

## تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف کاناگلیفلوزین بر برخی هپاتوکین‌ها در مردان دیابتی نوع دو

نادیه محمدپورا، ظاهر اعتماد<sup>۱\*</sup>، خالد محمدزاده<sup>۱</sup>، آسیه عباسی دلویی<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** در حال حاضر، هپاتوکین‌ها اهداف بالقوه برای درمان اختلالات ناشی از دیابت نوع دو به شمار می‌روند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف کاناگلیفلوزین بر برخی هپاتوکین‌ها در مردان دیابتی نوع دو بود. **روش‌ها:** در این تحقیق نیمه تجربی، ۴۴ مرد مبتلا به دیابت نوع دو (میانگین سن  $33/2 \pm 4/5$  سال، نمایه توده‌ی بدنی  $27/3 \pm 3/0$ ) از شهر تهران در سال ۱۳۹۸ به صورت تصادفی در چهار گروه (هر گروه ۱۱ نفر) کنترل، دارو، تمرین و تمرین-دارو قرار گرفتند. تمرینات ترکیبی ۳ جلسه در هفته، ۴۵ دقیقه و به مدت ۱۲ هفته انجام شد. آزمودنی‌ها داروی کاناگلیفلوزین با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم را به مدت ۱۲ هفته مصرف کردند. قبل و ۲۴ ساعت بعد از مداخله در وضعیت ۱۲ ساعت ناشتایی از آزمودنی‌های هر گروه نمونه‌ی خون و ویژگی‌های آنتروپومتریک اندازه‌گیری شد. در نهایت داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر،  $t$  همبسته و آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که ۱۲ هفته مداخله تمرین همراه با کاناگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار سطوح آنژیوپوپیتین-۳ و آنژیوپوپیتین-۱، FGF-21 و HFREP-1 در مردان دیابتی نوع دو شد ( $P=0/001$ ). همچنین پس از دوره‌ی مداخله تمرین همراه با کاناگلیفلوزین سطوح آنژیوپوپیتین-۳، آنژیوپوپیتین-۱، FGF-21 و HFREP-1 نسبت به پیش‌آزمون به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P<0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج تحقیق، احتمالاً مداخله تمرین همراه با کاناگلیفلوزین می‌تواند با کاهش هپاتوکین‌ها به درمان اختلالات ناشی از دیابت نوع دو کمک کند.

**واژگان کلیدی:** تمرین ترکیبی، کاناگلیفلوزین، هپاتوکین‌ها، دیابت نوع دو

۱- گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سنندج، سنندج، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

\***نشانی:** سنندج، خیابان پاسداران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، نمابر: ۰۸۷۳۳۸۸۶۶۱، تلفن: ۰۹۱۸۱۷۴۱۵۲۳، پست الکترونیک: zetemad2002@yahoo.com

## مقدمه

دیابت نوع دو یک بیماری متابولیک است که با مقاومت انسولینی، اختلال نسبی در عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده و در نهایت افزایش قند خون مشخص می‌شود و می‌تواند در توسعه‌ی بیماری‌های میکرو (نفروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی) و ماکروواسکولار (بیماری‌های عروق کرونری، عروق مغزی و بیماری‌های عروق محیطی) سهیم باشد [۱]. مطالعات نشان می‌دهند که سطوح پایین هیپاتوکین‌ها با آمادگی قلبی عروقی ارتباط دارد و یکی از فاکتورهای خطرزای مهم بیماری‌های قلبی عروقی و متابولیک، مستقل از سن و نمایه‌ی توده‌ی عضلانی محسوب می‌شود [۲، ۳].

تغییرات فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21) به‌عنوان یک هیپاتوکین در درمان بالقوه دیابت نوع دو شناخته شده است [۴]. FGF21 به‌طور عمده در کبد سنتز و بیان می‌شود و در جریان خون ترشح می‌شود. این فاکتور بازجذب گلوکز را در چربی به‌وسیله گلوکز ترانسپورتر ۱ افزایش می‌دهد [۵]. در مطالعات انسانی سطح سرمی FGF21 با اجزای سندرم متابولیک مانند قند خون ناشتا، اندکس مقاومت به انسولین، چاقی، تری‌گلیسیرید و کلسترول مرتبط بوده است [۶]. افزایش سطوح سرمی FGF21 در بیماری عروق کرونر نیز گزارش شده است [۷]. همچنین تحقیقات حاکی از تأثیر آنژیوپوتین بر سوخت و ساز چربی و گلوکز و در نتیجه، متابولیسم انرژی است [۸]. محققان دریافته‌اند که پروتئین شبه آنژیوپوتین-۳<sup>۲</sup> (ANGPTL3) از کبد ترشح می‌شود و بر تنظیم فاکتورهای لیپیدی و قندی تأثیرگذار است و همچنین به‌عنوان یک هورمون مهم در تنظیم مقادیر تری‌گلیسیرید سرم فرض می‌شود [۹]. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که پروتئین شبه آنژیوپوتین-۳ نقش مهمی در هایپرلیپیدی در دیابتی‌ها ایفا می‌کند [۱۰]. پروتئین شبه آنژیوپوتین-۴<sup>۳</sup> (ANGPTL4) نیز به‌دلیل نقش کلیدی در تنظیم سوخت و ساز چربی، مورد توجه قرار گرفته است [۱۱]. ANGPTL4 با وزن مولکولی ۵۰ کیلوالتون

عمدتاً توسط کبد و بافت چربی تولید و ترشح می‌شود. مطالعات نشان دادند سطوح پلاسمایی ANGPTL4 در شرایط چاقی و بیماری‌های ناشی از آن مانند دیابت و مقاومت به انسولین و تحت تأثیر عوامل استرس‌زای مؤثر بر متابولیسم از قبیل روزه داری و محدودیت شدید کالری تغییر می‌کند [۱۲]. علاوه بر این هیپاتوکین - پروتئین وابسته به فیبرینوژن مشتق شده از هیپاتوسیت<sup>۴</sup> (HFREP1)، هیپاتوکینی است که فعالیت متابولیک بر روی هیپاتوسیت‌ها دارد [۱۳]. مطالعات نشان داده‌اند که دو عامل بیماری کبد چرب غیر الکلی<sup>۵</sup> (NAFLD) و التهاب عوامل خطر برای مقاومت به انسولین هستند و HFREP1 نقش مهمی در توسعه و پاسخ به التهاب بازی می‌کند [۱۴].

