

مقاله پژوهشی

اثر هشت هفته تمرینات مقاومتی بر غلظت سرمی پروتئین‌های بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در زنان دیابتی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

خدیدجه فریدون فرا^۱، امیرعباس منظمی^{۱*}، زهره رحیمی^۲، مهرعلی رحیمی^۳

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
۲. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

پذیرش: ۲ دی ۱۳۹۹

دریافت: ۸ آذر ۱۳۹۹

چکیده

زمینه و هدف: نقش پروتئین‌های بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در شرایط دیابت نوع دو و کبد چرب غیرالکلی به خوبی تبیین شده است اما تحقیقات محدودی در خصوص اثر تمرین مقاومتی بر بیان این پروتئین‌ها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی وجود دارد. پژوهش حاضر با هدف تعیین آثار هشت هفته تمرین مقاومتی بر بیان پروتئین‌های بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در زنان دیابتی مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی انجام شد. **روش‌ها:** در این مطالعه ۳۰ زن دیابتی (سن 48 ± 8 سال، قد 158 ± 2 سانتی متر، وزن 76 ± 8 کیلوگرم) دارای کبد چرب غیرالکلی درجه دو و سه شرکت کردند. آزمودنی‌ها به صورت تصادفی به دو گروه ۱۵ نفره کنترل و تمرین تقسیم شدند. گروه تمرین، تمرینات مقاومتی عضلات بالاتنه و پایین‌تنه را به صورت سه ست ($50-70\%$ درصد یک تکرار بیشینه، $10-16$ تکرار) در هر جلسه و سه جلسه در هر هفته و طی هشت هفته اجرا کردند. گروه کنترل هیچ برنامه تمرینی انجام ندادند. از آزمون یک تکرار بیشینه جهت اندازه‌گیری حداکثر قدرت عضلات پا و سینه و از تکنیک الایزا جهت اندازه‌گیری سطح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ استفاده شد. داده‌ها با آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر و سطح معناداری $p < 0.05$ آنالیز شدند. **یافته‌ها:** در گروه کنترل به غیر از انسولین و پروتئین بتاکلوتو، بقیه متغیرها تفاوت معناداری در پیش و پس‌آزمون نداشتند ($p > 0.05$) اما در گروه تمرین تفاوت متغیرهای وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور ران، انسولین، گلوکز، بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ معنادار بود ($p < 0.05$). مقایسه گروه کنترل و تمرین نشان داد که در گروه تمرین بطور معناداری ($p < 0.05$) سطح سرمی بتاکلوتو افزایش و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ کاهش یافته بود. **نتیجه‌گیری:** تمرین مقاومتی در بهبود عدم تعادل ایجاد شده در سطح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای کبد چرب موثر است.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، دیابت نوع دو، کبد چرب غیرالکلی، مقاومت به انسولین

مقدمه

استتائوز ساده شروع می‌شود و مشخصه‌ی آن تجمع تری‌گلیسیرید در قطرات چربی هپاتوسیت‌ها است. این بیماری سیر پیشرونده داشته و می‌تواند به استئوهپاتیت غیرالکلی، سیروز کبدی و حتی کارسینومای هپاتوسلولار ختم شود [۱]. با اینکه اختلال در متابولیسم تری‌گلیسیرید و مقاومت به انسولین در ایجاد NAFLD بسیار مهم هستند اما پاتوژنز NAFLD

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) به افزایش ذخیره چربی به شکل تری‌گلیسیرید در کبد اطلاق می‌شود. این بیماری یک مشکل مهم بهداشتی است. عوامل ژنتیکی، چاقی، دیابت نوع دو و شیوه زندگی در ابتلا به این بیماری نقش دارند. NAFLD شامل طیفی از اختلالات کبدی است که معمولاً با

¹ Nonalcoholic fatty liver disease

و فعالیت ورزشی برای پیشگیری و درمان NAFLD سودمند است [۵]. در مقالات مختلف، کاهش استئاتوز کبدی در بیماران مبتلا به NAFLD در اثر انجام فعالیت ورزشی گزارش شده است و اعتقاد بر این است که فعالیت ورزشی موجب کاهش تجمع تری‌گلیسیرید داخل کبدی، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود [۶]. معمولاً برای کنترل NAFLD تمرینات هوازی پیشنهاد می‌شود [۷] اما تمرینات مقاومتی نیز با بهبود حساسیت به انسولین، کاهش چربی‌های داخل کبدی و القا اکسیداسیون چربی کبدی اثرات سودمندی را بر NAFLD نشان داده‌اند [۸، ۷]. در این میان در برخی از مطالعات بهبود شاخص‌های وابسته به NAFLD بدون ارتباط با کاهش وزن اتفاق افتاده است، بنابراین می‌توان گفت که فعالیت بدنی با تغییر مکانیسم‌های درگیر، می‌تواند به بهبود NAFLD منجر شود [۸].

