب بدن آن‌ها پیش و پس از مداخله‌ی متغیر مستقل جمع‌آوری شد. سپس با استفاده از برنامه ***G-POWER***، افراد بر اساس معیارهای ورود به پژوهش انتخاب گردید (لازم به ذکر است که به کمک برنامه ***G-POWER*** برای تخمین حجم نمونه استفاده شد که مؤلفه‌های اندازه اثر ۰/۰۵، خطای آلفای ۰/۰۵، توان آماری ۰/۸، تعداد گروه ۴، تعداد اندازه‌گیری ۲ مرتبه در نظر گرفته شد).

شرایط ورود به پژوهش شامل این موارد بود: با توجه به تکمیل فرم پرسشنامه اطلاعات فردی و سوابق پزشکی، شرکت‌کننده‌ها از سلامت عمومی، توانایی قلبی‌عروقی حضور در جلسات تمرینی، پذیرش انجام آزمون‌های موردنیاز آزمایشگاهی برخوردار باشند، عدم مصرف دارو عدم ابتلا به بیماری‌های شدید ارتوپدیک و سلامت روحی کامل، دامنه سنی بین ۵۵ تا ۶۵، گلوکز ناشتا بالای ۱۲۵ و ***AIC*** بالای ۶ و سابقه بیماری ۳ سال داشتند، تمام شرکت‌کنندگان با حداکثر تلاش و توانایی آزمون‌های تحقیق را اجرا کردند، همه‌ی آزمودنی‌ها در این تحقیق به نحو مطلوبی با محقق همکاری کنند، آزمودنی‌ها در شش ماه اخیر تحت هیچ‌گونه هورمون درمانی قرار نگرفته باشند، ورزشکار نبوده و فعالیت منظم ورزشی نداشته باشند، آزمودنی‌ها، سابقه بیماری‌های قلبی‌عروقی، کبدی، کلیوی، ریوی و ارتوپدی نداشته باشند، همه آزمودنی‌ها از داروهای یکسان استفاده می‌کردند.

شرایط کنار گذاشته شدن از پژوهش نیز شامل این موارد بود: غیبت چهار جلسه در کل پروتکل و سه جلسه متوالی، احتمال آسیب‌دیدگی یا عدم تمایل شخصی، عدم مصرف مکمل‌های تأثیرگذار بر گلوکز خون مانند اسلیم لست۳ و ... یا مصرف مکمل دیگری درزمان انجام پروتکل، افزایش حاد ضربان قلب حین تمرینات یا بروز مشکلات متابولیکی، شرکت در فعالیت ورزشی دیگر هم‌زمان با شروع پروتکل پژوهشی، افت قند خون در زمان انجام تمرینات ورزشی و تشخیص پزشک جهت عدم انجام تمرینات، بروز هرگونه اختلال انگیزشی و روحی روانی شرکت‌کننده‌ها که پژوهشگر تشخیص دهد که ادامه‌ی حضور فرد الزامی نیست.

امکانات و ابزار پژوهش شامل پرسشنامه اطلاعات فردی، فرم رضایت‌نامه، قد سنج با مارک (***seca***) ساخت آلمان و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر، متر نواری با مارک (***MABIS***) ساخت ژاپن و با دقت ۰/۱ سانتی‌متر جهت اندازه‌گیری قد، ترازوی دیجیتالی کمپانی ***Beurer*** آلمان مدل ***PS 07,PS06*** شرکت آرمین درمان برای اندازه‌گیری وزن بدن، کرنومتر مارک***Q&Q***. دینامومتر مارک (***YAGAMI***) ساخت کره، یخچال فریزر جهت نگهداری نمونه-های خونی، سانتریفیوژ، وسایل مخصوص خون‌گیری (سرنگ، پنبه، الکل، چسب)، کیت‌های اختصاصی جهت اندازه‌گیری سطوح ***GDF11*** بود.

در ابتدا ۴۸ نفر از افراد دیابتی نوع ۲ که دارای شرایط شرکت در پژوهش بودند، به‌طور داوطلبانه انتخاب شدند. پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه جهت شرکت در مراحل پژوهش آزمونگر تکلیف و مراحل اجرای آزمون‌ها را به اطلاع کلیه آزمودنی‌ها رسانید. آزمونگر یک‌بار هر یک از آزمون‌ها را جهت آشنایی آزمودنی‌ها به نمایش گذارد پس‌ازآن کلیه آزمودنی‌ها در مرحله پیش‌آزمون شرکت نمودند. پیش‌آزمون شامل آزمون‌هایی است که در ادامه توضیح داده می‌شود. نتایج حاصل از پیش‌آزمون جهت تعیین سطح اولیه آمادگی بدنی آزمودنی‌ها ثبت شد. آزمودنی‌ها قبل از شروع تمرینات توسط پزشک متخصص معاینه شدند و اطلاعات آن‌ها در پرونده ثبت شد. آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی در سه گروه تجربی و یک گروه کنترل قرار گرفتند. آزمودنی‌ها ضمن رضایت کامل نسبت به انجام آزمون‌ها، بر اجرای کامل حرکات ترغیب شدند. آزمودنی‌ها همچنین در اولین جلسه، توسط متخصص تغذیه، تحت مشاوره قرار گرفتند و برای جلوگیری از تداخل رژیم غذایی در نتایج پژوهش، برنامه‌ی غذایی آن‌ها تحت کنترل و همسان‌سازی قرار گرفت و همچنین آزمودنی‌ها به مدت دو جلسه تحت مشاوره-ی روانشناسی قرار گرفتند. به‌علاوه، از گروه کنترل خواسته شد در طول دوره پژوهش روش زندگی معمول خود را حفظ کنند. به‌این‌ترتیب، اطلاعات مربوط به نتایج آزمون‌ها در دو نوبت متفاوت، در شروع و پایان دوره‌ی تمرین جمع‌آوری و مورد تجزیه‌وتحلیل آماری قرار گرفت. پس از فراخوان و ثبت‌نام اولیه از مردان علاقه‌مند به همکاری، اطلاعات لازم درباره ماهیت و نحوه اجرای تحقیق، خطرات احتمالی و نکات ضروری جهت شرکت در تحقیق به‌صورت شفاهی به آزمودنی‌ها داده شد. سپس بر اساس اطلاعات به‌دست‌آمده از پرسشنامه‌های ویژگی‌های فردی و سوابق پزشکی، پرسشنامه ارزیابی فعالیت جسمانی و وضعیت فیزیکی ۴۸ نفر از مردان علاقه‌مند که معیارهای ورود به تحقیق را داشته باشند به روش هدفمند و در دسترس، گزینش شدند. پیش از شروع برنامه تمرینی با استفاده از قد سنج و دستگاه ترکیب بدن، درصد چربی، نمایه توده‌ی بدنی، توده عضلانی و وزن سنجیده شد. همچنین سه روز قبل از انجام پروتکل تمرین مقاومتی میزان یک تکرار بیشینه تعیین شد.

پروتکل تمرین:

برنامه تمرین مقاومتی:

پروتکل تمرین مقاومتی بدین‌صورت بود که جلسات اصلی تمرین در هشت هفته متوالی و سه جلسه در هفته انجام گرفت. تمرین با ده دقیقه گرم کردن شروع و ده دقیقه سرد کردن خاتمه یافت. تمرینات شامل ۸ حرکت مقاومتی؛ ۴ حرکت بالاتنه: پرس-سینه، جلو بازو با هالتر، پشت‌بازو با دستگاه، کشش زیر بغل با دستگاه ۴ حرکت پایین‌تنه: پرس‌پا، هاگ‌پا، جلو ران و پشت ران بود. روزهای انجام پروتکل‌های تمرین حرکات بالاتنه و پایین‌تنه، به‌طور متناوب و طبق برنامه تعیین‌شده قبلی انجام شد. برنامه تمرین مقاومتی با شدت بالا برای آزمودنی‌ها به‌صورت ۶۵-۶۰٪ یک تکرار بیشینه شروع شد و در هفته‌های چهارم تا شدت با شدت ۸۰-۷۰٪ ***1RM*** ادامه یافت. استراحت بین نوبت‌ها ۲ دقیقه و بین حرکات ۳ دقیقه در نظر گرفته‌شده بود. همچنین تعداد تکرارها برای هر ست ۸ تا ۱۰ تکرار و تعداد نوبت‌ها نیز ۴ نوبت تعیین‌شده بود. در هر جلسه تمرینی محقق بر کار آزمودنی‌ها نظارت داشت و هر دو هفته یک‌بار آزمون حداکثر تکرار بیشینه از آزمودنی‌ها گرفته شد و با توجه به مقدار وزنه جابجا شده، برنامه جدید به آزمودنی داده شد تا اصل اضافه‌بار رعایت شده باشد و با توجه به مقدار وزنه جابجا شده، برنامه جدید به آزمودنی داده شد تا اصل اضافه‌بار رعایت شود. برای تعیین یک تکرار بیشینه از فرمول برزیسکی استفاده شد.