اگرچه داروهای خوراکی کاهنده‌ی قند خون و انسولین سنگ بنای درمان دیابت به شمار می‌روند، ولی عوارض جانبی برخی داروها، عدم توانایی کافی آنها در پیشگیری و کنترل مناسب عوارض بیماری و همچنین کاهش اثربخشی این داروها در طول زمان، محققین را به بررسی داروهای جدید و کشف راه‌های مناسب‌تر برای کنترل بیماری مذکور و عوارض آن ترغیب می‌نماید. مهار کننده‌های سدیم-گلوکز کوترنسپورتر ۲ (SGLT2) نوع جدیدی از داروهای خوراکی برای درمان دیابت نوع دو هستند که از طریق سرکوب جذب مجدد گلوکز در لول پروگزیمال و افزایش دفع گلوکز ادرار عمل می‌کنند [۱۵]. بسیاری از مطالعات اثرات مطلوب مهارکننده‌های SGLT2 را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نشان داده‌اند [۱۶، ۱۷]. تجویز مهار کننده‌های SGLT2 نه تنها باعث بهبود کنترل قند خون بلکه کاهش وزن بدن می‌شود [۱۸]. کاناگلیفلوزین یک مهار کننده SGLT2 دارویی است که از طریق مهار بازجذب قند توسط بدن عمل می‌کند سطح گلوکز پلازما را کاهش می‌دهد و مقاومت به انسولین را بهبود بخشد [۱۹]. گزارش شده است که تجویز کاناگلیفلوزین خطر بستری شدن در بیمارستان بر اثر نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو را کاهش می‌دهد [۲۰]. از طرفی، نقش

<sup>1</sup> Fibroblast growth factor 21

<sup>2</sup> Angiotensin-like protein 3

<sup>3</sup> Angiotensin-like protein 4

<sup>4</sup> Hepatocyte-derived fibrinogen-related protein 1

<sup>5</sup> Nonalcoholic fatty liver disease

تکمیل کردند. معیارهای خروج از تحقیق شامل سابقه‌ی عوارض دیابتی جدی (مانند رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو، مرحله ۳ یا نفروپاتی آشکار بعد از آن، کتو اسیدوز دیابتی یا نوروپاتی دیابتی جدی)، گلوکز ناشتای بالاتر از ۲۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، نشانه‌ای برای انسولین درمانی، سوءجذب ارثی گلوکز و گالاکتوز یا گلیکوزوری کلیوی بود. بعد از ارایه‌ی اطلاعات، بیماران انتخاب شده برای پژوهش با رژیم غذایی و تمرینی در یک مطالعه‌ی یک سویه کور ۴ هفته‌ای دارونما (روزانه یک گرم کپسول مالتودکسترین طعم داده شده در دوزهای ۲۵۰ میلی‌گرمی) وارد دوره‌ی پژوهش شدند (برای همسان‌سازی تغذیه و فعالیت بدنی آزمودنی‌ها). تعداد ۴۸ آزمودنی اعلام آمادگی کردند که با توجه به معیارهای ورود به مطالعه تعداد ۴۴ آزمودنی انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. در یک جلسه‌ی جداگانه بعد از انجام معاینات پزشکی، هدف از انجام پژوهش و نحوه‌ی اجرای آن برای آزمودنی‌ها شرح داده شد. پس از پرکردن پرسشنامه‌ی اطلاعات فردی و امضاء رضایت‌نامه، هر یک از آزمودنی‌ها روز بعد برای اجرای آزمون‌ها در محل برگزاری آزمون حاضر شدند. در ابتدای جلسه ویژگی‌های آنتروپومتری شامل قد، وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن اندازه‌گیری شد. سپس آزمودنی‌ها به آزمایشگاه مراجعه کرده و برای ارزیابی مقادیر هپاتوکین‌ها (FGF21 و angiopoietin-like protein3 و angiopoietin-like protein 4 و HFREP1) از آنها به مقدار پنج سی‌سی و از ورید بازویی دست چپ خون‌گیری شد. سپس گروه‌های تجربی ۱۲ هفته برنامه‌ی تمرین ترکیبی و مداخله مصرف دارو را انجام دادند. در پایان مجدداً ویژگی‌های آنتروپومتری و خون‌گیری اخذ شد. لازم به ذکر است، تمامی مراحل اجرای آزمون در شرایط یکسان و استاندارد در ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام گرفت. داروی کاناکلیفلوزین (TA-7284 and JNJ-28431754; Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation/Janssen Research & Development, LLC) دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز به آزمودنی‌ها داده شد [۲۵].

حجم و شدت برنامه‌ی تمرینی مطالعه‌ی حاضر براساس دستورالعمل‌های موجود تجویز شده برای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو طراحی گردید. هر جلسه‌ی تمرینی به ترتیب

فعالیت ورزشی منظم در بهبود حساسیت به انسولین و بهبود اختلالات متابولیک در دیابت نوع دو به خوبی مشخص شده است [۲۱]. از این رو، بیماران دیابتی می‌توانند از تمرینات ورزشی جهت کنترل بهتر گلوکز خون، پروفایل چربی، وزن و فشارخون خود استفاده کنند. اثرات مثبت تمرین به‌ویژه از طریق کاهش هپاتوکین‌ها در بیماران مبتلا به دیابت گزارش شده است [۲۲،۲۳]. با این حال برخی مطالعات حاکی از افزایش این عوامل متعاقب تمرین در بیماران مبتلا به دیابت است [۲۴،

۲۳]. با توجه به بار ناشی از بیماری دیابت بر سلامت جامعه و اهمیت بهداشت این بیماری، لزوم انجام مطالعه در زمینه‌ی روش‌های نوین درمان اختلالات و عوارض ناشی از این بیماری ضرورت دارد. همان‌طور که ذکر شد، روش‌های مختلفی برای درمان بیماری دیابت پیشنهاد و توصیه شده است. با این وجود اطلاعات اندکی در خصوص تأثیر تمرین بر هپاتوکین‌ها و مصرف کاناکلیفلوزین در آزمودنی‌های دیابتی وجود دارد. همچنین نتایج تأثیر تمرینات ورزشی بر هپاتوکین‌ها متناقض است. مزایای احتمالی مصرف کاناکلیفلوزین بر بهبود و درمان نارسایی‌های متابولیکی در تعامل با نوع ورزش مناسب می‌تواند راهگشای انتخاب تمرین و دارو درمانی برای افراد دیابتی باشد. لذا پژوهش حاضر قصد دارد به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی-هوازی) همراه با مصرف کاناکلیفلوزین بر برخی هپاتوکین‌ها در مردان دیابتی نوع دو بپردازد.

## روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع کاربردی و نیمه تجربی بود. جامعه‌ی آماری این پژوهش طی فراخوان و از بین مردان مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به مرکز دیابت شهر تهران در سال ۱۳۹۸ به‌صورت هدفمند و در دسترس انتخاب و به‌صورت تصادفی ساده (با استفاده از جدول اعداد) به چهار گروه شامل کنترل، دارو، تمرین ترکیبی و تمرین ترکیبی-دارو (۱۱ فرد در هر گروه) تقسیم شدند. آزمودنی‌ها فرم مربوط به تندرستی و سلامتی را برای اطمینان از عدم بیماری و رضایت شخصی را

پایان مطالعه ثابت باقی ماند (جدول ۱) [۲۶]. برنامه‌ی تمرینی در نهایت با سرد کردن بدن خاتمه یافت. برنامه‌ی تمرینی در سالن سرپوشیده در ساعت ۱۶ انجام شد. گروه‌های کنترل و دارو در مدت ۱۲ هفته برنامه‌ی پژوهش به فعالیت‌های عادی روزانه خود می‌پرداختند.

شامل ۵-۱۰ دقیقه گرم کردن، ۴۵ دقیقه تمرین مقاومتی با شدت ۶۰-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه، ۴۵ دقیقه تمرینات هوازی (دویدن) با شدت ۶۰-۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود که مدت تمرینات هوازی در شروع تحقیق ۱۵ دقیقه بود و این مدت به تدریج در هفته هشتم به ۴۵ دقیقه افزایش یافت و تا

### جدول ۱- پروتکل تمرینی ترکیبی

گروه‌ها	روش اجرا	
	۵-۱۰ دقیقه گرم کردن شامل تمرینات کششی و نرمشی	
هوازی	شکل تمرین: دویدن در محیط سالن ورزشی	
	شدت تمرین	
	۶۰-۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۴ هفته اول
	۶۵-۷۵ درصد ضربان بیشینه	۴ هفته دوم
	۷۰-۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۴ هفته سوم
	۱۵ دقیقه در هر جلسه	۴ هفته اول
مقاومتی	حجم تمرین	
	۱۲ دقیقه در هر جلسه	۴ هفته دوم
	۴۵ دقیقه در هر جلسه	۴ هفته سوم
	شکل تمرین:	
	تمرینات با وزنه شامل: جلو بازو دمبل، پشت بازو سیم کش ایستاده، پرس سینه، پارویی، کرانچ شکم با دستگاه، پرس پا	
	شدت تمرین	
	۴۰-۵۰ درصد یک تکرار بیشینه	۲ هفته اول
	۴۰-۵۰ درصد یک تکرار بیشینه	۲ هفته دوم
	۴۵-۵۵ درصد یک تکرار بیشینه	۲ هفته سوم
	۴۵-۵۵ درصد یک تکرار بیشینه	۲ هفته چهارم
	۵۵-۶۵ درصد یک تکرار بیشینه	۲ هفته پنجم
	۵۵-۶۵ درصد یک تکرار بیشینه	۲ هفته ششم
حجم تمرین		
دو نوبت اول با ۸ تکرار و نوبت سوم با ۱۲ تکرار	۴ هفته اول	
نوبت اول با ۸ تکرار و نوبت دوم و سوم با ۱۲ تکرار	۴ هفته دوم	
سه نوبت با ۱۲ تکرار	۴ هفته سوم	
	۵-۷ دقیقه سرد کردن شامل تمرینات کششی و نرمشی	

گرفت. برای اندازه‌گیری FGF21 از دستگاه الایزا و کیت الایزای انسانی ساخت کشور آمریکا ( Human FGF21 ) (ab222506) ELISA Kit استفاده شد. الایزای انسانی protein3 نیز با استفاده از دستگاه الایزا و کیت الایزای انسانی (ANGPTL3 elisa kit (Boster Immunoleader (USA) استفاده شد. الایزای انسانی angiopoietin-like protein4 نیز با استفاده از دستگاه الایزا و کیت الایزای انسانی (Boster Immunoleader,

برای ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی عمل خون‌گیری پس از ۱۲ ساعت ناشتا در مرحله‌ی پیش‌آزمون و ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی دوره‌ی تمرینی دوازده هفته‌ای، در شرایط آزمایشگاهی، به مقدار پنج سی‌سی و از ورید بازویی دست چپ آزمودنی‌ها گرفته شد. تمامی مراحل اجرای آزمون در شرایط یکسان و استاندارد در ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام

دو طرفه با اندازه‌گیری مکرر و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های آنترپومتری آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد شاخص‌های آنترپومتریک آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف تفاوت معناداری نداشت. در جدول ۳، میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف نشان داده شده است.

(USA) استفاده شد. HFREP1 نیز یا استفاده از دستگاه الیزا و کیت الیزای انسانی (ZellBio (GmbH, Germany) استفاده شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. بعد از اینکه طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، برای سنجش مقایسه میزان تغییرات در پیش آزمون تا پس آزمون در هر گروه آزمون  $t$  زوجی به کار برده شد. جهت مقایسه بین گروه‌ها آنالیز واریانس

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های آنترپومتری مردان دیابتی نوع ۲ برحسب گروه‌های مورد بررسی

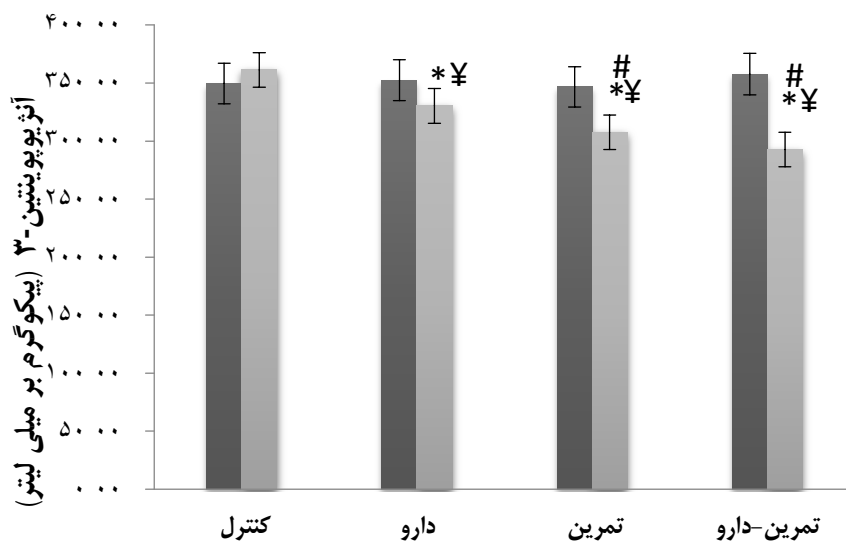
متغیر	کنترل (n = ۱۱)	دارو (n = ۱۱)	تمرین (n = ۱۱)	تمرین-دارو (n = ۱۱)
سن (سال)	۳۳±۴	۳۴±۵	۳۵±۳	۳۱±۶
قد (سانتی‌متر)	۱۷۵/۱±۴/۷	۱۷۱/۱±۶/۰	۱۶۹/۳±۴/۶	۱۷۷/۹±۵/۳
وزن (کیلوگرم)	۸۰/۹±۹/۴	۸۲/۱±۱۰/۵	۸۱/۳±۸/۲	۸۳/۴±۸/۴
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۴±۲/۹	۲۸/۰±۳/۷	۲۸/۴±۲/۶	۲۶/۵±۲/۹