در زمینه اثرات فعالیت بدنی بر سطوح فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ و کلوتو نیز تحقیقات مختلفی انجام گرفته است. در این راستا، کویواس راموس^۶ و همکاران در سال ۲۰۱۲ فاکتورهای بیوشیمیایی سرم ۶۰ زن سالم جوان را قبل و بعد از دو هفته تمرینات استقامتی (۵ روز در هفته، با تردمیل) اندازه گرفتند. بعد از دو هفته فعالیت استقامتی فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ به صورت معنی‌داری افزایش یافته بود. این افزایش ارتباط مثبتی با پاسخ‌های آدرنژیکی و لیپولیتیکی به فعالیت بدنی داشت [۹]. در تحقیق دیگر، تاکاهاشی^۷ و همکاران در سال ۲۰۲۰، اثر یک دوره تمرین مقاومتی ساده بر سطح سرمی فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ و سایتوکراتین ۱۸ (CK18)^۸ را در مردان مبتلا به NAFLD بررسی کردند. نتایج این پژوهش حاکی از کاهش بارز میزان فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ و CK18 در این گروه از بیماران بود [۴]. علاوه بر این ماتسوبارا^۹ و همکاران در ۲۰۱۴ نیز نشان دادند که انجام تمرینات هوازی (۱۲ هفته با شدت متوسط) در زنان، موجب افزایش سطح کلوتو و کاهش سختی سرخرگی شده بود [۱۰]. با توجه به نقش مهم بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ در کنترل متابولیسم کبد و فقدان پژوهشی در زمینه اثر تمرینات مقاومتی بر سطوح بتاکلوتو و سطوح فاکتور رشد فیبرو

کاملاً شناخته شده نیست و به همین دلیل استراتژی‌های درمانی فعلی به هیچ‌وجه رضایت‌بخش نیستند [۲].

اپیدمی چاقی و نیاز فوری به روش‌های مؤثر برای درمان بیماری‌های متابولیکی مرتبط با چاقی موجب شده است تا علاقه به تحقیق در مورد آن دسته از فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGFs)^۲ که نقش کلیدی در متابولیسم انرژی دارند افزایش یابد. فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ (FGF21) عضوی از خانواده‌ی پروتئین‌های سیگنالینگ است که در انسان دارای ۲۲ فاکتور بوده و اثرات خود را از طریق فعال‌سازی خانواده‌ی گیرنده‌های FGF (FGFR)^۳ اعمال می‌کنند. فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ در کنترل بقای سلول، ترمیم بافت، هموستاز انرژی و متابولیسم گلوکز و لیپید نقش داشته و اثر حفاظتی آن در برابر چاقی، دیابت نوع دو و استئاتوز کبد اثبات شده است [۳]. همچنین سطوح بالای فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ گردش خون، و همچنین افزایش بی‌ان FGF21 کبدی در حالت‌های چاقی، دیابت نوع دو و NAFLD، در هر دو مدل حیوانی و انسانی، گزارش شده است [۴]. در واقع، NAFLD یک حالت مقاومت در برابر فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ ایجاد می‌کند و همین امر موجب می‌شود تا سطح فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ سرمی در افراد سالم و این گروه از بیماران متفاوت باشد [۴]. اعضای خانواده پروتئین غشایی کلوتو نیز به عنوان هم‌گیرنده الزامی مشترک (obligate co-receptor) برای FGFRs عمل کرده و برای اتصال FGFs به گیرنده خاص خود ضروری هستند. در واقع، اتصال فاکتور رشد فیبرو بلاست ۲۱ به FGFR مختص به خود و هم‌گیرنده الزامی مشترک آن یعنی بتاکلوتو در کبد و بافت چربی، باعث فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی و کینازهای سلولی، از جمله ERK^۴ و گلیکوژن سینتاز کیناز (GSK)^۵ می‌شود تا عملکردهای متابولیک این هورمون‌ها تعدیل شود [۵].

داروهای مختلفی برای درمان اختلالات متابولیکی همراه با NAFLD تجویز می‌شوند اما تا کنون درمان دارویی موثری برای خود NAFLD اثبات نشده است. مطالعات جمعیتی نشان می‌دهند که NAFLD با سبک زندگی کم‌تحرک مرتبط است

⁶ Cuevas-Ramos

⁷ Takahashi

⁸ Cytokeratin 18

⁹ Matsubara

² Fibroblast growth factor

³ Fibroblast growth factor receptor

⁴ Extracellular signal-regulated kinases

⁵ Glycogen synthase kinase

اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق

اندازه‌گیری‌های وزن و شاخص توده بدنی افراد دیابتی به وسیله دستگاه ترکیب بدن Inbody مدل ۵۷۰ اندازه‌گیری شد. درصد چربی بدن (BFP)^{۱۱} به روش سه نقطه‌ای (سه سر بازو، ران و فوق خاصره) و با استفاده از کالیپر فلزی هارپندن (با دقت ۰/۰۵ میلی‌متر) اندازه‌گیری و توسط فرمول جکسون و پولاک محاسبه گردید [۱۱]. برای محاسبه‌ی (WHR)^{۱۲} دور کمر در نقطه میانی بین تاج ایلیاک و حاشیه دنده تحتانی و دور لگن در نقطه حداکثر برآمدگی گلوتهال از نمای جانبی تا نزدیکترین سانتی‌متر اندازه‌گیری شدند. آزمودنی‌ها پیش و پس از مداخله تمرینی، برای تحلیل فاکتورهای خونی و سونوگرافی به آزمایشگاه و مرکز رادیولوژی معرفی شدند. سطح سرمی قندخون ناشتا با استفاده از کیت تشخیصی بیونیک ساخت ایران و با دستگاه آنالایزر mindray BS-480 سنجش شد. انسولین با استفاده از کیت الایزا monobind ساخت آمریکا اندازه‌گیری شد. محاسبه شاخص مقاومت به انسولین از فرمول زیر محاسبه شد [۱۲].

$$\text{شاخص مقاومت به انسولین} = \frac{\left(\frac{\text{میلی گرم}}{\text{دسی لیتر}} \right) \times \left(\frac{\text{میکرو واحد}}{\text{میلی لیتر}} \right) \text{ انسولین}}{405}$$

جهت اندازه‌گیری سطوح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و در دو مرحله‌ی قبل و بعد از ۸ هفته (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین) خونگیری انجام شد. نمونه‌های خون پس از سانتریفیوژ و جداکردن سرم تا زمان انجام تست‌های الایزا در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای جلوگیری از تاثیر ریتم شبانه‌روزی، عمل خون‌گیری در زمان ۸ الی ۹ صبح انجام شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد ۴۸ ساعت قبل از خون‌گیری از انجام فعالیت بدنی سنگین خودداری نمایند. برای اندازه‌گیری سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ از کیت الایزای EASTBIOPHARM (Cat.No:CK-E90122) ساخت آلمان) و برای اندازه‌گیری سطح سرمی بتاکلوتو از کیت الایزای EASTBIOPHARM (Cat.No:CK-E91518) ساخت آلمان) استفاده شد.