یک تکرار بیشینه: وزنه جابجاشده (کیلوگرم)/ ۱/۰۲۷۸ – (۰/۰۲۷۸ –تکرار)

جدول شماره ۱. نحوه اجرای برنامه تمرین مقاومتی

مراحل تمرین (هفته)	گرم کردن (دقیقه)	تعداد نوبت در هر حرکت	تعداد تکرار در هر نوبت	استراحت بین نوبت‌ها (دقیقه)	استراحت بین حرکت‌ها (دقیقه)	شدت تمرین (یک تکرار بیشینه)	سرد کردن (دقیقه)
هفته‌های اول تا سوم	۱۰	۴	۸–۱۰	۲	۳	٪۶۰–۶۵	۱۰
هفته‌های چهارم تا هشتم	۱۰	۴	۸–۱۰	۲	۳	٪۶۵–۸۰	۱۰

➢ پروتکل تمرین هوازی:

تمرین هوازی هشت هفته و هر هفته سه جلسه به تمرین هوازی انجام شد. تمرین با ده دقیقه گرم کردن شروع و ده دقیقه سرد کردن خاتمه یافت. مدت‌زمان تمرین هوازی ۲۰ دقیقه بود. تمرین در هفته اول تا چهارم با میانگین ضربان ۶۵–۶۰٪ حداکثر ضربان قلب شروع شد و در هفته‌های چهارم تا هشتم با میانگین ضربان ۶۵–۷۰٪ ادامه یافت. در هر جلسه تمرینی محقق بر کار آزمودنی‌ها نظارت داشته و هر دو هفته یک‌بار حداکثر ضربان قلب آزمودنی‌ها مشخص شد و با توجه به نتایج به‌دست‌آمده شدت تمرین برای آزمودنی‌ها تعریف شد.

جدول ۲. نحوه اجرای برنامه تمرین هوازی

مراحل تمرین (هفته)	مدت‌زمان گرم کردن (دقیقه)	مدت‌زمان تمرین (دقیقه)	شدت تمرین (حداکثر ضربان قلب)	مدت‌زمان سرد کردن (دقیقه)
هفته‌های اول تا سوم	۱۰	۲۰	٪۶۰–۶۵	۱۰
هفته‌های چهارم تا هشتم	۱۰	۲۰	٪۶۵–۷۰	۱۰

برنامه گروه ترکیبی شامل برنامه گروه‌های مقاومتی و استقامتی بود. بدین‌صورت که گروه تمرین ترکیبی به‌صورت ترکیبی از تمرینات مقاومتی و استقامتی انجام دادند به‌طوری‌که در ابتدا تمرینات، تمرینات مقاومتی و در انتهای جلسه تمرینی، تمرینات استقامتی انجام گرفت و گروه کنترل در مدت هشت هفته هیچ‌گونه فعالیت بدنی منظم یا مشابه نداشتند.

آزمودنی‌های گروه ترکیبی (جدول شماره یک)، طبق دستورالعمل‌های کالج پزشکی ورزشی آمریکا (***ACSM***)، تمرینات ترکیبی شامل تمرینات مقاومتی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه و سپس تمرینات هوازی با شدت ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب را انجام دادند. از آزمون برآورد یک تکرار بیشینه جهت تعیین ***1RM*** و از ضربان سنج پولار ساخت کشور آلمان جهت مونیتورینگ ضربان قلب حین تمرینات هوازی استفاده شد (۲۱).

یک تکرار بیشینه: وزنه جابجاشده (کیلوگرم)/ ۱/۰۲۷۸ – (۰/۰۲۷۸ –تکرار)

جدول شماره ۳. برنامه تمرین ترکیبی

تمرینات هوازی	هفته	شدت (برحسب حداکثر اکسیژن مصرفی)	تعداد جلسات در هفته	زمان تمرین (دقیقه)
	۲–۱	۶۰		۱۵
	۴–۳	۶۰		۱۵
	۶–۵	۷۰		۱۵
	۸–۷	۷۵		۱۵

تمرینات مقاومتی	هفته	شدت (یک‌تکراربیشینه)	مشخصات تمرین		استراحت (دقیقه)
			تکرار	ست	
جلو پا ماشین	۱-۲	۶۰	۱۰	۲	۲-۳
لت	۳-۴-	۶۰	۱۰	۲	۲-۳
پرس سینه	۵-۶	۶۰	۱۰	۲	۲-۳
پشت پا ماشین	۷-۸	۶۰	۱۰	۲	۲-۳

رژیم غذایی طبق برنامه غذایی معمول هر شخص بود و در طول دوره اجرای پژوهش، هیچ‌گونه دارویی مصرف نکردند.

بعد از پایان ۸ هفته از کل آزمودنی‌ها (۴۸ نفر) اطلاعات مربوط به متغیرهای وابسته به همان شیوه‌ی قبل اندازه‌گیری شد و جهت اطمینان حاصل کردن از اثربخشی برنامه، آزمون‌های موردنظر مجدداً از گروه‌های موردمطالعه به عمل آمد.

اندازه‌گیری تن‌سنجی

اطلاعات فردی:

مشخصات فردی و سوابق پزشکی:

با تکمیل کردن فرم مربوط به مشخصات فردی و سوابق پزشکی توسط آزمودنی‌ها، اطلاعاتی در خصوص سن، وضعیت تأهل و سوابق پزشکی فردی و خانوادگی آن‌ها جمع‌آوری شد.

کنترل رژیم غذایی:

به هر سه گروه تذکرات لازم داده شد که سه روز مانده به خون‌گیری پیش‌آزمون، غذای مورداستفاده خود را یادداشت نمایند. از هر سه گروه خواسته شد که ساعات قبل از خون‌گیری برنامه غذایی مشابه داشته باشند.

اندازه‌گیری قد:

جهت اندازه‌گیری قد از قد سنج مدرج ساخت کشور ایران با میزان خطای ۰/۱ سانتیمتر استفاده شد. بدین منظور فرد بدون کفش روی زمین به‌صورت صاف و کشیده می‌ایستاد به‌طوری‌که وزن به‌طور مساوی روی دو پا تقسیم می‌شد سر و دید چشم‌ها موازی سطح افق باشد. سپس در انتهای بازدم معمولی، خط کش افقی طوری روی سر قرار می‌گرفت که مماس بر کاسه سر بوده و با خط کش عمودی زاویه قائمه می‌ساخت. بدین طریق، قد فرد برحسب سانتی‌متر به‌دست‌آمده و ثبت شد.

اندازه‌گیری وزن:

برای اندازه‌گیری وزن آزمودنی‌ها از ترازوی دیجیتالی مدل***SECA*** ساخت کشور چین با میزان خطای ۰/۱ کیلوگرم استفاده شد. بدین‌صورت که فرد بدون کفش و با یکدست لباس تمرینی سبک روی ترازو قرارگرفته و وزن وی برحسب کیلوگرم اندازه‌گیری شد.

شایان ذکر است در این پژوهش به‌منظور دستیابی به نتایج دقیق‌تر کنترل‌های زیر صورت گرفت:

- آزمودنی‌ها تا چهار ساعت قبل از استفاده از دستگاه هیچ نوع غذایی و تا یک ساعت قبل، هیچ نوع مایعاتی مصرف نکردند.
- آزمونی‌ها تا ۴۸ ساعت قبل از اجرای آزمون هیچ فعالیت شدیدی نداشتند و در حال استراحت بود.
- هریک از آزمودنی‌ها با مثانه خالی از دستگاه استفاده کرد.
- از آزمودنی‌ها خواسته خواهد شد که در زمان اندازه‌گیری هیچ‌گونه وسیله‌ی مانند موبایل و ساعت به همراه نداشتند.
- آزمودنی‌ها چند دقیقه بر روی دستگاه خواهند ایستاد و سپس مراحل اندازه‌گیری انجام شد.
- اندازه‌گیری از کلیه آزمودنی‌ها در ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام گرفت.

اندازه‌گیری بیومارکرهای خونی

اندازه‌گیری سطوح ***GDF11*** و گلوکز ناشتا به روش الایزا: نمونه‌گیری توسط کارشناس مجرب علوم آزمایشگاهی در آزمایشگاه انجام گرفت. لذا نحوه‌ی نمونه‌گیری خونی ۲۴ ساعت قبل از شروع برنامه‌های تمرینی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی گرفته شد. تهیه نمونه خونی از ورید بازویی به میزان پنج سی‌سی توسط فرد متخصص در آزمایشگاه

گرفته شد. از کیت شرکت پارس آزمون با ضریب تغییرات برون آزمونی ۱/۸ درصد و حساسیت روش اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برای اندازه‌گیری گلوکز ناشتا، از کیت ***ZellBio*** آلمان برای اندازه‌گیری ***GDF11*** سرمی با ضریب تغییرات برون آزمونی ۰/۰۲۷ درصد حساسیت و یک نانوگرم بر لیتر استفاده شد.

روش‌های آماری

از آمار توصیفی برای تعیین شاخص‌های پراکندگی میانگین، انحراف معیار، خطای معیار میانگین و از آمار استنباطی، از آزمون شاپیروویلک برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون لون برای بررسی همگنی واریانس‌ها، نرمال بودن داده‌ها و از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین تفاوت معنی‌دار بین‌گروهی و آزمون تی‌همبسته جهت بررسی تغییرات میانگین‌های درون‌گروهی استفاده شد. همچنین در صورت تفاوت بین گروه‌های تجربی بر متغیرهای وابسته، از اندازه اثر (***ES***) و ضریب تغییرات (***CV***) جهت بررسی میزان تأثیرپذیری متغیرهای وابسته بر مستقل استفاده شد. با توجه این‌که بین گروه‌های تجربی اختلاف معنی‌داری در برخی متغیرهای پژوهشی شاید وجود داشته باشد یا به دلیل بررسی دقیق‌تر تأثیر متغیرهای مستقل بر وابسته از اندازه اثر و ضریب تغییرات استفاده شد زیرا لازم است که تأثیر مداخله‌های پژوهشی بر آزمودنی‌ها موردبررسی قرار گیرد.