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در مردان دیابتی نوع ۲ برحسب گروه‌های مورد بررسی

متغیر	کنترل (n = ۱۱)	دارو (n = ۱۱)	تمرین (n = ۱۱)	تمرین-دارو (n = ۱۱)
آنژیوپوتین-۳ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	قبل از مداخله	۳۴۹/۶±۱۳/۹	۳۵۲/۴±۵/۲	۳۵۷/۸±۱۳/۰
	بعد از مداخله	۳۶۱/۳±۸/۲	۳۳۰/۳±۱۱/۲	۲۹۲/۸±۹/۵
	درصد تغییرات	۳/۴	-۶/۲	-۱۸/۰
آنژیوپوتین-۴ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	قبل از مداخله	۵۳/۵±۲/۹	۵۴/۷±۵/۴	۵۶/۸±۴/۹
	بعد از مداخله	۵۸/۷±۵/۰	۴۹/۵±۵/۱	۴۲/۷±۵/۰
	درصد تغییرات	۳/۷	-۸/۹	-۲۴/۲
فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	قبل از مداخله	۷۱/۷±۱۰/۲	۶۹/۱±۹/۱	۶۵/۴±۸/۴
	بعد از مداخله	۶۷/۰±۸/۶	۵۸/۰±۱۰/۶	۴۲/۴±۵/۴
	درصد تغییرات	-۵/۶	-۱۲/۷	-۳۴/۰
HFREP-1 (پیکوگرم بر میلی لیتر)	قبل از مداخله	۸۷/۰/۸±۲۴/۰	۸۶۹/۵±۱۴/۳	۸۶۷/۳±۱۵/۱
	بعد از مداخله	۸۶۷/۵±۱۴/۶	۸۵۵/۳±۲۰/۹	۷۷۳/۹±۱۷/۵
	درصد تغییرات	-۰/۳	-۱/۶	-۱۰/۷

آنژیوپوتین-۳ کاهش معنی‌داری در گروه‌های دارو، تمرین و دارو-تمرین در مقایسه با گروه کنترل داشت ( $P=0/001$ ). همچنین گروه‌های تمرین و دارو-تمرین نسبت به گروه دارو کاهش معناداری داشت ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون  $t$  زوجی جهت بررسی تغییرات درون گروهی سطوح آنژیوپوتین-۳ نشان داد که تفاوت بین قبل و بعد در گروه‌های دارو ( $P=0/001$ )، تمرین ( $P=0/001$ ) و تمرین-دارو ( $P=0/001$ ) معنی‌دار و در گروه کنترل ( $P=0/40$ ) غیرمعنی‌دار است (شکل ۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس تکراری با عامل بین گروهی نشان داد که صرف نظر از نوع گروه مورد بررسی، بین زمان‌های قبل و بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق در سطوح آنژیوپوتین-۳ تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=153/004$ ,  $P<0/001$ ). همچنین بررسی تعامل بین گروه‌های مورد بررسی و زمان تحقیق، تفاوت معنی‌داری در سطوح آنژیوپوتین-۳ نشان داد ( $P=0/001$ ). بیشترین تغییر سطوح آنژیوپوتین-۳ در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه تمرین - دارو مشاهده شد. براساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، سطوح

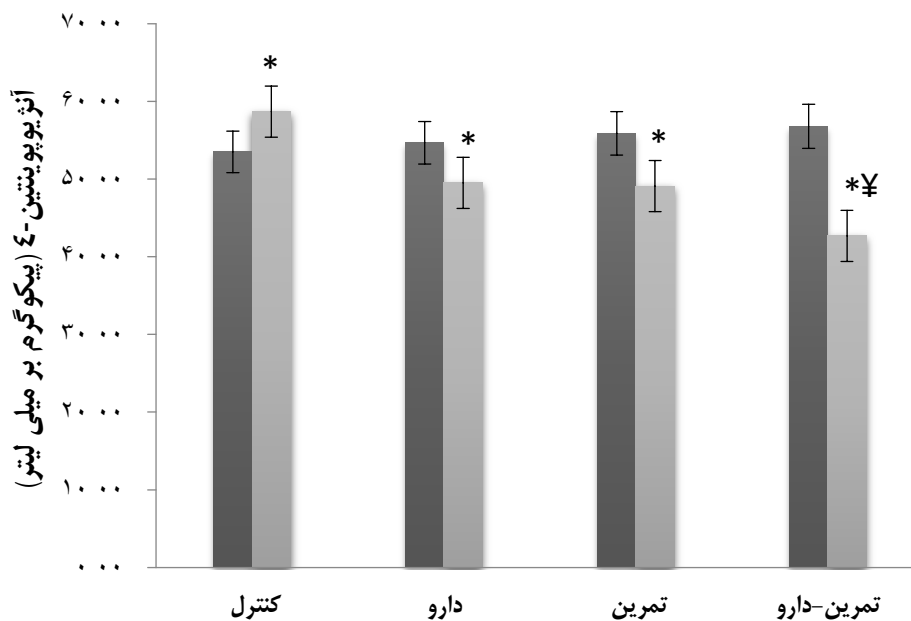


شکل ۱- نشان دهنده ی تغییرات سطح آنژیوپوتین-۳ در مردان دیابتی نوع دو برحسب گروه‌های مختلف

\* تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش آزمون؛ † تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ # تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دارو ( $P \leq 0/05$ ).

۴ در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه تمرین - دارو مشاهده شد. براساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، سطوح آنژیوپوتین-۴ کاهش معنی‌داری در گروه دارو-تمرین در مقایسه با گروه کنترل داشت ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون  $t$  زوجی جهت بررسی تغییرات درون گروهی سطوح آنژیوپوتین-۴ نشان داد که تفاوت بین قبل و بعد در گروه‌های کنترل ( $P=0/004$ )، دارو ( $P=0/027$ )، تمرین ( $P=0/017$ ) و تمرین-دارو ( $P=0/001$ ) معنی‌دار است (شکل ۲).