بلاست ۲۱ در افراد مبتلا به NAFLD و دیابت نوع، در این پژوهش اثر یک دوره تمرینات مقاومتی بر سطح سرمی بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها
آزمودنی‌ها

این مطالعه از نوع نیمه تجربی بود و با دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) انجام شد. افراد مورد نظر از طریق فراخوان و از مرکز دیابت شهرستان کرمانشاه، انتخاب شدند. از بین ۵۰ نفر از زنان دیابتی نوع دو در محدوده سنی ۴۵ تا ۶۵ سال، تعداد ۳۰ آزمودنی به طور تصادفی (سن 48 ± 8 سال، قد 158 ± 2 سانتی متر، وزن 76 ± 8 کیلوگرم) انتخاب شدند. معیارهای ورود به پژوهش شامل داشتن حداقل ۶ سال سابقه بیماری دیابت، شاخص توده بدنی (BMI)^{۱۰} بین ۲۵ تا ۳۶ (کیلوگرم بر مترمربع)، شاخص گلاسمیک بین ۱۲۰ تا ۱۵۰ (میلی گرم بر دسی لیتر)، هموگلوبین گلیکوزیله بین ۶/۵ تا ۹ و داشتن کبد چرب گرید ۲ و ۳ (از طریق سونوگرافی) بود. همچنین آزمودنی‌ها سابقه تمرینات منظم نداشتند. داروی خوراکی هیپوگلیسمیک متفورمین تنها داروی مربوط به دیابت بود که افراد اجازه استفاده کردن از آن را داشتند یعنی غیرانسولینی بودند. معیارهای خروج از پژوهش شامل ابتلا به بیماری ژنتیکی شناخته شده، بیماری غدد درون‌ریز و عوارض پیشرفته دیابت، هپاتیت C و B و خودایمنی، هموکروماتوزیس یا بیماری‌های مرتبط با کبد، بیماری قلبی-ریوی و مصرف مواد مخدر و الکل بود. این پژوهش، دارای تاییدیه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دانشگاه رازی با کد (IR.RAZI.REC.1398.009) می‌باشد. افراد از همه جنبه‌های تحقیق آگاه بودند و رضایت‌نامه آگاهانه از همه بیماران اخذ شد که شامل موافقت بیماران برای شرکت در پژوهش به عنوان داوطلب بود. بدیهی است آزمودنی‌هایی که این شرایط را نداشتند و یا در حین اجرای مراحل تحقیق در تمرین یا اندازه‌گیری متغیرها شرکت نمی‌کردند و یا آسیب می‌دیدند از روند تحقیق حذف می‌شدند.

¹¹ Body fat percentage¹² Waist to hip ratio¹⁰ Body mass index

پروتکل تمرین مقاومتی

برنامه تمرینی شامل ۲۴ جلسه تمرینات منتخب مقاومتی بود که طی ۸ هفته اجرا شد. هر هفته شامل ۳ جلسه بود. شرکت‌کنندگان ۸ تمرین مختلف قدرتی شامل گروه‌های عضلانی بزرگ را بر روی دستگاه‌های بدنسازی انجام دادند. حرکات مذکور شامل عضلات بالاتنه (پرس سینه، جلو بازو ایستاده با هالتر، پشت بازو خوابیده با هالتر و زیر بغل با دستگاه) و عضلات پایین تنه (پرس پا، جلو پا با ماشین، پشت پا خوابیده، حرکت ساق پا) بود که به صورت یک در میان، یعنی یک حرکت بالاتنه و یک حرکت پایین تنه انجام می‌دادند. هر جلسه تمرینی شامل مرحله‌ی گرم کردن با استفاده از حرکات کششی به مدت ۵ دقیقه، مرحله‌ی انجام حرکات مقاومتی در قالب سه ست (۷۰-۵۰ درصد یک تکرار بیشینه، ۱۶-۱۰ تکرار) به مدت ۳۵ الی ۵۰ دقیقه و در انتها مرحله‌ی سرد کردن به مدت ۵ دقیقه بود. یک تکرار بیشینه (IRM) در ابتدای اجرای پروتکل و پس از اتمام آن اندازه‌گیری می‌شد. برای اندازه‌گیری IRM از معادله Brzycki (فرمول ۱) استفاده شد.

وزنه جابه‌جا شده (کیلوگرم) = یک تکرار بیشینه فرمول (۱)

$$\div [(تعداد تکرار وزنه جابه‌جا شده \times 0.0278) - 1/0.278]$$

همچنین بین ست‌های تمرینی یک استراحت ۹۰ ثانیه‌ای مجاز بود. مدت تمرین کم‌کم از ۴۵ دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه در هفته هشتم می‌رسید (جدول ۱). در طول این دو ماه از افراد خواسته شد که از انجام فعالیت‌های بدنی خارج از برنامه‌ی مورد نظر اجتناب کنند. در مطالعات قبلی اصل ریکاوری در طول هفته‌های تمرین مورد توجه قرار نگرفته است. این پروتکل توسط نویسندگان این مطالعه و با در نظر گرفتن ریکاوری بین تمرین‌ها طراحی شد. از آزمودنی‌های گروه کنترل خواسته شد که در طول برنامه هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشته باشند و فقط کارهای عادی و روزانه خود را انجام دهند.