نتایج

در جدول شماره ۴، میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای آنتروپومتریک زنان دارای اضافه‌وزن ارائه‌شده است. در ابتدا با توجه بررسی‌های آماری انجام‌شده، آزمون لوین جهت نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. تمامی متغیرها، دارای توزیع نرمال بودند درنتیجه این موضوع تائید شد که می‌توان از آمار پارامتریک (تی‌همبسته جهت بررسی تفاوت‌های درون‌گروهی و تی‌مستقل جهت بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی) استفاده کرد. نتایج روش آماری تی‌مستقل نشان داد که بین گروه‌های تجربی و کنترل در متغیرهای وزن (***P***=۰/۰۰۱)، شاخص توده بدن (***P***=۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌داری وجود دارد. همچنین، نتایج آماری تی‌همبسته نشان داد که تغییرات در متغیرهای وزن (***P***=۰/۰۰۱)، شاخص توده بدن (***P***=۰/۰۰۱) در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معنی‌داری وجود داشته است اما این تغییرات در گروه کنترل در متغیرهای در متغیرهای وزن (***P***=۰/۳۳۹)، شاخص توده بدن (***P***=۰/۲۳۱) معنی‌دار نبوده است.

جدول ۴. آمار توصیفی آزمودنی‌ها بر اساس میانگین ± انحراف استاندارد در گروه تمرین استقامتی (***N***=۱۲)، گروه تمرین مقاومتی (***N***=۱۲)، گروه تمرین ترکیبی (***N***=۱۲) و گروه کنترل (***N***=۱۲)

متغیرها	گروه‌ها	***M ± SD*** پیش‌آزمون	***M ± SD*** پس‌آزمون	تی همبسته ***T*** معنی‌داری نتیجه	آنوای پیش‌آزمون
سن	کنترل	۵۹/۲۵±۴/۵۹	–	–	۰/۲۵۴
(سال)	تمرین مقاومتی	۶۱/۲۵±۳/۰۴	–	–	
	تمرین استقامتی	۶۰/۸۳±۲/۶۹	–	–	
	تمرین ترکیبی	۶۱/۳۳±۳/۱۷	–	–	
قد	کنترل	۱/۵۳±۰/۱۵۳	–	–	۰/۳۳۱
(متر)	تمرین مقاومتی	۱/۵۷±۰/۰۲۱	–	–	

	تمرین استقامتی	۱/۵۷±۰/۱۶۹	–	–			
	تمرین ترکیبی	۱/۶۰±۰/۰۴۴	–	–			
سابقه بیماری (سال)	کنترل	۴/۰۶ ± ۰/۴۱	–	–			۰/۴۳۱
	تمرین مقاومتی	۳/۷۵ ± ۰/۴۶	–	–			
	تمرین استقامتی	۳/۹۶ ± ۰/۴۳	–	–			
	تمرین ترکیبی	۳/۷۷ ± ۰/۵۵	–	–			
وزن (کیلوگرم)	کنترل	۸۷/۱۶±۷/۸۲	۸۷/۵۰±۷/۹۴	-۱/۰۰	۰/۳۳۹	افزایش‌غیر معنی‌دار↑	۰/۱۴۹
	تمرین مقاومتی	۸۷/۹۱±۷/۱۹	۸۴/۸۳±۶/۴۶	۶/۱۷۴	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	
	تمرین استقامتی	۸۷/۲۵±۶/۳۶	۸۲/۰۰±۶/۴۲	۹/۵۰۷	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	
	تمرین ترکیبی	۸۷/۵۸±۶/۰۳	۸۱/۷۵±۴/۳۳	۸/۳۳۹	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	
شاخص توده بدن (***kg/m2***)	کنترل	۳۸/۳۹±۲/۲۷	۳۸/۵۷±۲/۵۲	۱/۲۶۹	۰/۲۳۱	افزایش‌غیر معنی‌دار↑	۰/۳۲۱
	تمرین مقاومتی	۳۵/۵۴±۲/۷۱	۳۴/۲۹±۲/۳۴	۶/۱۳۴	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	
	تمرین استقامتی	۳۷/۴۱±۳/۷۱	۳۵/۲۷±۳/۵۳	۱۰/۷۱۰	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	
	تمرین ترکیبی	۳۳/۸۵±۳/۲۹	۳۱/۵۸±۲/۶۲	۸/۰۶۶	* ۰/۰۰۱	افزایش معنی‌دار↑	
سطوح سرمی ***GDF11*** (نانوگرم بر لیتر)	کنترل	۱۴۰/۴۶ ± ۱/۴	۱۴۰/۴۵ ± ۱/۶۶	-۰/۰۵۸	۰/۹۵۵	کاهش غیر معنی‌دار↓	۰/۳۱۵
	تمرین مقاومتی	۱۴۰/۶۴ ± ۱/۰	۱۴۱/۵۱ ± ۰/۸	۲/۴۹۰	* ۰/۰۳۰	افزایش معنی‌دار↑	
	تمرین استقامتی	۱۴۰/۵۴ ± ۱/	۱۴۲/۱۶ ± ۱/۴۳	۸/۱۶۷	* ۰/۰۰۱	افزایش معنی‌دار↑	
	تمرین ترکیبی	۱۴۰/۲۶ ± ۱/۰	۱۴۳/۵۷ ± ۱/۶۷	-۸/۲۹۴	۰/۱۲۳	افزایش معنی‌دار↑	
سطوح گلوکز ناشتا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	کنترل	۱۶۳/۶۶ ± ۲/۴	۱۶۲/۸۵ ± ۵/۴۳	۰/۶۳۷	۰/۵۳۷	افزایش‌غیر معنی‌دار↑	۰/۱۰
	تمرین مقاومتی	۱۶۳/۵۸ ± ۲/۶	۱۵۲/۶۵ ± ۲/۶۵	۱۴/۳۵	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	
	تمرین استقامتی	۱۶۳/۲۵ ± ۱/۴	۱۴۹/۴۱ ± ۱/۷	۱۷/۵۸۷	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	
	تمرین ترکیبی	۱۶۳/۹۱ ± ۱/۸	۱۴۸/۶۶ ± ۰/۹۸	۲۶/۱۱۶	* ۰/۰۰۱	کاهش معنی‌دار↓	

به‌منظور تجزیه‌وتحلیل اطلاعات و آزمون فرضیه‌های تحقیق، در ابتدا از آزمون شاپیروویلک جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها به کار گرفته شد (جدول۵). لازم به ذکر است که میزان خطا در تمام موارد ($P\leq$ ۰/۰۵) در نظر گرفته‌شده است. با توجه به نرمال بودن داده‌ها از آزمون‌های پارامتریک ***T*** وابسته و تحلیل واریانس یک‌طرفه آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه تغییرات درون‌گروهی و بین‌گروهی استفاده‌شده است.

جدول۵. نتایج آزمون شاپیروویلک جهت نرمال بودن داده‌ها

شاخص‌ها	معنی‌داری استقامتی	معنی‌داری مقاومتی	معنی‌داری ترکیبی	معنی‌داری کنترل	آماره گروه استقامتی	آماره گروه مقاومتی	آماره گروه ترکیبی	آماره گروه کنترل
سن (سال)	۰/۳۶۴	۰/۲۳۷	۰/۳۶۴	۰/۱۵۹	۰/۹۹۹	۰/۹۱۴	۰/۹۲۳	۰/۹۹۸
قد (متر)	۰/۵۶۲	۰/۲۰۶	۰/۵۰۱	۰/۵۱۲	۰/۹۶۵	۰/۹۱۸	۰/۹۵۱	۰/۹۷۸
وزن (کیلوگرم)	۰/۳۶۴	۰/۱۰۹	۰/۵۰۵	۰/۳۲۰	۰/۹۵۲	۰/۹۴۳	۰/۹۴۱	۰/۹۵۶
شاخص توده بدن (کیلوگرم*مترمربع۲)	۰/۴۴۴	۰/۰۵۳	۰/۱۰۳	۰/۵۴۸	۰/۹۸۵	۰/۹۶۰	۰/۹۶۱	۰/۹۶۴
GDF11(نانوگرم بر لیتر)	۰/۱۵۸	۰/۶۳۴	۰/۲۹۸	۰/۴۱۵	۰/۹۸۷	۰/۹۵۶	۰/۹۴۱	۰/۹۴۸
گلوکز ناشتا (میلی-گرم/دسی‌لیتر)	۰/۲۳۰	۰/۵۱۲	۰/۳۱۳	۰/۱۱۰	۰/۹۶۶	۰/۹۶۰	۰/۹۷۸	۰/۹۶۴

از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و لون جهت تائید همگن بودن گروه‌ها در متغیرهای اندازه‌های پژوهشی استفاده شد (جدول ۶).