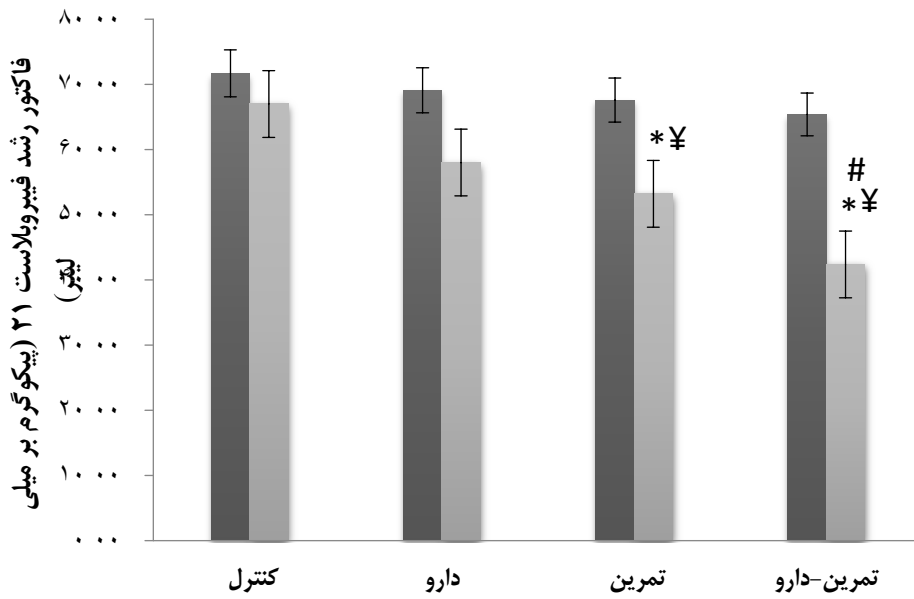
تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده در مورد مقادیر آنژیوپوتین-۴ در افراد دیابتی نوع دو با استفاده از آزمون تحلیل واریانس تکراری با عامل بین گروهی نشان داد که صرف نظر از نوع گروه مورد بررسی، بین زمان‌های قبل و بعد از ۱۲ هفته دوره ی تحقیق در سطوح آنژیوپوتین-۴ تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=26/641$ ,  $P<0/001$ ). همچنین بررسی تعامل بین گروه‌های مورد بررسی و زمان تحقیق، تفاوت معنی‌داری در سطوح آنژیوپوتین-۴ نشان داد ( $F=15/169$ ,  $P=0/003$ ). بیشترین تغییر سطوح آنژیوپوتین-



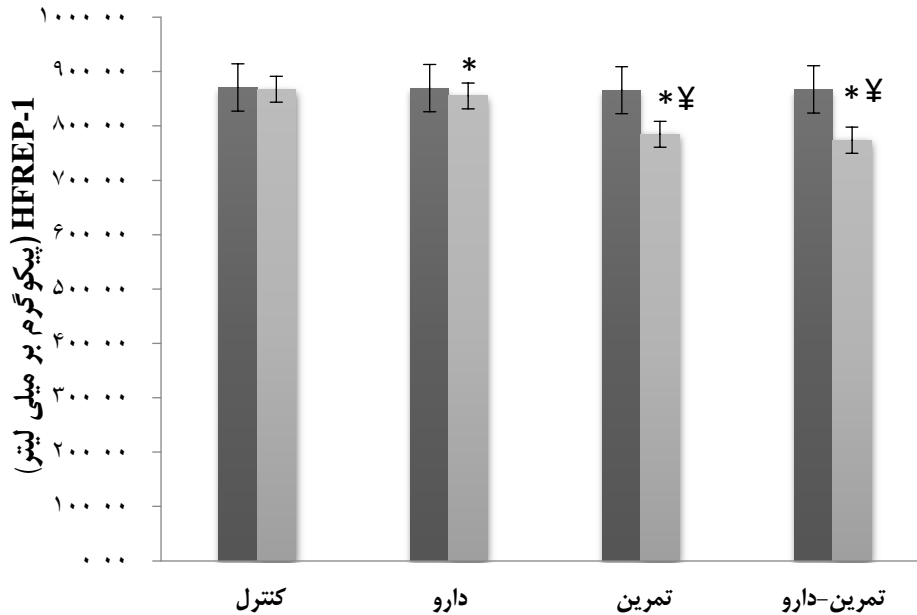
شکل ۲- نشان دهنده تغییرات سطوح آنژیوپروتئین-۴ در مردان دیابتی نوع دو برحسب گروه‌های مختلف \* تفاوت معنی دار نسبت به پیش از مداخله؛ \*\* تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل ( $P \leq 0/05$ ).

تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده در مورد مقادیر HFREP-1 در افراد دیابتی نوع دو با استفاده از آزمون تحلیل واریانس تکراری با عامل بین گروهی نشان داد که صرف نظر از نوع گروه مورد بررسی، بین زمان‌های قبل و بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق در سطوح HFREP-1 تفاوت معنی داری وجود دارد ( $F=153/161$ ،  $P=0/001$ ). همچنین بررسی تعامل بین گروه‌های مورد بررسی و زمان تحقیق، تفاوت معنی داری در سطوح HFREP-1 نشان داد ( $F=34/95$ ،  $P=0/001$ ). بیشترین تغییر سطوح HFREP-1 در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه تمرین - دارو مشاهده شد. براساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، سطوح HFREP-1 کاهش معنی داری در گروه تمرین و دارو-تمرین در مقایسه با گروه دارو و کنترل داشت ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون  $t$  زوجی جهت بررسی تغییرات درون گروهی سطوح HFREP-1 نشان داد که تفاوت بین قبل و بعد در گروه‌های دارو ( $P=0/021$ )، تمرین ( $P=0/001$ ) و تمرین-دارو ( $P=0/001$ ) معنی دار و در گروه کنترل ( $P=0/68$ ) غیرمعنی دار است (شکل ۴).

تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده در مورد مقادیر FGF-21 در افراد دیابتی نوع دو با استفاده از آزمون تحلیل واریانس تکراری با عامل بین گروهی نشان داد که صرف نظر از نوع گروه مورد بررسی، بین زمان‌های قبل و بعد از ۱۲ هفته دوره تحقیق در سطوح FGF-21 تفاوت معنی داری وجود دارد ( $F=3/626$ ،  $P=0/021$ ). همچنین بررسی تعامل بین گروه‌های مورد بررسی و زمان تحقیق، تفاوت معنی داری در سطوح FGF-21 نشان داد ( $F=9/905$ ،  $P=0/001$ ). بیشترین تغییر سطوح FGF-21 در گروه کنترل و کمترین سطوح آن در گروه تمرین - دارو مشاهده شد. براساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، سطوح FGF-21 کاهش معنی داری در گروه تمرین ( $P=0/022$ ) و دارو-تمرین ( $P=0/001$ ) در مقایسه با گروه کنترل داشت. همچنین گروه دارو-تمرین نسبت به گروه دارو کاهش معناداری داشت ( $P=0/011$ ). نتایج آزمون  $t$  زوجی جهت بررسی تغییرات درون گروهی سطوح FGF-21 نشان داد که تفاوت بین قبل و بعد در گروه‌های تمرین ( $P=0/003$ ) و تمرین-دارو ( $P=0/001$ ) معنی دار و در گروه‌های دارو ( $P=0/076$ ) و کنترل ( $P=0/135$ ) غیرمعنی دار است (شکل ۳).