روش آماری

برای توصیف داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی استفاده شد. طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف

¹³ One repetition maximum

اسمیرنف برآورد شد و برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده گردید. از آزمون t مستقل جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها در پیش و پس‌آزمون استفاده شد. جهت مقایسه میانگین داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه با اندازه‌گیری‌های تکراری استفاده شد. محاسبه‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ انجام و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

آنالیز داده‌های تحقیق از طریق آزمون t مستقل در پیش‌آزمون نشان داد که تفاوت معناداری بین مقادیر وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن، درصد چربی بدن و یک تکرار بیشینه در هر دو حرکت جلو پا با ماشین و پرس سینه در هر دو گروه مشاهده نشد ($p > 0.05$).

آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه درون گروهی (تفاوت پیش‌آزمون و پس‌آزمون) و در متغیرهای وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن، درصد چربی بدن و یک تکرار بیشینه (جلو پا با ماشین و پرس سینه) تفاوت معناداری در گروه کنترل مشاهده نشد ($p > 0.05$) اما در گروه تمرین این تفاوت‌ها معنادار بودند ($p < 0.05$)، جدول ۲). آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه تعامل (گروه \times زمان) غیر از متغیر ترکیب بدن ($F_{1,328} = 2/428$) در متغیرهای وزن ($F_{1,328} = 17/55$)، نسبت دور کمر به دور لگن ($F_{1,328} = 11/61$)، درصد چربی بدن ($F_{1,328} = 5/89$) و یک تکرار بیشینه (جلو پا با ماشین $F_{1,328} = 124/64$) و پرس سینه ($F_{1,328} = 97/95$) تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده شد ($p < 0.05$)، جدول ۲).

از طرفی نتایج مقایسه پیش‌آزمون در متغیرهای گلوکز و انسولین و با استفاده از آزمون t مستقل نتایج نشان داد که بین گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود ندارد ($p > 0.05$)، جدول ۳). آزمون آنالیز واریانس دو راهه با اندازه‌های تکراری در مقایسه درون گروهی (تفاوت پیش‌آزمون و پس‌آزمون) در مورد متغیر انسولین نشان داد که تفاوت معناداری در گروه کنترل وجود دارد ($p < 0.05$) اما در مورد متغیر گلوکز این تفاوت معنادار نبود ($p > 0.05$). این تفاوت در گروه تمرین و در هر دو متغیر گلوکز و انسولین معنادار بود ($p < 0.05$)، جدول ۳). علاوه بر این آنالیز واریانس دو طرفه با

جدول ۱- برنامه تمرینات مقاومتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
شدت (درصد یک تکرار بیشینه)	۵۰	۵۰	۶۰	۵۰	۶۰	۷۰	۶۰	۷۰
ست	۲	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳
تکرار	۱۶	۱۶	۱۴	۱۶	۱۴	۱۰	۱۴	۱۰

اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه تعامل (گروه × زمان) و در متغیرهای گلوکز ($F_{1,28} = 15/65$) و انسولین ($F_{1,28} = 67/46$) بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد ($p < 0/05$). تغییرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که در متغیرهای گلوکز و انسولین تفاوت معناداری بین گروه‌های کنترل و تمرین وجود دارد ($p < 0/05$, جدول ۳).

مقایسه پیش‌آزمون در متغیرهای بتاکوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که بین گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود ندارد ($p > 0/05$). آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌های تکراری در مقایسه درون گروهی (تفاوت پیش‌آزمون و پس‌آزمون) در مورد متغیر بتاکوتو نشان داد که تفاوت معناداری در گروه کنترل وجود دارد ($p < 0/05$) اما این تفاوت در متغیر فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ معنادار نبود ($p > 0/05$, جدول ۳). این تفاوت‌ها در گروه تمرین و در هر دو متغیر بتاکوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ معنادار بود ($p < 0/05$, نمودار ۱). آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که در مقایسه تعامل

بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که انجام هشت هفته تمرین مقاومتی در زنان مبتلا به دیابت نوع دو و کبد چرب غیرالکلی موجب بهبود پارامترهای متابولیک از جمله شاخص‌های گلیسمیک، مقاومت به انسولین، یک تکرار بیشینه و شاخص‌های ترکیب بدنی (وزن، ترکیب بدن، نسبت دور کمر به دور لگن و درصد چربی بدن) می‌شود. همچنین اجرای این پروتکل تمرینی موجب کاهش سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ و افزایش سطح سرمی بتاکوتو در این افراد می‌گردد.

جدول ۲- تغییرات شاخص‌های ترکیب بدنی و آمادگی گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	مراحل اندازه‌گیری (میانگین و انحراف استاندارد)			
	تمرین		کنترل	
	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون
وزن (کیلوگرم)	$76/6 \pm 9/82^{###}$	$77/4 \pm 9/4$	$75 \pm 8/5$	$74/9 \pm 8/2$
چربی کل بدن (درصد)	$33/2 \pm 3/2^{##}$	$33/9 \pm 3/2$	$32/4 \pm 1/8$	$32/4 \pm 1/2$
ترکیب بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	$30/2 \pm 3/7^{##}$	$30/9 \pm 3/6$	$30 \pm 3/3$	$30/2 \pm 3/1$
نسبت دور کمر به دور لگن (متر)	$0/95 \pm 0/04^{###}$	$0/99 \pm 0/05$	$0/99 \pm 0/06$	$0/98 \pm 0/04$
یک تکرار بیشینه در حرکت جلو پا با ماشین (کیلوگرم)	$57/1 \pm 11/9^{##}$	$40/8 \pm 7/7$	$38/5 \pm 6/6$	$38/9 \pm 7/2$
یک تکرار بیشینه در حرکت پرس سینه (کیلوگرم)	$55/5 \pm 9/5^{##}$	$40/7 \pm 6/2$	$38/9 \pm 5/8$	$38/5 \pm 6/6$

*: تفاوت معنادار با پیش‌آزمون با $p < 0/01$ ، #: تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس‌آزمون با اختلاف پیش و پس‌آزمون گروه کنترل با $p < 0/05$ ، ##: تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس‌آزمون با اختلاف پیش و پس‌آزمون گروه کنترل با $p < 0/01$.