جدول۶. نتایج آزمون همگن بودن گروه‌ها در متغیرهای موردبررسی پیش از مداخله

متغیرها	گروه‌ها	آماره لون	سطح معناداری
سن (سال)	استقامتی مقاومتی ترکیبی کنترل	۳/۴۱۵	۰/۲۱۶
وزن (کیلوگرم)	استقامتی مقاومتی ترکیبی کنترل	۴/۲۵۶	۰/۴۱۲
قد (متر)	استقامتی مقاومتی ترکیبی کنترل	۲/۵۴۱	۰/۲۰۳
نمایه توده بدن (کیلوگرم/مترمربع۲)	استقامتی مقاومتی ترکیبی کنترل	۳/۱۷۱	۰/۱۳۳

GDF11 (نانوگرم بر لیتر)	تداومی	۱/۹۹۷	۰/۱۲۸
	تناوبی شدید		
	ترکیبی		
	کنترل		
گلوکز ناشتا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	تداومی	۱/۱۱۷	۰/۳۵۳
	تناوبی شدید		
	ترکیبی		
	کنترل		

برای آزمون فرضیه از آزمون آنوای یک‌طرفه برای بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی استفاده شد (جدول ۴-۶). در ابتدا بر اساس جدول (۷)، برابری واریانس‌ها بررسی گردید، آزمون برابری واریانس‌ها (***homogeneity of variance***) نشان داد که بین متغیرها برابری واریانس‌ها وجود دارد (***P***= ۰/۱۲۸، ۱/۹۹۷=آماره). نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان دارد بین گروه‌ها اختلاف معنی‌دار می‌باشد (***Sig*** ≤ ۰/۰۰۱). ازاین‌رو فرضیه صفر رد و فرضیه پژوهشی تائید گردید (سطح معنی‌داری ***P***≤۰/۰۵).

جدول ۷. نتایج آزمون آماری آنوای یک‌طرفه (***ANOVA***) برای مقایسه تغییرات سطوح سرمی ***GDF11*** بدن بین گروه‌ها

	جمع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربع	***F***	معنی‌داری
بین گروهی	۷۱/۳۷۱	۳	۲۳/۷۹۰	۲۱/۶۷۳	۰/۰۰۱ *
درون‌گروهی	۴۸/۲۹۷	۴۴	۱/۰۹۸		
کل	۱۱۹/۶۶۸	۴۷			

در ادامه برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد (جدول ۸). نتایج نشان داد که بین گروه تمرین استقامتی، گروه تمرین مقاومتی و گروه تمرین ترکیبی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (***P***=۰/۰۰۱، ***P***=۰/۰۰۱، ***P***=۰/۰۰۱)؛ اما بین گروه تمرین استقامتی و گروه تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (***P***=۰/۱۸۴). همچنین بین گروه تمرین ترکیبی با گروه استقامتی و گروه مقاومتی تفاوت معنی‌داری وجود داشت (***P***=۰/۰۰۲، ***P***=۰/۰۰۱).

جدول ۸. نتایج آزمون توکی (***TUKEY***) مربوط به مقایسه بین گروه‌ها

گروه		اختلاف میانگین	معنی‌داری
گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل	۱/۶۲	۰/۰۰۱ *
گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل	۱/۷۸	۰/۰۰۱ *
گروه تمرین ترکیبی	گروه کنترل	۳/۳۱	۰/۰۰۱ *
گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی	۰/۸۷	۰/۱۸۴
گروه تمرین استقامتی	گروه ترکیبی	۱/۶۸	۰/۰۰۲ *
گروه تمرین مقاومتی	گروه ترکیبی	۲/۴۳	۰/۰۰۱ *

*= سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵

نمودار ۱. بررسی تغییرات میانگین درون‌گروهی و بررسی تفاوت‌های بین گروهی

برای آزمون فرضیه از آزمون آنوای یک‌طرفه برای بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی استفاده شد (جدول ۴-۸). در ابتدا بر اساس جدول (۹)، برابری واریانس‌ها بررسی گردید، آزمون برابری واریانس‌ها (***homogeneity of variance***) نشان داد که بین متغیرها برابری واریانس‌ها وجود دارد (***P***= ۰/۳۵۳، ۱/۱۱۷=آماره). نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان دارد بین گروه‌ها اختلاف معنی‌دار می‌باشد (***Sig*** ≤ ۰/۰۰۱). ازاین‌رو فرضیه صفر رد و فرضیه پژوهشی تائید گردید (سطح معنی‌داری ***P***≤۰/۰۵).

جدول ۹. نتایج آزمون آماری آنوای یک‌طرفه (***ANOVA***) برای مقایسه تغییرات سطوح گلوکز ناشتا بدن بین گروه‌ها

	جمع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربع	***F***	معنی‌داری
بین گروهی	۱۵۲۷/۱۱۱	۳	۵۰۹/۰۳۷	۵۳/۳۳۲	۰/۰۰۱ *
درون‌گروهی	۴۱۹/۹۶۵	۴۴	۹/۵۴۵		
کل	۱۹۴۷/۰۷۶	۴۷			

در ادامه برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد (جدول ۱۰). نتایج نشان داد که بین گروه تمرین استقامتی، گروه تمرین مقاومتی و گروه تمرین ترکیبی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (***P***=۰/۰۰۱، ***P***=۰/۰۰۱، ***P***=۰/۰۰۱)؛ اما بین گروه تمرین استقامتی و گروه تمرین مقاومتی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (***P***=۰/۱۱۲). همچنین بین گروه تمرین ترکیبی با گروه استقامتی و گروه مقاومتی تفاوت معنی‌داری وجود داشت (***P***=۰/۰۰۷، ***P***=۰/۰۰۱).

جدول ۱۰. نتایج آزمون توکی (***TUKEY***) مربوط به مقایسه بین گروه‌ها

گروه		اختلاف میانگین	معنی‌داری
گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل	۱۳/۰۱	۰/۰۰۱ *
گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل	۱۰/۱۰	۰/۰۰۱ *
گروه تمرین ترکیبی	گروه کنترل	۱۴/۴۳	۰/۰۰۱ *
گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی	۲/۹۰	۰/۱۱۲
گروه تمرین استقامتی	گروه ترکیبی	۴/۴۱	۰/۰۰۷ *
گروه تمرین مقاومتی	گروه ترکیبی	۴/۳۲	۰/۰۰۱ *

*= سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵

نمودار ۲. بررسی تغییرات میانگین درون‌گروهی و بررسی تفاوت‌های بین گروهی

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که هشت تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی سبب افزایش سطوح سرمی **GDF11** در مرحله پیش-آزمون نسبت به پس‌آزمون شد. همچنین نتایج آماری نشان داد که بین گروه‌های تجربی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد. در این پژوهش، تمرینات استقامتی به میزان (**ES** = ٪۲۷/۱۶۵، **CV** = ٪۷۱۱/۰)، تمرینات مقاومتی (**ES** = ٪۴۹/۱۰۸، **CV**=٪۸۱۸/۰) و تمرینات ترکیبی (**ES**=٪۷۳/۳۲۶، **CV**=٪۳۵/۲) تأثیر بر سطوح سرمی **GDF11** داشتند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تمرینات ترکیبی نسبت به تمرینات استقامتی و مقاومتی تأثیر بیشتری بر سطوح سرمی **GDF11** داشته است درعین‌حال؛ هر سه مدل تمرین سبب افزایش معنی-دار سطوح سرمی **GDF11** نسبت به گروه کنترل‌شده است (**P**=۰۰۱/۰).

نتایج پژوهش حاضر با نتایج دی‌دومنیکو و همکاران (۲۲)، فدینی و همکاران (۱۵) همسو بود و با نتایج اسچون و همکاران (۲۳) و تاناکا و همکاران همسو (۱۷) بود. تفاوت آزمودنی‌ها دلیل اختلاف نتایج آن‌ها با نتایج پژوهش حاضر بود. در پژوهش تاناکا و همکاران (۱۷)، از آزمودنی‌های مبتلابه مشکلات ریوی استفاده‌شده بود. همچنین دلیل اختلاف نتایج اسچون و همکاران (۲۳) با نتایج پژوهش حاضر، نوع و شدت پروتکل تمرینی و نوع آزمودنی‌ها بود. آن‌ها از تمرینات دویدن با شدت بالا و از آزمودنی‌های جوان غیر بیمار استفاده کرده بودند.