شکل ۳- نشان دهنده تغییرات سطوح FGF-21 در مردان دیابتی نوع دو برحسب گروه‌های مختلف \* تفاوت معنی دار نسبت به پیش آزمون؛ ¥ تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل؛ # تفاوت معنی دار نسبت به گروه دارو (p ≤ ۰/۰۵).



شکل ۴- نشان دهنده تغییرات سطوح HFREP-1 در مردان دیابتی نوع دو برحسب گروه‌های مختلف \* تفاوت معنی دار نسبت به پیش آزمون؛ ¥ تفاوت معنی دار نسبت به گروه دارو و کنترل (p ≤ ۰/۰۵).



## بحث

را کاهش داده‌اند و موجب کاهش معنی‌دار سطوح سرمی آنژیوپوتین ۳ و ۴ شده‌اند. مخالف با نتایج تحقیق ما، برخی مطالعات نشان دادند تمرینات ورزشی به‌طور معنی‌داری سطوح پروتئین آنژیوپوتین-۴ را افزایش می‌دهد [۲۴، ۱۲]. در مطالعات فوق افزایش FFA پلاسما در آزمودنی‌ها گزارش شده است که می‌تواند علت تناقض با یافته‌های حاضر باشد. همچنین پاسخ آنژیوپوتین به فعالیت ورزشی می‌تواند تحت تأثیر عوامل گوناگونی از شدت و مدت فعالیت و یا نوع آزمودنی‌ها تغییر کند. به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی همراه با کاناگلیفلوزین در تحقیق حاضر، می‌تواند راهکار مناسبی برای کاهش سطوح آنژیوپوتین‌ها طی دیابت باشد.

دیگر یافته‌های پژوهش ما نشان داد که ۱۲ هفته مداخله‌ی ترکیبی (مقاومتی-هوازی) همراه با کاناگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار سطوح FGF-21 در مردان دیابتی نوع دو شد. سطح FGF21 با میزان فعالیت بدنی مرتبط است اما سازوکار تغییرات آن مشخص نیست. همخوان با این یافته تحقیق حاضر، در مطالعه‌ی نشان داده شده است که سه ماه تمرین ترکیبی (هوازی - مقاومتی) موجب کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی FGF21 در زنان چاق می‌شود که ناشی از کاهش معنی‌دار نسبت دور کمر و نمایه‌ی توده‌ی بدنی بود [۳۴]. همبستگی مثبت سطوح FGF21 با مقدار فعالیت جسمانی نشان داده شده است [۳۵]. در خصوص سازوکار تغییرات FGF21 بیان شده است که میزان پایه قند خون ناشتا، اسید چرب آزاد سرم، اپی نفرین و ضربان قلب با افزایش در ورزش در سطوح FGF21 ارتباط دارد [۳۶]. همچنین انسولین لیپولیز را مهار می‌کند و سازوکار اصلی که توسط آن ورزش تشریح FGF21 را تحریک می‌کند، سرکوب می‌کند. دیگر پیشگویی کننده‌های تغییرات سطوح FGF21 (مثل اپی نفرین و ضربان قلب) نشانگرهای پاسخ گیرنده آدرنرژیک ناشی از ورزش و سپس افزایش FFAs هستند. ورزش و فعالیت بدنی گلوکز در دسترس را به‌وسیله‌ی افزایش عمل انسولین و به‌وسیله فعالیت مسیر AMPK، به‌علت ترانس لوکیشن GLUT4 در رویه‌ی سلول عضله و جذب گلوکز، افزایش می‌دهد [۳۷]. در بیماران دیابتی نوع دو، سطح بالای FGF-21 پلاسما مشاهده شده است

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته مداخله ترکیبی (مقاومتی-هوازی) همراه با کاناگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار سطوح آنژیوپوتین-۳ و آنژیوپوتین-۴ در مردان دیابتی نوع دو شد. همچنین سطوح آنژیوپوتین-۳ و آنژیوپوتین-۴ در گروه‌های تمرین و دارو-تمرین نسبت به پیش‌آزمون به‌طور معنی‌داری کمتر بود. نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های کالبرگ و همکاران (۲۰۱۳) که پس از انجام یک دوره‌ی دوازده هفته‌ای تمرینات مقاومتی در مردان و زنان چاق کاهش معنی‌دار آنژیوپوتین ۳ و ۴ را در بافت چربی گزارش کردند [۲۷]، همخوان است. مطالعات متعددی تلاش کرده‌اند که سازوکارهای مؤثر در کاهش سطوح آنژیوپوتین‌ها به‌دنبال تمرینات ورزشی منظم را دریابند؛ آنژیوپوتین‌ها از جمله پروتئین‌های مشتق از بافت چربی، متشکل از نه پروتئین هستند که بر سوخت و ساز لیپید و گلوکز و در نتیجه متابولیسم انرژی تأثیری عمده دارند [۲۸]. مطالعات نشان دادند با مهار گیرنده انسولین، آنژیوپوتین‌های ۳ و ۴ کاهش می‌یابد [۲۹].

مطالعات مختلف بر سودمند بودن هر دو نوع تمرینات هوازی و مقاومتی در بهبود تحمل گلوکز و حساسیت انسولین و تعدیل مقاومت انسولین در آزمودنی‌های چاق و دیابتی اذعان دارند [۳۰، ۳۱]. از طرفی، آنژیوپوتین‌ها به‌طور عمده توسط گیرنده‌ی فعال‌کننده‌ی تکثیر پروکسی زوم گاما (PPAR $\gamma$ ) تنظیم می‌شوند که به نوبه خود توسط اسیدهای چرب فعال می‌شوند [۳۲]. کاناگلیفلوزین بیان ژن آنژیوپوتین را کاهش می‌دهد این کاهش آنژیوپوتین منجر به افزایش عمل لیپوپروتئین لیپاز شده و مصرف اسیدهای چرب بیشتر خواهد شد [۳۳].