جدول ۳- تغییرات متغیرهای متابولیکی آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

مراحل اندازه گیری (میانگین و انحراف استاندارد)				متغیرها
تمرین		کنترل		
پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	
$3 \pm 13/7^{**}$	$4 \pm 16/9$	$4 \pm 17/9/9^{*}$	$5 \pm 15/8$	انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)
$8 \pm 122^{**}$	7 ± 135	12 ± 136	12 ± 135	گلوکز (میلی گرم بر دسی‌لیتر)
$3 \pm 2/3^{*}$	$8 \pm 5/6$	$8 \pm 6/06$	$6 \pm 5/4$	شاخص مقاومت به انسولین

*: تفاوت معنادار با پیش‌آزمون با $p < 0/01$ ، #: تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس‌آزمون با اختلاف پیش و پس‌آزمون گروه کنترل با $p < 0/01$.

(C18)^{۱۷} و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ مردان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی متعاقب یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرین مقاومتی ساده (حرکات اسکات و شنای روی زمین) کاهش یافته است [۴]. تانگوشی^{۱۸} و همکاران نیز در دو تحقیق مجزا نشان دادند که هم تمرین حاد و هم یک دوره تمرین استقامتی، سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ را ۲۴ ساعت بعد از ورزش کاهش می‌دهد. جالب اینکه این کاهش بلافاصله بعد از تمرین مشاهده نشده است [۱۴، ۱۵]. برخلاف یافته‌های ما در مطالعه حاضر، مطالعات برخی از محققان حاکی از افزایش سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ سرمی در اثر ورزش می‌باشد [۹]. این تفاوت را می‌توان با عوامل مختلفی توضیح داد. از جمله اینکه، ما سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ سرمی را در مدت زمان استراحت بعد از ورزش بررسی کردیم در صورتی که گزارشات قبلی این سطوح را بلافاصله بعد از ورزش بررسی کرده‌اند [۱۶]. از آنجا که انقباض عضلانی با فعال کردن مسیر PI3K/Akt^{۱۹} موجب تولید فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می‌شود، افزایش سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ سرمی در اثر ورزش، ممکن است بلافاصله بعد از ورزش قابل تشخیص نباشد. در واقع، تنظیم افزایشی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ بر اساس فعال شدن مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در عضله اسکلتی و توسط انسولین اتفاق می‌افتد [۱۶، ۹]. افزایش سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ مشاهده شده در اثر تمرینات کوتاه‌مدت را می‌توان ناشی از افزایش سطح FFA^{۲۰} دانست.

بهبود پارامترهای متابولیک پس از هشت هفته تمرینات مقاومتی با بیشتر تحقیقات انجام شده در این زمینه همسو است [۱۳، ۸، ۷]. از جمله سازگاری های ناشی از تمرینات مقاومتی که موجب تنظیم قند خون می‌شوند می‌توان به افزایش تراکم مویرگی عضلات، افزایش محتوی پروتئینی (GLUT4)^{۱۴} و افزایش فعالیت آنزیم گلیکوژن سنتاز (GS)^{۱۵} اشاره کرد [۱۳]. در این مطالعه، در گروه کنترل سطوح انسولین افزایش و سطوح سرمی بتاکوتو کاهش معنادار نشان داد. افزایش سطوح انسولین و کاهش سطوح بتاکوتو سرمی در پس‌آزمون گروه کنترل، نشان می‌دهد که بیماری کبد چرب غیرالکلی حساسیت گیرنده‌های انسولینی را کاهش داده و سطوح انسولین را از این طریق افزایش داده است. همچنین کاهش بیان پروتئین بتاکوتو در بیماران دیابتی مبتلا به کبد چرب نشان می‌دهد که سیگنال‌های مولکولی در شرایط کبد چرب غیرالکلی بیان بتاکوتو را مهار می‌کنند. از طرفی، یکی از عوامل اثرگذار بر میزان انسولین خون، رژیم غذایی می‌باشد؛ به طوری که کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها موجب کاهش حساسیت به انسولین می‌شوند. از آنجا که در تحقیق حاضر تغذیه افراد تحت کنترل نبوده است؛ پس احتمال می‌رود که افزایش انسولین در گروه کنترل ناشی از نوع تغذیه افراد بوده باشد.

