

## اثر هشت هفته فعالیت ورزشی ایروبیکی بر تغییرات پروتئین وابسته به آگوتی، هموگلوبین

### گلیکوزیله و گلوکز سرمی زنان میانسال غیرورزشکار مبتلا به دیابت نوع ۲

الهه غیائی<sup>۱</sup>، دکتر محمدحسین دباغ منش<sup>۲</sup>، دکتر فرهاد دریانوش<sup>۳\*</sup>، دکتر غلامحسین ناظم زادگان<sup>۴</sup>

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شیراز، ۲- استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

۳- دانشیار، بخش تربیت بدنی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز. ۴- استادیار، بخش تربیت بدنی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت قندی شایع‌ترین بیماری متابولیکی است که با هیپرگلیسمی ناشی از کمبود مطلق یا نسبی انسولین مشخص شده و با چاقی ارتباط دارد. یکی از مهم‌ترین هورمون‌ها، پروتئین وابسته به آگوتی است. پروتئین وابسته به آگوتی (AGRP) (Agouti-related protein) دارای ۱۳۲ اسید آمینه است و باعث افزایش اشتها در انسان می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر هشت هفته فعالیت ورزشی ایروبیکی بر تغییرات سطح سرمی پروتئین وابسته به آگوتی، هموگلوبین گلیکوزیله و گلوکز در زنان میانسال غیرورزشکار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه شبه‌تجربی ۳۰ زن میانسال دارای اضافه وزن یا چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌طور داوطلبانه انتخاب و به صورت غیرتصادفی به دو گروه ۱۵ نفری کنترل و مداخله تقسیم شدند. تمرینات به مدت ۸ هفته، هفته‌ای ۳ جلسه و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. در طول مدت مطالعه، گروه کنترل هیچگونه فعالیتی ورزشی انجام نداد. برای اندازه‌گیری هورمون AGRP، هموگلوبین A1c و گلوکز سرم از آزمودنی‌ها نمونه خون اخذ گردید.

**یافته‌ها:** بین سطح هورمون AGRP، HbA1c و گلوکز سرم دو گروه کنترل و مداخله و نیز مقایسه درون گروهی، ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد. بین هورمون AGRP با گلوکز، هورمون AGRP با HbA1c و گلوکز سرم با HbA1c نیز در گروه‌های مورد مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری:** هشت هفته فعالیت هوازی در سطح هورمون AGRP، هموگلوبین A1c و گلوکز سرم زنان میانسال دارای اضافه‌وزن یا چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ تغییری ایجاد نمود.

**کلید واژه‌ها:** دیابت، فعالیت ورزشی ایروبیکی، پروتئین وابسته به آگوتی، هموگلوبین گلیکوزیله، گلوکز

\* نویسنده مسؤول: دکتر فرهاد دریانوش، پست الکترونیکی daryanoosh@shirazu.ac.ir

نشانی: شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، بخش تربیت بدنی و علوم ورزشی

تلفن: ۰۷۱-۳۶۱۳۴۶۳۴، نمابر ۳۶۲۷۲۷۴۸

وصول مقاله: ۱۳۹۲/۵/۱۳، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۱۰/۲۴، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۳۰

#### مقدمه

در این بیماری ناهنجاری در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی نیز وجود دارد (۲). در نتیجه می‌توان گفت دیابت تحت تاثیر کنترل وزن قرار می‌گیرد و بنابراین تغییرات وزن در این بیماری بسیار مهم است (۳). اگرچه افزایش یا کاهش وزن ساده‌ترین شاخص در تشخیص انحراف از نقطه تعادل در انرژی محسوب می‌شود؛ اما در ورای این تغییر به ظاهر ساده، ساز و کارهای پیچیده‌ای به طور مرکزی و محیطی در این برهم خوردگی و تنظیم آن اثرگذارند و از جمله می‌توان به جریان‌ات ضربانی سطوح پپتیدهای اشتها آور و ضد اشتها از قبیل پروتئین وابسته به آگوتی (Agouti-related protein: AGRP)، نروپپتید y، گرلین، نسفاتین،

چاقی یک بیماری مزمن چندعاملی است که به دلیل شیوع در حال رشد، مورد توجه محافل بهداشت قرار گرفته است. شیوع چاقی در زنان بالا است و عامل مهمی در بروز برخی بیماری‌ها از جمله بیماری قلبی-عروقی، پرفشاری خون، افزایش چربی خون، سرطان، سنگ کیسه صفرا و دیابت است (۱). دیابت قندی شایع‌ترین بیماری متابولیکی است که با هیپرگلیسمی ناشی از کمبود مطلق یا نسبی انسولین مشخص می‌گردد و با چاقی مرتبط است. دیابت قندی به گروهی از بیماری‌ها گفته می‌شود که در نتیجه نارسایی در ترشح انسولین، کارکرد انسولین و یا هر دو، غلظت قندخون بالا می‌رود.