با نظر به رابطه‌ی مستقیم بین انسولین و اسیدهای چرب با آنژیوپوتین‌ها، هر عاملی که بتواند سطح انسولین و اسیدهای چرب را به مقادیر طبیعی کاهش دهد می‌تواند موجب کاهش سطوح آنژیوپوتین ۳ و ۴ گردد. در مطالعه‌ی حاضر، تمرینات ترکیبی و همچنین مصرف کاناگلیفلوزین احتمالاً از طریق هر کدام از سازوکارهای موجود، سطح انسولین و اسیدهای چرب

<sup>1</sup> peroxisome proliferation-activated receptor gamma

و مشخص شده است که با پاتوژنز و پیشرفت مقاومت به انسولین ارتباط نزدیکی دارد. در مطالعه‌ی حاضر در بیماران دیابتی نوع دو کاهش معنی‌دار FGF21 توسط مهارکننده‌ی SGLT2 مشاهده شد که نشان می‌دهد مهارکننده‌های SGLT2 باعث بهبود مقاومت به انسولین در دیابت نوع دو می‌شود. اثرات دارویی این مهارکننده‌ی SGLT2 در دوزهای تولید شده باعث افزایش قابل توجهی در دفع گلوکز ادراری و کاهش در هایپرگلیسمی می‌شود. بنابراین در توجیه نتیجه‌ی به دست آمده در تحقیق حاضر می‌توان گفت احتمالاً کاناگلیفلوزین همراه با ورزش، با پایین آوردن قند خون ناشتا و همچنین افزایش انسولین، موجب کاهش معنی‌دار FGF21 شده باشد. با انجام پژوهش‌های بیشتر و البته با کنترل دیگر متغیرهای مداخله‌گر می‌توان تفسیر جامع‌تر و دقیق‌تری از نتایج مشاهده شده داشت. در تضاد با یافته‌های حاضر، نشان داده شده است که ۸ هفته تمرینات هوازی و مقاومتی میانگین سطح FGF21 را در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو افزایش می‌دهد [۲۳]. تناقض موجود در تحقیقات را می‌توان به نوع تمرین، شدت، مدت و طول دوره تمرین نسبت داد. همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته مداخله‌ی ترکیبی (مقاومتی-هوازی) همراه با کاناگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار سطوح HFREP-1 در مردان دیابتی نوع دو شد. همچنین سطوح HFREP-1 در گروه‌های تمرین و دارو-تمرین نسبت به پیش‌آزمون به‌طور معنی‌داری کمتر بود. در رابطه با اثر تمرین بر HFREP-1 پژوهش‌های کمی صورت گرفته است که در تفسیر نتایج سازوکارهای متفاوتی را بیان کرده‌اند؛ در همین راستا، در تحقیقی گزارش شده است که تمرینات مقاومتی و هوازی هر دو بر فاکتورهای مقاومت انسولینی مؤثر بودند و سبب کاهش HEREP1، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، مقاومت انسولینی شدند [۲۲]. HFREP1 در سلول‌های کبدی، به‌طور معنی‌داری سیگنال انسولین شامل فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، IRS1 و AKT را مختل می‌کند. همچنین، سطح سرمی HEREP1 از طریق فعال کردن ERK1/2 سبب قطع سیگنال انسولین و القای مقاومت به انسولین در بافت محیطی می‌شود [۳۸]. به‌نظر می‌رسد تمرینات

ورزشی هوازی - مقاومتی و مصرف قرص کاناگلیفلوزین سبب فعال شدن آبشار انسولین شده و با کاهش میزان HEREP1 مقاومت به انسولین را کاهش داده است. از جمله محدودیت‌های تحقیق می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر هپاتوکین‌ها اشاره کرد. همچنین می‌توان به عدم کنترل فعالیت بدنی گروه‌های تحقیق در خارج از زمان مطالعه، عدم کنترل ویژگی‌های ژنتیک که روی دیابت اثر می‌گذارند و عدم کنترل کامل شرایط روحی- روانی آزمودنی‌ها در طول تحقیق اشاره نمود. با توجه به نتایج مطالعه به‌نظر می‌رسد اثر تمرین و مصرف مهارکننده‌های سدیم-گلوکز کوترنسپورتر ۲ روی سطوح آدیپوکاین‌ها در افراد دیابتی نوع دو، مطالعات کمی صورت گرفته است، بنابراین مطالعات بیشتری لازم است تا به‌طور عمیق‌تر سازوکارهای مؤثر بر تغییرات آدیپوکاین‌ها بررسی شود. از این رو جهت روشن‌شدن و تأیید اثر مهارکننده‌های سدیم-گلوکز کوترنسپورتر ۲ همراه با تمرین بر سطوح آدیپوکاین‌ها، استفاده از روش‌های تمرینی دیگر در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

### نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته مداخله تمرین ترکیبی همراه با کاناگلیفلوزین موجب کاهش معنی‌دار سطوح هپاتوکین‌ها (آنژیوپوتین-۳ و آنژیوپوتین-۱، FGF-21 و HFREP-1) در مردان دیابتی نوع دو شد. براساس یافته‌های پژوهش حاضر چنین نتیجه‌گیری می‌شود که احتمالاً مداخله تمرین همراه با کاناگلیفلوزین می‌تواند با کاهش هپاتوکین‌ها به درمان اختلالات ناشی از دیابت نوع دو کمک کند. بنابراین، مداخله‌ی تمرین ترکیبی همراه با کاناگلیفلوزین می‌تواند به عنوان درمان غیردارویی برای افراد مبتلا به دیابت نوع دو مورد توجه قرار گیرد.

### سپاسگزاری

این تحقیق با تأیید کمیته‌ی اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با شماره IR.IAU.M.R.EC1398.020 انجام شد. بدین‌وسیله از کلیه‌ی افرادی که در انجام تحقیق حاضر

همکاری داشتند به‌ویژه آزمودنی‌های تحقیق، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