GDF11 با فعال کردن **P38 MAPK** اندازه و عملکرد هسته را تنظیم می‌کند، در سلول‌های اندوتلیال بر **JNK** همانند اثر**AMPK**، **eNOS** و **NF-κB** تأثیر می‌گذارد. هم‌چنین به‌واسطه فسفوریلاسیون **AKT** باعث افزایش **PDX1**، **NKX6,1** و بیان **MafA** و بقای سلول‌های بتا می‌شود. در این میان مهارکننده‌های **smad** مانند **smad 6** و **smad7** می‌توانند مسیر سیگنالینگ **TGF-β** را با مهار فسفوریلاسیون **R-smad** و یا با تخریب گیرنده‌های **TGF-β** مختل کنند. بیان **smad7** در سلول‌های پانکراس بزرگ‌سالان منجر به کاهش بیان انسولین و عوامل هسته‌ای مانند **MafA** شد. قطع سیگنالینگ **TGF-β** باعث اختلال در تمایز سلول‌های پانکراس جنینی می‌شود. ازاین‌رو سیگنالینگ **TGF-β** برای ایجاد و حفظ ویژگی‌های مشخصی از سلول‌های بتای پانکراس در بزرگ‌سالان ضروری است (۲۴). اخیراً محققین نشان دادند که **GDF11** برای تولید تعداد مناسب سلول‌های پیش‌ساز غدد درون‌ریز بیان‌کننده فاکتور نوروژنین ۳ و برای تمایز پیش‌سازهای سلول‌های بتا نابالغ به سلول‌های بالغ تولیدکننده انسولین، موردنیاز است. گزارش‌ها حاکی از آن است که **GDF11** باعث بهبود سوخت‌وساز چربی و حساسیت به انسولین می‌شود که این اتفاق ممکن است به دلیل بهبود وضعیت هموستاز گلوکز باشد (۲۵). **GDF11** ممکن

است از دو مکانیسم مقاومت به انسولین را کاهش دهد: در ابتدا با کاهش هایپرگلایسمی و هایپرلیپیدمی که از عوامل تعیین‌کننده حساسیت به انسولین هستند و سپس با بهبود فرآیندهای متابولیسم گلوکز و لیپید که ممکن است تا حدی باعث بهبود حساسیت به انسولین شود (۲۶). همچنین، مطالعات قبلی نشان داد که **GDF11** می‌تواند بازسازی عضله اسکلتی را بهبود بخشد و باعث کاهش بافت چربی شود که ممکن است بخشی از افزایش حساسیت به انسولین باشد، شود (۲۷). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ روی مردان مسن انجام گرفت، نشان داده شد که سطح **GDF11** در گروه فعال (بیش از ۳۰ سال سابقه ورزش) بیشتر از گروه غیرفعال بود و همبستگی مثبت و قوی بین **GDF11** و هر دو قدرت اوج مطلق و قدرت اوج نسبی مشاهده شد. این نتایج ممکن است نقش محافظتی **GDF11** را در برابر ضعف عضلانی مرتبط با پیری در انسان نشان دهد (۲۸). در گزارشی عنوان شد که درمان با **GDF11**، عضله آسیب‌دیده و عملکرد سلول‌های ماهواره‌ای را بازسازی می‌کند که موجب افزایش قدرت و استقامت عضله در موش‌های پیر می‌شود. رویکرد دیگری که در این مبحث مطرح می‌شود، گلوکونئوژنز کبدی است. کبد عضو اصلی تولید گلوکز است. تولید گلوکز و انتشار گلوکز در خون از طریق گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز که باعث افزایش سوبسترا از طریق آنزیم گلوکز-۶-فسفاتاز به وجود می‌آید (۲۹). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که گلوکونئوژنز در بیماران دیابتی نوع دو افزایش‌یافته و ممکن است بیشترین میزان خروجی گلوکز کبدی اضافی را به خود اختصاص دهد. مکانیسم‌های افزایش گلوکونئوژنز می‌تواند تحویل بیشتر سوبستراهای گلوکونئوژنز به کبد (افزایش مزمن اسیدهای چرب آزاد)، راندمان بیشتر جذب کبدی، تبدیل این سوبستراها به گلوکز و مقاومت در برابر انسولین یا ترکیبی از این فرایندها باشد. اگرچه درمان‌هایی دارویی یا کاهش وزن در اثر جراحی می‌توانند متابولیسم گلوکز بدن را در بیماران مبتلابه دیابت نوع دو بهبود دهند، اما مداخله در شیوه زندگی روش مناسبی برای بهبود گلوکز در این بیماران است. از همه مهم‌تر، تمرینات ورزشی مقاومت به انسولین در این عضله و بافت کبدی بهبود می‌بخشد و از این طریق آن را به‌عنوان سنگ بنایی در معالجه بیماری تبدیل می‌کند. تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی باعث کاهش تولید گلوکز کبدی شده و از این طریق باعث بهبود قند خون می‌شود. این اثرات به‌احتمال‌زیاد به‌عنوان تابعی از افزایش فعالیت گلوکوکیناز نسبت به گلوکز-۶-فسفاتاز رخ می‌دهد. از طرفی دیگر در مطالعات اخیر نشان داده‌شده که **GDF11** یکی از فاکتورهای اثرگذار در گلوکونئوژنز می‌باشد. به گفته لو و همکاران (۸) **GDF11** می‌تواند با کاهش گلوکز-۶-فسفات، گلوکونئوژنز کبدی را کاهش دهد و در بهبود گلوکز و انسولین و مقاومت به انسولین ایفای نقش کند.

مطالعات نشان می‌دهد که بیشترین میزان خروجی گلوکز کبدی ممکن است از طریق افزایش گلوکونئوژنز در بیماران دیابتی نوع دو باشد (۳۰). گلوکونئوژنز می‌تواند از طریق تحویل بیشتر سوبستراهای گلوکونئوژنز به کبد (افزایش مزمن اسیدهای چرب آزاد)، راندمان بیشتر جذب کبدی، تبدیل این سوبستراها به گلوکز و مقاومت در برابر انسولین یا ترکیبی از این فرایندها افزایش یابد. در ارتباط با این موضوع تمرینات ورزشی توانسته‌اند مقاومت به انسولین در عضله و بافت کبدی را بهبود بخشیده و از این طریق به‌عنوان راهکاری در معالجه بیماری باشند (۳۱). ویرا و همکاران (۳۲)، نشان داده‌اند که تمرینات هوازی و مقاومتی باعث کاهش تولید گلوکز کبدی شده و از این طریق باعث بهبود قند خون می‌شود. این اثرات به‌احتمال‌زیاد به‌عنوان تابعی از افزایش فعالیت گلوکوکیناز نسبت به گلوکز-۶-فسفاتاز رخ می‌دهد (۳۲). از طرفی در تحقیقات اخیر نقش **GDF11** در گلوکونئوژنز مشخص‌شده است. لو و همکاران (۸)، در تحقیق خود اشاره کردند که انتقال ژن **GDF11** به موش‌های چاق باعث کاهش چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب، قند خون، مقاومت به انسولین و پیشرفت کبد چرب می‌شود. در این موش‌ها، انتقال ژن **GDF11**، متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین را بهبود بخشیده و باعث افزایش اکسیداسیون و هزینه انرژی موش‌ها، تنظیم بیان ژن‌های مسئول‌ترمیم در بافت چربی قهوه‌ای، تنظیم بیان ژن‌های التهابی در بافت چربی سفید و ژن‌های درگیر در کبد چرب و متابولیسم

گلوکز می‌شود (۸). در افراد دیابتی، انتقال ژن **GDF11** باعث کاهش گلوکز خون و مقاومت به انسولین می‌شود. این اثرات ممکن است از طریق دو مکانیسم ایجاد شود: اول، ممکن است که بیان بیش‌ازحد **GDF11** باعث تمایز سلول‌های بتا و توسعه پانکراس از طریق مسیرهای سیگنال **Smad2** و **PI3K/AKT/FoxO1** شود. احتمال دوم این است که **GDF11** مسیری را که منجر به اختلالات متابولیکی شده، شامل سیتوکین‌های التهابی و فعال شدن ماکروفاژها، مسدود می‌کند. قبلاً نشان داده‌شده بود که **GDF11** دارای اثرات ضدالتهابی است. نتیجه‌گیری از این مطالعات نشان می‌دهد که **GDF11** بیان ژن‌های التهابی در چربی سفید شامل **TNF-α** و **Ccl2** را سرکوب می‌کند. هم‌چنین توسعه ساختارهای شبه تاج (نشانه‌ای از نفوذ ماکروفاژ و مهاجرت به بافت چربی سفید) در بافت چربی را کاهش می‌دهد. ازآنجاکه التهاب به دلیل نقش آن در ایجاد چاقی و عوارض متابولیکی شناخته‌شده است، عملکرد ضدالتهابی **GDF11** احتمالاً یکی از دلایل تأثیرات مفیدی است که در آزمودنی‌ها مشاهده شد. مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۷ ارزیابی کرد که آیا **GDF11** می‌تواند مقاومت به انسولین ناشی از پالمیتات در **myotubes C2C12** را بهبود بخشد. نتایج نشان داد جذب گلوکز به‌واسطه انسولین و بیان **GDF11** به‌طور قابل‌توجهی توسط پالمیتات در **myotubes** کاهش و بیان **GLUT4** و **IRS-1** با تیمار پالمیتات کاهش‌یافته است. بااین‌حال، مکمل **GDF11** کاهش میزان جذب گلوکز و بیان **GLUT4** و **IRS-1** را معکوس نکرد. ممکن است دلایل زیر وجود داشته باشد: در مرحله اول، کاهش بیان **GDF11** در عضله اسکلتی ممکن است به دلیل کاهش حجم عضلات در موش‌های چاق با مقاومت به انسولین باشد. ثانیاً، ممکن است **GDF11** اضافی به‌جای عضله اسکلتی روی اعضای دیگر عمل کند. البته هنوز مکانیزم دقیقی که سطوح **GDF11** متعاقب تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد روشن نشده است اما افزایش سطوح **GDF11** می‌تواند در افراد دیابتی منجر به بهبود خیلی از عوارض ناشی از دیابت شود.