یکی از نتایج مطالعه حاضر این بود که پس از انجام هشت هفته تمرین مقاومتی، میزان سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در زنان مبتلا به دیابت نوع دو و کبد چرب غیرالکلی کاهش می‌یابد. همسو با نتایج تحقیق ما، تاکاهاشی^{۱۶} و همکاران نشان دادند که سطوح سرمی سایتوکراتین ۱۸

¹⁷ Cytokeratin 18

¹⁸ Taniguchi

¹⁹ Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B

²⁰ Free fatty acid

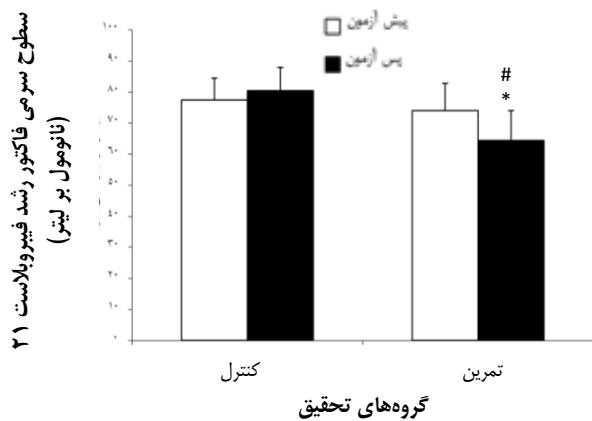
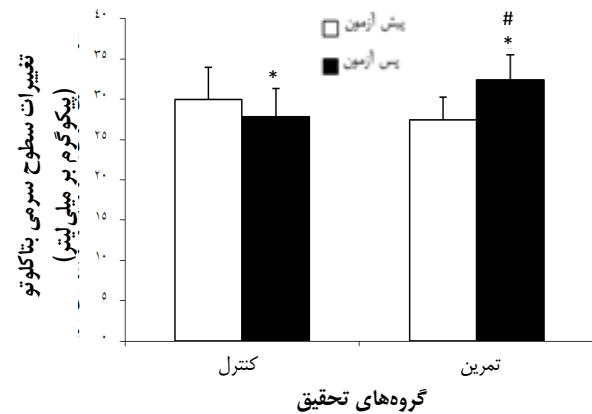
¹⁴ Glucose transporter

¹⁵ Glycogen synthase

¹⁶ Takahashi

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می‌تواند یک هدف مولکولی بالقوه یا یک عامل درمانی برای درمان چاقی و بیماری متابولیکی مرتبط با آن باشد. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ عضوی از خانواده FGF است که به وفور در کبد، عضله اسکلتی، پانکراس و بافت چربی بیان می‌شود. اخیراً فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به عنوان هورمونی شناخته شده است که تحمل گلوکز محیطی و متابولیسم چربی کبد را تنظیم می‌کند [۱۷، ۱۸]. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ از طریق یک کمپلکس گیرنده، متشکل از گیرنده FGF یعنی FGFR1c و یک گیرنده مشترک که بتاکلوتو نامیده می‌شود، در سلول‌های هدف سیگنال‌دهی می‌کند. اگرچه FGFR1c در همه جای بدن بیان می‌شود، اما بیان بتاکلوتو به بافت‌های خاص متابولیکی از جمله بافت چربی، کبد، پانکراس و قسمت‌های خاصی از مغز محدود شده و ویژگی‌های خاصی را برای سیگنالینگ فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ ایجاد می‌کند. در آدیپوسیت‌ها، اتصال فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به گیرنده‌ی خود، موجب فسفوریلاسیون 33 MAPK، 33 FRS2 α و 42 (Erk1/Erk2) می‌شود [۱۹].

از منظر فیزیولوژیکی، هنگامی که FGF21 توسط کبد آزاد می‌شود، به عنوان یک فاکتور اتوکراین/پاراکراین برای تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب کبدی عمل می‌کند و به روش اندوکراین، بافت چربی را مورد هدف قرار می‌دهد تا میزان FFA را کنترل کند. در پاسخ به اختلالات متابولیک تولید FGF21 توسط کبد و انتشار آن افزایش می‌یابد. مقدار FGF21 تولیدی توسط کبد، طی مراحل اولیه چاقی، به حفظ هموستاز سیستمیک گلوکز کمک می‌کند. اما با استمرار چاقی، سیگنالینگ پایین دستی کاهش یافته و منجر به ایجاد اختلال در اثرات مفید آن بر گلیسمی می‌شود. همین امر سبب می‌شود تا سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در چاقی، سندرم متابولیک، دیابت نوع دو و کبد چرب غیرالکلی افزایش یابد. مشخص شده است که سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در کبد چرب غیرالکلی، چاقی، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد و سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به عنوان یک نشانگر مفید برای شناسایی استئاتوز کبدی گزارش شده است [۴، ۱]. افزایش سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ در



نمودار ۱- تغییرات شاخص بتاکلوتو و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ گروه‌های مورد مطالعه قبل و بعد از تمرینات. *: تفاوت معنادار با پیش‌آزمون با $p < 0/05$. #: تفاوت معنادار اختلاف پیش و پس‌آزمون با اختلاف پیش و پس‌آزمون گروه کنترل با $p < 0/05$.

FFA، سطح PPAR α را القا می‌کند که منجر به افزایش رونویسی ژن فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ می‌شود. بنابراین افزایش موقت فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ موجود در سرم که در بعضی مطالعات مشاهده شده است احتمالاً به دلیل افزایش FFA آزاد شده از بافت چربی است [۱۵]. علاوه بر این، شرکت‌کنندگان در این مطالعه بیماران دیابتی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بودند، در حالی که شرکت‌کنندگان در سایر مطالعات افراد سالم بوده و یا حیوان آزمایشگاهی بوده‌اند [۹، ۱۶]. سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ سرمی در افراد سالم و بیماران کبد چرب غیرالکلی متفاوت است زیرا کبد چرب غیرالکلی یک مقاومت بالقوه در برابر فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ ایجاد می‌کند [۱]. بنابراین تفاوت در افراد می‌تواند بر نتایج متفاوت مطالعه حاضر تأثیر گذاشته باشد.