## مآخذ

1. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(4): 546–551.
2. Ennequin G, Sirvent P, Whitham M. Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317(1): 11–24.
3. Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA Clin* 2016; 5:108–13.
4. So WY, Leung PS. Fibroblast Growth Factor 21 As an Emerging Therapeutic Target for Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Res Rev* 2016; 36(4):672–704.
5. Wentz W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonkov A, Köster A, Sandusky GE, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic  $\beta$ -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 2006; 55(9):2470–2478
6. Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonkov A, Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 2010; 59(11):2781–2789.
7. Lee CH, Woo YC, Chow WS, Cheung CYY, Fong CHY, Yuen MMA, et al. Role of Circulating Fibroblast Growth Factor 21 Measurement in Primary Prevention of Coronary Heart Disease Among Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(6): e005344.
8. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55(6), 1537–45.
9. Arca M, Minicocci I, Maranghi M. The angiopoietin-like protein 3: a hepatokine with expanding role in metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24(4):313–20.
10. Inukai K, Nakashima Y, Watanabe M, et al. ANGPTL3 is increased in both insulindeficient and -resistant diabetic states. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 317: 1075–9.
11. Wang Y, Liu LM, Wei L, Ye WW, Meng XY, Chen F, et al. Angiopoietin-like protein 4 improves glucose tolerance and insulin resistance but induces liver steatosis in high-fat-diet mice. *Mol Med Rep* 2016; 14(4):3293–300.
12. Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E, Mudde K, Hendriks HF, Hesselink MK, et al. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2009; 29(6):969–74.
13. Wu HT, Lu FH, Ou HY. The role of hepassocin in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 59: 1065–1072
14. Lu FH, Ou HY, Wu HT. Serum hepassocin concentrations in diabetic patients with or without nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Manag* 2014; 4:255–261.
15. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodiumglucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care* 2015; 38:2344–53.
16. Inagaki N, Harashima SI, Iijima H. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a comparison between Japanese and non-Japanese patients. *Exp Opin Pharmacother* 2018; 19:895–908.
17. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124:499–508.
18. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015; 38:355–64.
19. Matsuba R, Matsuba I, Shimokawa M, Nagai Y, Tanaka Y. Tofogliflozin decreases body fat mass and improves peripheral insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1311–5.
20. Shahzeb Khan M, Butler J. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Heart Failure Prevention in Type 2 Diabetes *Card Fail Rev* 2019; 5(3): 169–172.
21. Yang D, Yang Y, Li Y, Han R. Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanism to Orientation. *Ann Nutr Metab.* 2019; 74(4):313–321.
22. Keihaniyan A, Arazi H, Kargarfard M. The Effect of Eight-Week Resistance and Aerobic Training on Lipid Profile and Serum Levels of Hepatokine HFREP1 in Obese Men with Type 2 Diabetes. *Sport Physiology* 2019; 10(40): 85–98.
23. Farzanegi P. Aerobic and Resistance Exercises Modulate Fibroblast Growth Factor-21 (FGF21) Level in Menopause Women with Type II Diabetic. *West Indian Med J* 2017; 1–18.

24. Norheim F, Hjorth M, Langleite TM, Lee S, Holen T, Bindesbøll C, et al. Regulation of angiotensin-like protein 4 production during and after exercise. *Physiol Rep* 2014; 2(8):e12109.
25. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(12):1136-45
26. Zarei M, Hamedinia M, Haghighi A, Noorafshar R, Amini S. effects of three combined aerobic-resistance exercise training protocols with different intensities on metabolic control and Visfatin levels in men with type 2 diabetes. *ijldd* 2016; 16 (1) :63-76.
27. Cullberg KB, Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity* 2013; 21(3):454-60.
28. Kersten N. Wageningen Metabolism and Genomics group, Division of Human Nutrition. University, PO BOX 8129, 6700 EV, Wageningen, The Netherlands 84. 2014.
29. Grootaert W. Bacterial monocultures, propionate, butyrate and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> modulate the expression, secretion and structure of the fasting-induced adipose factor in gut epithelial cell. *Environ Microbiol* 2011; 13(7):1778-89.
30. Schwaab B, Kafsack F, Markmann E, Schütt M. Effects of aerobic and anaerobic exercise on glucose tolerance in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2020; 9(1):3-8.
31. Garcia-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y, Sanchez-Lopez M, Martinez-Vizcaino V. Aerobic exercise reduces insulin resistance markers in obese youth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Endocrinology* 2014; 171(4): 163-171.
32. Staiger H, Haas C, Machann J, Werner R, Weisser M, Schick F, et al. Muscle-derived angiotensin-like protein 4 is induced by fatty acids via peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-delta and is of metabolic relevance in humans. *Diabetes* 2009; 58:579-589.
33. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al. Mechanism of increased LDL and decreased triglycerides with SGLT2 inhibition Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018; 38(9): 2207-2216.
34. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(4):464-9.
35. Spolcova A, M Holubova, B Mikulaskova, V Nagelova, A Stofkova, Z Lacinova et al. Changes in FGF21 serum concentrations and liver mRNA expression in an experimental model of complete lipodystrophy and insulin-resistant diabetes. *Physiol Res* 2014; 63: 483-90.
36. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, et al. Exercise Increases Serum Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Levels. *PLoS ONE* 2012; 7(5): 38022.
37. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, Dunbar JD, Kharitonov A. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes: a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett* 2008; 582: 1725-1730.
38. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P. Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training. *J Appl Physiol* 2012; (4):1318-26.

## THE EFFECT OF COMBINED TRAINING WITH CANAGLIFLOZIN ON SOME HEPATOKINES IN TYPE 2 DIABETIC MEN

Nadiyeh Mohammadpour<sup>1</sup>, Zaher Etemad<sup>1\*</sup>, Khalid Mohammadzade<sup>1</sup>, Asieh Abbassi Dalooi<sup>2</sup>

1. Department of Physical Education and Sport Science, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

2. Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

### ABSTRACT

**Background:** The hepatokines are now considered potential targets for the treatment of type 2 diabetes disorders. The aim of this study was to investigate the effect of 12 weeks combined training with Canagliflozin on some hepatokines in type 2 diabetic men.

**Methods:** In this quasi-experimental study, 44 men with type 2 diabetes (Mean age  $33.2 \pm 4.5$  years, body mass index  $27.3 \pm 3.0$ ) from Tehran city in 2019 were randomly divided into four groups (n=11) of control, drug, exercise and exercise-drug groups. Combined training was performed 3 sessions per week, 45 minutes for 12 weeks. Subjects were given 200 mg of canagliflozin for 12 weeks. Blood samples and anthropometric characteristics were obtained before and 24 hours after the intervention at 12-hour fasting. Data were analyzed using two-way ANOVA with repeated measures, t-test and Bonferroni post hoc test at  $P < 0.05$ .

**Results:** The results showed that 12 weeks of exercise with Canagliflozin intervention significantly reduced angiotensin-3 and angiotensin-4, FGF-21 and HFREP-1 levels in type 2 diabetic men ( $P = 0.001$ ). Also, after the intervention of exercise with Canagliflozin, levels of angiotensin-3, angiotensin-4, FGF-21, and HFREP-1 were significantly lower than the pre-test ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** According to the results of research, it is possible that intervention of exercise with Canagliflozin can help treat of disorders due to type 2 diabetes by reducing hepatokines.

**Keywords:** Combined training, Canagliflozin, Hepatokines, Type II diabetes

---

\* Department of Physical Education and Sport Science, Pasdaran street, Sanandaj, Kurdistan, Iran. zetemad2002@yahoo.com  
Tel: +989181741523 Fax: +988733886661+988733886661