نتایج دیگر پژوهش نشان داد که هشت تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی سبب کاهش گلوکز ناشتا در مرحله پیش-آزمون نسبت به پس‌آزمون شد. همچنین نتایج آماری نشان داد که بین گروه‌های تجربی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما بین گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

نتایج پژوهش حاضر با نتایج طیبی و همکاران (۳۳)، ژو همکاران (۳۴)، گندهی و همکاران (۳۵)، سیلوا و همکاران (۳۶)، بهونسونری و همکاران (۳۷)، کوزی و همکاران (۳۸)، آبسالان و همکاران (۳۹)، طلایی و همکاران (۴۰) همسو بود و با نتایج دلشاد و همکاران (۴۱) و نقوی‌مقدم و همکاران (۴۲) همسو نبود. بعد از بررسی‌های دقیق، دلیل اختلاف نتایج دلشاد و همکاران (۴۱)، با نتایج پژوهش حاضر، جنسیت آزمودنی‌ها و نوع پروتکل تمرینی بود. آن‌ها بر روی زنان دارای اضافه‌وزن استفاده کرده بودند. در پژوهش آن‌ها از مردان دارای اضافه‌وزن استفاده کرده بودند و به بیماری دیابت مبتلا نبودند. همچنین، دلیل اختلاف نتایج نقوی‌مقدم و همکاران (۴۲) با نتایج پژوهش حاضر، نوع آزمودنی‌ها بود. آن‌ها بر روی مردان جوان با تیپ بدنی چاق استفاده کرده بودند.

دلایل مختلفی ازنظر پژوهشگران به‌عنوان دلایل کاهش گلوکز خون متعاقب مصرف دارچین و انجام تمرینات مقاومتی گزارش‌شده است. یکی از مواردی که نقش زیادی در کاهش گلوکز خون دارد، افزایش بیان ژن و سطوح پروتئینی انتقال‌دهنده‌های گلوکزی است. افزایش **GLUT4** منجر به کاهش گلوکز خون می‌شود. پژوهشی نشان داد که در افراد دیابتی به دلیل اختلال در مسیر داخل سلولی آدنوزین مونوفسفات کیناز و پروتئین کیناز**B**، عملکرد **GLUT4** دچار اختلال می‌شود (۴۳). از طرفی پژوهشی دیگر گزارش کرد که کاهش بیان پروتئین ترشح اسیدی و غنی از سیستئین یا استئونکتین، در ایجاد اختلال در مسیر **AMPK/PKB/GLUT4** نقش اساسی دارد (۴۴). در پژوهشی که عباسی و همکاران (۴۵) انجام دادند، گزارش کردند که مصرف دارچین و انجام تمرینات ورزشی با افزایش بیان **SPARC**، مسیر **AMPK/PKB/GLUT4** تحریک

می‌شود که این مسئله سبب کاهش گلوکز خون در افراد دیابتی نوع دو می‌گردد. در ضمن آن‌ها گزارش کردند که مصرف دارچین به‌تنهایی منجر به افزایش **GLUT4** در موش‌های دیابتی شد که این مسئله در کاهش قند خون تأثیرگذار است. سازوکار دیگر کاهش گلوکز خون متعاقب تمرینات مقاومتی، افزایش پیش‌ساز **Mir-29**، افزایش سطوح **SPARC** و افزایش سطوح **GLUT4** متعاقب تحریک وارده بر اساس چرخه‌های مکانیکی در سلولی‌های عضلانی و تحریک کانال‌های کلسیمی است. مجموعه‌ی این رونده‌های سلولی، منجر به افزایش گیرنده‌های سطح سلولی گلوکز خون و تحریک ورود گلوکز به مسیرهای تولید انرژی می‌شود که درنهایت منجر به کاهش گلوکز خون متعاقب تمرینات مقاومتی می‌گردد (۴۶). در تائید این موضوع؛ آیو و همکاران (۴۷)، گزارش کردند که تمرینات مقاومتی با افزایش سطوح **SPARC** به‌واسطه‌ی تحریک سلول‌های عضلانی، گلوکز خون کاهش می‌یابد که این مسئله یکی از سازگاری‌های تمرینات مقاومتی بر سطوح گلوکز خون شمرده می‌شود. البته از محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم اندازه-گیری سطوح پروتئینی یا بیان ژن هر یک از این فاکتور می‌باشد که بر کاهش گلوکز خون تأثیر دارند. پژوهش‌هایی نیز گزارش کردند که تمرینات مقاومتی با افزایش توده عضلانی، انتقال-دهنده‌های سطوح سلولی، کاهش فاکتورهای التهابی و هورمون-های ترشح‌شده از بافت چربی که در افزایش گلوکز خون نقش دارند و ایجاد تغییرات هورمونی مثبت مانند کاتکولامین‌ها، در کاهش گلوکز خون نقش دارند. همچنین، تمرینات مقاومتی با کاهش هورمون‌های رزیستین و افزایش هورمون آدیپونکتین، در کاهش گلوکز خون نقش دارند. برخی تحقیقات نیز گزارش کردند که تمرینات مقاومتی با ایجاد تغییرات در مسیرهای تولید و فراهمی انرژی، کاهش گلوکز خون را به ارمغان می‌آورند که مجموع این تغییرات مثبت در کاهش گلوکز خون برای افراد دیابتی مهم تلقی می‌شوند (۳۴)

از طرفی، برخی هورمون‌های ترشح‌شده از بافت چربی در افراد دیابتی منجر به عدم تنظیم گلوکز خون می‌شود. یکی از هورمون‌هایی که در افراد چاق و دیابتی بالا می‌باشد، دی-پپتیدپپتیداز۴ است. **DPP4** از طریق کاهش فعالیت و وابسته به گلوکز باعث کاهش ترشح انسولین از پانکراس شده و درنهایت گلوکز خون را افزایش می‌دهد (۴۸, ۴۹). برخی پژوهش‌ها نشان دادند که تمرینات مقاومتی با کاهش فعالیت **DPP4**، از افزایش گلوکز خون جلوگیری می‌کند (۵۰). درنتیجه، یکی از دلایل احتمالی کاهش گلوکز خون متعاقب تمرینات مقاومتی در پژوهش حاضر، کاهش سطوح **DPP4** می‌تواند باشد.

از دیگر مکانیسم‌های احتمالی برای کاهش گلوکز خون می‌توان به نقش خانواده **miR-29** در عضله اسکلتی اشاره کرد. **MiR-29** متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین در عضلات اسکلتی را تنظیم می‌کنند. احتمالاً در بیماران مبتلابه دیابت نوع دو افزایش می‌یابند، این امر به مقاومت به انسولین و کاهش جذب گلوکز کمک می‌کند. **MiR-29** احتمالاً متابولیسم لیپیدها و عملکرد انسولین بر متابولیسم گلوکز را تعدیل می‌کند. فعالیت ورزشی منجر به حساسیت به انسولین بهتر و تنظیم بهتر **miR-29** می‌شود و نشان می‌دهد که این ممکن است به تغییرات در استفاده از چربی نیز مربوط باشد (۵۱, ۵۲). از دیگر مسیرهای احتمالی می‌توان به کاهش در بیان ژن گلوکز۶ فسفات در گلوکونئوژنز، ناشی از **GDF11**، پایین‌دست مسیر سیگنال **PI3K/AKT/FoxO1**، در کبد، ممکن است نقش مهمی در کاهش سطح گلوکز خون و احیا مجدد هموستاز گلوکز داشته باشد. علاوه بر این، فعالیت **AMPK** توسط **GDF11** ایجادشده است که ممکن است نقش مهمی در جذب گلوکز و هموستاز گلوکز نیز داشته باشد. **GDF11** با اثر بر کبد از طریق مسیرهای **AMPK** و **AKT/FoxO1** باعث کاهش گلوکز-۶-فسفات شده و از گلیکونئوژنز و تولید گلوکز و با افزایش **MiR32-5P** و کاهش اختلال در عملکرد میتوکندریایی از طریق کاهش فعالیت سلول‌های کشنده **NK** و از طریق فعال کردن مسیر **PI3K/AKT** از افزایش گلوکز خون جلوگیری می‌کند (۵۳).