²² FGFR substrate 2 α

²³ Mitogen-activated protein kinases

²⁴ Extracellular signal-regulated protein kinase

²¹ Peroxisome proliferator-activated receptor

باید طولانی باشد تا موجب کاهش استتاتوز کبدی شود، ممکن است یک مداخله‌ی درمانی مشکل برای کبد چرب غیر الکلی باشد. اما تمرینات مقاومتی نیاز به آمادگی قلبی تنفسی کمتری داشته، قابل تحمل‌تر بوده و برای بیماران پذیرفته‌تر است. هرچند این نوع تمرینات هم باید با شدت‌های پایین و متوسط انجام گیرند تا بیماران از عوارض ناشی از تمرینات با شدت بالا که شامل آسیب‌های عضلانی و مفصلی است محفوظ باشند. همچنین سازگاری به این نوع تمرینات بستگی به مدت زمان اجرای تمرینات دارد. بدیهی است هرچه زمان بیشتری به این تمرینات اختصاص یابد سازگاری نیز بیشتر خواهد بود در غیر اینصورت اثرات اینگونه تمرینات در مدت زمان کم برگشت پذیر خواهد بود [۱۳].

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم بررسی درصد چربی کبد از طریق بیوپسی یا روش‌های دقیق‌تر اشاره کرد. کنترل تغذیه، خواب و وضعیت روانی آزمودنی‌های حاضر در پژوهش نیز انجام نشد.

نتیجه گیری

باتوجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت که تمرینات قدرتی قادر به مهار برخی اثرات مضر دیابت نوع دو و کبد چرب غیرالکلی می‌باشند.

سپاسگزاری

از آزمودنی‌های شرکت کننده در این مطالعه قدردانی می‌گردد.

ملاحظات مالی

این تحقیق در قالب پایان‌نامه تخصصی و با استفاده از منابع شخصی و حمایت مالی دانشگاه رازی انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

خ.ف.، ز.ر.، م.ر. ایده، طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ خ.ف.، انجام مطالعه؛ ا.م.، نگارش مقاله؛ ا.م.، آنالیز آماری.

چاقی منجر این فرضیه را مطرح کرده است که چاقی یک "حالت مقاومت در برابر فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱" ایجاد می‌کند. مشخص شده است که در واقع کاهش بیان بتاکلوتو در بافت چربی که در حالت چاقی رخ می‌دهد، می‌تواند عملکرد فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ درون‌زاد را مختل کرده و به مقاومت در برابر فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ کمک کند. تجویز دارویی فاکتور رشد فیرو بلاست ۲۱ حتی اگر سطح فاکتور رشد فیرو بلاست ۲۱ درون‌زاد در افراد چاق به طرز چشمگیری افزایش یافته باشد، اثرات متابولیکی را نشان داده است [۱۹].

در پژوهش ما یک دوره هشت هفته‌ای تمرین مقاومتی موجب افزایش معنادار سطح سرمی بتاکلوتو در زنان مبتلا به دیابت نوع دو و کبد چرب غیرالکلی شد. علی‌رغم نقش بسیار مهم پروتئین بتاکلوتو، پژوهش‌های پیشین در این زمینه محدود بوده و تحقیقات انجام گرفته بیشتر مطالعات حیوانی بوده و مطالعاتی هم که نمونه‌های انسانی داشته‌اند اکثراً به ارزیابی سایر اعضای خانواده کلوتو پرداخته‌اند. برای مثال، همسو با نتایج تحقیق ما، ژانگ^{۲۵} و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین با شدت متوسط و تمرین اینتروال با شدت بالا موجب افزایش بیان ژن بتاکلوتو در بافت‌های کبد، بافت چربی قهوه‌ای (BAT)^{۲۶} و عضله اسکلتی در دو گروه از موش‌های چاق شد. این افزایش در گروه تمرین با شدت متوسط بیشتر بود [۲۰]. همچنین تمرینات ورزشی موجب افزایش اس-کلوتو سرمی در بیماران عروق کرونری، ورزشکاران تمرین کرده و زنان یائسه می‌شود [۲۱].

عضلات اسکلتی زمانی که منقبض می‌شوند همانند یک اندام اندوکرین عمل کرده و میوکاین‌های مختلفی را تولید و ترشح می‌کنند که می‌توانند متابولیسم را در بافت‌ها و ارگان‌های دیگر تحت تأثیر قرار دهند. بنابراین، سیگنالینگ میوکاین می‌تواند یک میانجی مؤثر برای اثرات سودمند تمرینات مقاومتی در بیماران کبد چرب غیرالکلی باشد [۱۳].

فعالیت ورزشی به‌خصوص از نوع هوازی اثرات مفیدی بر کاهش وزن، کاهش محتوای چربی کبد و القا اکسیداسیون چربی کبدی و همچنین بهبود حساسیت به انسولین در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی دارند. با این حال تمرینات هوازی به دلیل انطباق ضعیف بیمار و اینکه مدت تمرین هوازی