یکی از عواملی که سبب افزایش گلوکز خون در افراد دیابتی می‌شود، افزایش مقاومت به انسولین است. با کاهش مقاومت به انسولین، سطوح گلوکز خون نیز کاهش می‌یابد

(۳۹). یکی از دیدگاه‌های ایجاد مقاومت به انسولین در افراد دیابتی اختلال در عملکرد میتوکندری است. تحقیقات نشان دادند که تمرینات مقاومتی با بهبود عملکرد میتوکندری، منجر به کاهش مقاومت انسولین می‌شود (۵۴, ۵۵). بیشتر تحقیقات مسیر سلولی فسفواینوزیل۳ کیناز/پروتئین کیناز میتوکندریایی را عامل کاهش مقاومت به انسولین متعاقب تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند (۳, ۵۶). پس می‌توان عنوان کرد که تمرینات مقاومتی در پژوهش حاضر توانسته با بهبود عملکرد میتوکندریایی و مسیر داخل سلولی **PI3K/PKB** شرایط را برای کاهش مقاومت به انسولین فراهم کند. البته از محدودیت-های پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری این فاکتورها بود. همچنین، تمرینات مقاومتی با کاهش فاکتورهای التهابی مانند فاکتور نکروز توموری آلفا مقاومت به انسولین را کاهش می-دهد زیرا **TNFa** ازجمله عواملی تأثیرگذار بر کاهش حساسیت گیرنده‌های سطح سلولی انسولین و افزایش مقاومت به انسولین محسوب می‌شود (۵۷). همچنین، در افراد دیابتی به علت ایجاد اختلال در مسیرهای سلولی مانند برخی کینازها ازجمله پروتئین کیناز**C** و مهارکننده‌ی پروتئین کیناز**B** و ان-ترمینال کینازها و افزایش فاکتور هسته‌ای کاپا، گیرنده‌های انسولینی دچار اختلال می‌شوند. این اختلال سبب افزایش مقاومت به انسولین در افراد دیابتی می‌شود. تحقیقات نشان دادند که تمرینات مقاومتی با کاهش این کینازها، عوامل مهاری برای عملکرد صحیح **IRS** مهار می‌شوند و بدین ترتیب تمرینات مقاومتی در کاهش مقاومت به انسولین نقش دارد (۵۸, ۵۹). در پژوهش نیز افزایش هورمونی بنام نسفاتین۱ را دلیل افزایش انتقال‌دهنده‌های گلوکزی و کاهش مقاومت به انسولین گزارش کرده‌اند. نسفاتین۱ یک آدیپوکاین است که در افراد دیابتی نوع۲ کاهش می‌یابد و بر اشتها و تنظیم غذا تأثیر می‌گذارد. تحقیقات گزارش کردند که نسفاتین۱ بر هموستاز و سطوح گلوکز خون تأثیر می-گذارند (۶۰). ویسفاتین با مهار مسیر **P38/MAPK** از افزایش گلوکز خون، کاهش حساسیت به انسولین و افزایش مقاومت به انسولین جلوگیری می‌کند (۶۱). پس احتمالاً یکی از دلایل کاهش مقاومت به انسولین در پژوهش حاضر، افزایش فاکتورهایی مانند نسفاتین باشد. البته از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری این فاکتورها اشاره کرد که به دلیل محدودیت‌های مالی، توانایی اندازه‌گیری آن‌ها وجود نداشت و پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده به بررسی دقیق این فاکتورها پرداخته شود.

پیشنهاد می‌شود از تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی در جهت افزایش سطوح سرمی **GDF11** و کاهش گلوکز ناشتا بیماران دیابتی نوع دو استفاده شود؛ همچنین پیشنهاد می‌شود نظیر تحقیق حاضر، برای مدت طولانی‌تر و شدت‌های مختلف تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی مورداستفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش از رساله دکتری علی احمدی، در مرکز تحقیقات طب ورزش، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی استخراج گردید. نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از شرکت‌کنندگان و کسانی که آن‌ها را در انجام این تحقیق یاری کردند و همچنین اساتید محترم و همکاران عزیز، اعلام می‌دارند

تعارض منافع

این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

References

1. Low S, Goh KS, Ng TP, Ang SF, Moh A, Wang J, et al. The prevalence of sarcopenic obesity and its association with cognitive performance in type 2 diabetes in Singapore. Clinical Nutrition. 2020;39(7):2274-81.

2. Bartolomé A. Stem cell-derived β cells: A versatile research platform to interrogate the genetic basis of β cell dysfunction. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(1):501.
3. Wan X-X, Zhang D-Y, Khan MA, Zheng S-Y, Hu X-M, Zhang Q, et al. Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes mellitus: from insulin replacement to beta-cell replacement. Frontiers in endocrinology. 2022;13:859638.
4. Zhang C, Lin Y, Liu Q, He J, Xiang P, Wang D, et al. Growth differentiation factor 11 promotes differentiation of MSCs into endothelial- like cells for angiogenesis. Journal of cellular and molecular medicine. 2020;24(15):8703-17.
5. Ma Y, Liu Y, Han F, Qiu H, Shi J, Huang N, et al. Growth differentiation factor 11: a "rejuvenation factor" involved in regulation of age-related diseases? Aging (Albany NY). 2021;13(8):12258.
6. Jia Q, Liu B, Dang X, Guo Y, Han X, Song T, et al. Growth differentiation factor-11 downregulates steroidogenic acute regulatory protein expression through ALK5-mediated SMAD3 signaling pathway in human granulosa-lutein cells. Reproductive Biology and Endocrinology. 2022;20(1):34.
7. Duan F, Wang X, Wang H, Wang Y, Zhang Y, Chen J, et al. GDF11 ameliorates severe acute pancreatitis through modulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the TGFβR1/SMAD-2 pathway. International Immunopharmacology. 2022;108:108777.
8. Lu B, Zhong J, Pan J, Yuan X, Ren M, Jiang L, et al. Gdf11 gene transfer prevents high fat diet-induced obesity and improves metabolic homeostasis in obese and STZ-induced diabetic mice. Journal of Translational Medicine. 2019;17:1-16.
9. Li H, Li Y, Xiang L, Zhang J, Zhu B, Xiang L, et al. GDF11 attenuates development of type 2 diabetes via improvement of islet β-cell function and survival. Diabetes. 2017;66(7):1914-27.
10. Egerman MA, Glass DJ. The role of GDF11 in aging and skeletal muscle, cardiac and bone homeostasis. Critical reviews in biochemistry and molecular biology. 2019;54(2):174-83.
11. Zimmers TA, Jiang Y, Wang M, Liang TW, Rupert JE, Au ED, et al. Exogenous GDF11 induces cardiac and skeletal muscle dysfunction and wasting. Basic research in cardiology. 2017;112:1-12.
12. Sinha M, Jang YC, Oh J, Khong D, Wu EY, Manohar R, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. Science. 2014;344(6184):649-52.
13. Lee S-J, Lehar A, Rydzik R, Youngstrom DW, Bhasin S, Liu Y, et al. Functional replacement of myostatin with GDF-11 in the germline of mice. Skeletal muscle. 2022;12(1):7.
14. Khavinson VK, Kuznik B, Tarnovskaya S, Linkova N. GDF11 protein as a geroprotector. Biology Bulletin Reviews. 2016;6:141-8.
15. Fadini GP, Menegazzo L, Bonora BM, Mazzucato M, Persano S, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of age, diabetes, and vascular disease on growth differentiation factor 11: first-in-human study. Diabetes Care. 2015;38(8):e118-e9.
16. Lee M, Oikawa S, Ushida T, Suzuki K, Akimoto T. Effects of exercise training on growth and differentiation factor 11 expression in aged mice. Frontiers in physiology. 2019;10:970.
17. Tanaka R, Sugiura H, Yamada M, Ichikawa T, Koarai A, Fujino N, et al. Physical inactivity is associated with decreased growth differentiation factor 11 in chronic obstructive pulmonary disease. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2018:1333-42.

18. Khalesi M, Nasiri E, Mashhadi F. The Effect of Aerobic and Resistance Training on Levels of GDF11 in Cardiac Tissue of Elderly Rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022;9(1):114-24.
19. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. International journal of molecular sciences. 2022;23(7):3587.
20. Oxenkrug GF. Role of kynurenine pathway in insulin resistance: toward kynurenine hypothesis of insulin resistance and diabetes. Targeting the broadly pathogenic kynurenine pathway. 2015:169-78.
21. Jafari A, Arazi H, Ghadian A, Hesrak K. The Impact of Combined (Aerobic-resistance) Training on Serum Levels of IGF-I and IGFBP-3 in Men with Prostate Cancer. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research. 2019;27(122):35-41.
22. De Domenico E, D'Arcangelo G, Faraoni I, Palmieri M, Tancredi V, Graziani G, et al. Modulation of GDF11 expression and synaptic plasticity by age and training. Oncotarget. 2017;8(35):57991.
23. Schön M, Marček Malenovská K, Nemec M, Alchus Laiferová N, Straka I, Košutzká Z, et al. Acute endurance exercise modulates growth differentiation factor 11 in cerebrospinal fluid of healthy young adults. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1137048.
24. C McPherron A. Metabolic functions of myostatin and GDF11. Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine and Metabolic Agents). 2010;10(4):217-31.
25. Jing Y-Y, Li D, Wu F, Gong L-L, Li R. GDF11 does not improve the palmitate induced insulin resistance in C2C12. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2017;21(8).
26. Simoni-Nieves A, Gerardo-Ramírez M, Pedraza-Vázquez G, Chávez-Rodríguez L, Bucio L, Souza V, et al. GDF11 implications in cancer biology and metabolism. Facts and controversies. Frontiers in Oncology. 2019;9:1039.
27. Gerardo-Ramírez M, German-Ramirez N, Escobedo-Calvario A, Chávez-Rodríguez L, Bucio-Ortiz L, Souza-Arroyo V, et al. The hepatic effects of GDF11 on health and disease. Biochimie. 2023;208:129-40.
28. Elliott BT, Herbert P, Sculthorpe N, Grace FM, Stratton D, Hayes LD. Lifelong exercise, but not short- term high- intensity interval training, increases GDF 11, a marker of successful aging: a preliminary investigation. Physiological reports. 2017;5(13):e13343.
29. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, et al. GDF11 increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. Cell metabolism. 2015;22(1):164-74.
30. Chowdhury S, Chowdhury MH. Endocrinopathies and Insulin Resistance Can Cause Type-2 Diabetes Mellitus. Image: Justine Juliete Grindley.76.
31. Rebello CJ, Zhang D, Kirwan JP, Lowe AC, Emerson CJ, Kracht CL, et al. Effect of exercise training on insulin-stimulated glucose disposal: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Obesity. 2023;47(5):348-57.
32. Vieira-Lara MA, Reijne AC, Koshian S, Ciapaite J, Abegaz F, Talarovicova A, et al. Age and diet modulate the insulin-sensitizing effects of exercise: a tracer-based oral glucose tolerance test. Diabetes. 2023:db220746.
33. Tayebi SM, Golmohammadi M, Eslami R, Shakiba N, Costa PB. The effects of eight weeks of circuit resistance training on serum METRNL levels and insulin resistance in individuals with type 2 diabetes. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2023;22(2):1151-8.

34. Zhou Y, Wu W, Zou Y, Huang W, Lin S, Ye J, et al. Benefits of different combinations of aerobic and resistance exercise for improving plasma glucose and lipid metabolism and sleep quality among elderly patients with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. Endocrine Journal. 2022;69(7):819-30.
35. Gandhi GR, Hillary VE, Antony PJ, Zhong LL, Yogesh D, Krishnakumar NM, et al. A systematic review on anti-diabetic plant essential oil compounds: Dietary sources, effects, molecular mechanisms, and safety. Critical reviews in food science and nutrition. 2023:1-20.
36. Silva Júnior WS, Gabbay MAL, Lamounier RN, Calliari LE, Bertoluci MC. The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on insulin therapy in type 1 diabetes: an evidence-based guideline to clinical practice. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2022;14(1):189.
37. Bhuvaneswari G, Hemamalini M, Vijayalakshmi R. Efficacy of cinnamon, exercise and counselling (Multi–interventional Package) on insulin resistance among young girls with Polycystic Ovarian Syndrome. Journal of Pharmaceutical Negative Results. 2022:2463-8.
38. Kouzi SA, Yang S, Nuzum DS, Dirks-Naylor AJ. Natural supplements for improving insulin sensitivity and glucose uptake in skeletal muscle. Front Biosci (Elite Ed). 2015;7(1):94-106.
39. Abusalah MAH, Albaker W, Al-Bsheish M, Alsyouf A, Al-Mugheed K, Issa MR, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the general population of Saudi Arabia, 2000–2020: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences. 2023;11(1):1-10.
40. Talaei B, Mozaffari-Khosravi H, Jalali B, Mahammadi M, Najarzadeh A, Fallahzadeh H. The effect of ginger on blood glucose, lipid and lipoproteins in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized clinical controlled trial. SSU_Journals. 2012;20(3):383-95.
41. Delshad A, Dashti MS. The effect of combined exercises) Aerobic-TRX (and cinnamon supplementation on serum levels of Irisin and glucose homeostasis in inactive overweight women. Feyz Medical Sciences Journal. 2022;26(6):703-13.
42. Naghavi Moghadam A, Shiravand M. Effect of 8 weeks of resistance training with cinnamon supplementation in obese men glycemic index. Nurse and Physician within War. 2016;4(12):133-9.
43. Ghanemi A, Yoshioka M, St-Amand J. Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC)—Mediated Exercise Effects: Illustrative Molecular Pathways against Various Diseases. Diseases. 2023;11(1):33.
44. Atorrasagasti C, Onorato AM, Mazzolini G. The role of SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. Journal of physiology and biochemistry. 2023;79(4):815-31.
45. Abbasi-Moghadam M, Valipour-Dehnou V, Molanouri Shamsi M. The effect of 8 weeks of consumption of cinnamon hydroalcoholic extract and aerobic exercise on the levels of SPARC, AMPK and GLUT4 in soleus muscle of type 2 diabetic rats. Feyz Medical Sciences Journal. 2022;26(6):657-65.
46. Song H, Ding L, Zhang S, Wang W. MiR-29 family members interact with SPARC to regulate glucose metabolism. Biochemical and biophysical research communications. 2018;497(2):667-74.
47. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. Gut. 2013;62(6):882-9.
48. Nomoto H, Takahashi A, Nakamura A, Kurihara H, Takeuchi J, Nagai S, et al. Add-on imeglimin versus metformin dose escalation regarding glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus low-dose metformin:

study protocol for a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (MEGMI study). BMJ Open Diabetes Research and Care. 2022;10(6):e002988.
49. Malin SK, Huang H, Mulya A, Kashyap SR, Kirwan JP. Lower dipeptidyl peptidase-4 following exercise training plus weight loss is related to increased insulin sensitivity in adults with metabolic syndrome. Peptides. 2013;47:142-7.
50. Tanimura Y, Aoi W, Mizushima K, Higashimura Y, Naito Y. Combined treatment of dipeptidyl peptidase- 4 inhibitor and exercise training improves lipid profile in KK/Ta mice. Experimental Physiology. 2019;104(7):1051-60.
51. Mishra S, Bahinipati J, Sarangi R, Mohapatra SR, Das S, Mishra A. A comprehensive overview on Micro RNA signature in type 2 diabetes Mellitus and its complications. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2023;38(2):151-8.
52. Massart J, Sjögren RJ, Lundell LS, Mudry JM, Franck N, O'Gorman DJ, et al. Altered miR-29 expression in type 2 diabetes influences glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. Diabetes. 2017;66(7):1807-18.
53. Wang H, Zhang Y, Liu H, Li S. GDF11, a target of miR-32-5p, suppresses high-glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in HK-2 cells through PI3K/AKT signaling activation. International Urology and Nephrology. 2023;55(7):1767-78.
54. Rachid AP, Moncada M, Mesquita MFd, Brito J, Bernardo MA, Silva ML. Effect of aqueous cinnamon extract on the postprandial glycemia levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Nutrients. 2022;14(8):1576.
55. Nazareno AM, Purnamasari L, dela Cruz JF. In vivo and In vitro anti-diabetic effects of cinnamon (Cinnamomum sp.) plant extract: A review. Canrea Journal: Food Technology, Nutritions, and Culinary Journal. 2022:151-71.
56. Mthembu SX, Mazibuko-Mbeje SE, Ziqubu K, Nyawo TA, Obonye N, Nyambuya TM, et al. Impact of physical exercise and caloric restriction in patients with type 2 diabetes: Skeletal muscle insulin resistance and mitochondrial dysfunction as ideal therapeutic targets. Life Sciences. 2022;297:120467.
57. Amrolahi Z, Avandi SM, Khaledi N. The effect of six weeks' progressive resistance training on hippocampus BDNF gene expression and serum changes of TNF-α in diabetic wistar rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(1/1):10.
58. Wang B, Luo X, Li R-R, Li Y-N, Zhao Y-C. Effect of resistance exercise on insulin sensitivity of skeletal muscle. World Journal of Meta-Analysis. 2021;9(2):101-7.
59. Ismail AD, Shafee SSA, Gray S, Kamaruddin HK, Aznan EAM. The Effect of Resistance Training on Insulin Sensitivity: A Systematic Review. Jurnal Sains Sukan & Pendidikan Jasmani. 2022;11(2):1-16.
60. Ragab A, Ahmed MH, Reda Sayed A, EldinAbdelbary DAK, GamalEl Din SF. Serum nesfatin- 1 level in men with diabetes and erectile dysfunction correlates with generalized anxiety disorder- 7: A prospective comparative study. Andrology. 2023;11(2):307-15.
61. Fan Z, Dong J, Mu Y, Liu X. Nesfatin-1 protects against diabetic cardiomyopathy in the streptozotocin-induced diabetic mouse model via the p38-MAPK pathway. Bioengineered. 2022;13(6):14670-81.

Original Article

Comparison of the effectiveness of endurance, resistance and combined exercises on the serum levels of GDF11 and some sugar indices in type 2 diabetic men

Received: 16/04/2024 - Accepted: 23/06/2023

Ali Ahmadi [1]
Jamshid Banaei Borojeni*[2]
Saeed Keshavarz[3]
Elham Eftekhari [4]

[1] PhD candidate, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
[2] Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran (Corresponding Author)
[3] Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
[4] Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Email: jamshid.banaii@gmail.com

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes is the most common type of diabetes in the world and includes approximately 90% of diabetic patients. The purpose of this study was to compare the effect of endurance, resistance and combined exercises on serum levels of GDF11 and some sugar indices in type 2 diabetic men.

Methods: The current research method was semi-experimental with a pre-test-post-test design. The statistical population of the study consisted of type 2 diabetic men living in Isfahan city. The subjects included 48 men with type 2 diabetes with an age range of 60.66 ± 3.44 (years), weight 87.47 ± 6.67 (kg), height 1.57 ± 0.11 (meters), mass index The body mass (kg/m2) was 36.30 ± 9.66, which were voluntarily selected and randomly divided into three experimental groups (12 people) and one control group (12 people). In order to measure research variables, ELISA method was used to measure GDF11 serum levels and fasting glucose levels. To analyze the data, one-way analysis of variance, Tukey's post hoc test, and t-correlated test at a significance level of 0.05 were used with SPSS version 22 software.

Results: The results of the present study showed that eight weeks of endurance, resistance and combined exercises increased GDF11 serum levels and decreased fasting glucose. Also, combined exercises have more effect on the changes of research variables than resistance and endurance exercises.

Conclusion: It seems that combined exercises can be used to increase GDF11 serum levels and decrease fasting glucose in type 2 diabetic men.

Keywords: Combined Exercises, GDF11, Glucose, Diabetes