²⁵ Xiong

²⁶ Brown adipose tissue

فهرست منابع

- [1] Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Aktas B, Celika CA, Ozdogan O, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E, Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest* 40 (2010) 887–892.
- [2] Maureen W, Lisa BVW, Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol* 16 (2015) 2041–2052.
- [3] Sonoda J, Chen MZ, Baruch A, FGF21-receptor agonists: an emerging therapeutic class for obesity-related diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2 (2017) 1-13.
- [4] Takahashi A, Abe K, Fujita M, Hayashi M, Okai K, Ohira H, Simple resistance exercise decreases cytoke­ratin 18 and fibroblast growth factor 21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* 99 (2020) 1-4.
- [5] Ting FSS, Sunge C, Zhang H, Kelly SP, Eric X, Byron K, Jongsook KK, MicroRNA 34a inhibits beige and brown fat formation in obesity in part by suppressing adipocyte fibroblast growth factor 21 signaling and SIRT1 function. *Mol Cell Biol* 34 (2014) 4130–4142.
- [6] Hamasaki H, Perspectives on interval exercise interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Medicines* 6 (2019) 83-87.
- [7] Elisabetta BCN, Giovanni T, Niccolo F, Massimo L, Giacomo Z, Elisabetta Z, Federico S, Enzo B, Paolo M, Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 randomized trial). *Hepatology* 58 (2013) 1287–1295.
- [8] Kate HGF, Kieren GH, Christian T, Sarah M, Roy T, Christopher PD, Michael IT, Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 60 (2011) 1278 -1283.
- [9] Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Oseguera-Moguel JA, Aguilar-Salinas C, Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One* 5 (2012) e38022.
- [10] Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra SG, Tanahashi K, Kumagai H, Oikawa S, Maeda S, Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306 (2014) 348-355.
- [11] Housh TJ, Johnson GO, Housh DJ, Eckerson JM, Stout JR, Validity of skinfold estimates of percent fat in high school female gymnasts. *Med Sci Sports Exerc* 10 (1996) 1331-1335.
- [12] Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, Tahara H, Shoji T, Okuno Y, Nishizawa Y, Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of Homeostasis Model Assessment in Normal Range Weight and Moderately Obese Type 2 Diabetic patients. *Diabetes Care* 26 (2003) 2426-2432.
- [13] Ta kahashi A, Abe K, Usami K, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Tanji N, Watanabe H, Ohira H, Simple resistance exercise helps patients with non-alcoholic fatty liver disease *Int J Sports Med* 36 (2015) 848–352.
- [14] Taniguchi H, Tanisawa, K, Sun X, Kubo T, & Higuchi M, Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* (2016) 191-198.
- [15] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Higuchi M, Acute endurance exercise lowers serum fibroblast growth factor 21 levels in Japanese men. *Clin Endocrinol* 85 (2016) 861–867.
- [16] Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, Yoshikawa T, Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep* 4 (2016) e12828.
- [17] Junjie XYB, Jingqi L, Jasmina DS, Dapeng K, Qiulian Z, Jin L, Yanning Y, Yang X, Fei W, Changqing Y, Wenzhuo Y, miR-212 downregulation contributes to the protective effect of exercise against non-alcoholic fatty liver via targeting FGF-21. *J Cell Mol Med* 20 (2016) 204-216.
- [18] Junjie XDL, Yingying Z, Xiaoyu C, Meiyi S, Jingqi L, Yihua B, Fei W, Wenzhuo Y, Changqing Y, miR-149 controls non-alcoholic fatty liver by targeting FGF-21. *J Cell Mol Med* 8 (2016) 1603-1608.
- [19] Kathleen R, Markan MCN, Sarah MS, Lila P, Rachel L, Kessler MJP, FGF21 resistance is not mediated by downregulation of beta-klotho expression in white adipose tissue. *Mol Metab*. 6 (2017) 602-610.
- [20] Yingzhe XYC, Yao L, Bing Z, Moderate Intensity Continuous Training Improves FGF21 and KLB Expression in Obese Mice *Biochemistry* 85 (2020) 938-946.
- [21] Sagiv MS, Sira DB, Goldhammer E, Sagiv M, The effects of aerobic and anaerobic exercises on circulating soluble-Klotho and IGF-I in young and elderly adults and in CAD patients. *J Circ Biomark* 6 (2017) 1–8.

Research paper

Effects of eight-week resistance training on serum level of β Klotho and FGF21 in diabetic women with non-alcoholic fatty liver diseaseKhadijeh Fereidoonfara¹, Amirabbas Monazzami^{1*}, Zohreh Razimi², Mehrali Rahimi³

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Science, Razi University, Kermanshah, Iran

2. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3. Diabetes Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 28 November 2020

Accepted: 22 December 2020

Abstract

Background and aims: Research on the effects of resistance training on fibroblast growth factor 21 (FGF21) and β Klotho protein expression in patient with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is limited. We aimed to determine effects of eight weeks resistance training on serum level of β Klotho and FGF21 in diabetic women with NAFLD.

Methods: Thirty diabetic women (age 53 ± 7 , height 158 ± 4 , weight 75 ± 9) with NAFLD participated in this study. Subjects were randomly divided into two groups of control ($n = 15$) and exercise ($n = 15$). The training group performed resistance training of upper and lower body muscles in 3 sets of 50% - 70% of one repetition and 10-16 repeat in each session and three sessions per week for eight weeks. The control group did not perform any exercise program. Leg and chest muscle strength was measured by one repetition maximum (1RM) test. Serum level of β klotho and FGF21 were measured by ELISA technique. Two-way ANOVA test with repeated measures with $p < 0.05$ was used to determine the significant differences.

Results: Except for β Klotho and insulin serum levels, none of the other variables of the control group showed significant difference in pre and post training. However, in the training group, weight, fat percent, body mass index, Waist to hip ratio, insulin, glucose, β Klotho and FGF21 levels were significantly changed after training ($p < 0.05$). A significant difference was observed between control and training groups in β Klotho and FGF21 levels ($p < 0.05$).

Conclusion: Resistance training could improve imbalance of FGF21 and β Klotho protein expression in women with type 2 diabetes and NAFLD.

Keywords: Resistance training, type 2 Diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, Insulin resistance

Please cite this article as follows:

Freidoonfara K, Monazzami A, Razimi Z, Rahimi M, Effects of eight-week resistance training on serum level of β Klotho and FGF21 in diabetic women with non-alcoholic fatty liver disease. *Iran J Physiol Pharmacol* 4 (2020) 39-48

*Corresponding author: a.monazzami@razi.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-9086-0084)