وابسته به آگوتی، پیتیدی است که در هنگام گرسنگی افزایش می‌یابد. بنابراین انتظار می‌رود افراد چاق دیابتی، سطح بالاتری از هورمون AGRP داشته باشند و همین امر شاید دلیل افزایش اشتها، برهم خوردن تعادل انرژی و در نتیجه افزایش وزن و گلوکز سرم در این بیماران باشد (۱۰). این مطالعه به منظور تعیین اثر هشت هفته فعالیت ورزشی ایروبیکی بر تغییرات سطح سرمی پروتئین وابسته به آگوتی، هموگلوبین گلیکوزیله و گلوکز در زنان میانسال غیرورزشکار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

### روش بررسی

در این مطالعه شبه تجربی ۳۰ زن میانسال غیرورزشکار دارای اضافه وزن یا چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک دیابت واقع در درمانگاه مطهری شیراز در سال ۱۳۹۱ به‌طور داوطلبانه هدفمند انتخاب و به صورت غیر تصادفی به دو ۱۵ نفری گروه کنترل و مداخله تقسیم شدند.

معیار ورود به مطالعه شامل دامنه سنی ۴۵ تا ۶۰ سال، BMI بالای ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع، عدم فعالیت منظم ورزشی از یک‌سال قبل و دارا بودن بیماری دیابت نوع ۲ حداقل به مدت سه سال بود.

در این مطالعه، فعالیت‌های روزمره و نوع غذای مصرفی (در هشت هفته) از جمله محدودیت‌های تحقیق بود.

یک هفته قبل از آزمون اصلی، جلسه پیش‌آزمون برگزار گردید. در این جلسه ابتدا شرایط اجرای آزمون و توضیحات مربوط به بعد از آزمون به افراد ارائه گردید و بیماران با نحوه اجرای برنامه تمرینی آشنا شدند. سپس پرسشنامه سلامت و فرم رضایت‌نامه شرکت در مطالعه توسط آنان تکمیل گردید. در صورتی که آزمودنی‌ها دو جلسه غیبت داشتند و یا در برنامه‌های تمرینی غیر از برنامه تمرینی مطالعه حاضر شرکت داشتند؛ در مطالعه وارد نشدند.

جدول ۱: برنامه تمرینی گروه مداخله

هفته‌ها	شدت تمرین (درصد)	زمان (دقیقه)
اول	۴۰-۴۵	۴۰
دوم	۴۰-۴۵	۴۰
سوم	۴۵-۵۰	۴۲
چهارم	۴۵-۵۰	۴۲
پنجم	۵۰-۵۵	۴۴
ششم	۵۰-۵۵	۴۴
هفتم	۵۵-۶۰	۴۶
هشتم	۵۵-۶۰	۴۶

برنامه تمرینی برای مدت ۸ هفته، هفته‌ای ۳ جلسه و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. برنامه تمرینی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن، ۴۰ دقیقه برنامه‌های ایروبیکی و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. شدت تمرین برابر با ۵۰-۴۵ درصد حداکثر ضربان قلب بود که هر دو هفته یک‌بار، ۵ درصد به شدت تمرین افزوده شد. در این مدت، گروه کنترل هیچگونه فعالیتی ورزشی نداشت. تمرینات هوازی

ویسفاتین و لپتین اشاره نمود (۴). نتایج مطالعات نشان می‌دهد از بین نورپپتیدهای اشتها آور و مرکزی، هورمون AGRP از قدرت قابل توجهی در افزایش رفتار دریافت غذا برخوردار است (۵). از طرف دیگر از جمله عوامل موثر در دیابت، سطوح هموگلوبین A1c و گلوکز است که کنترل این متغیرها می‌تواند شاخص‌های مهمی در بررسی شرایط این بیماری باشد (۵). هموگلوبین A1c در افراد سالم به صورت ۹۰ درصد هموگلوبین از نوع A1، ۲ درصد از نوع A2، یک درصد از نوع F و ۷ درصد مابقی هموگلوبین گلیکوزیله است. هموگلوبین همانند سایر پروتئین‌ها می‌تواند به قندهایی مانند گلوکز متصل شود. هنگامی که هموگلوبین به گلوکز متصل می‌شود؛ به هموگلوبین گلیکوزیله (GHB) تبدیل می‌شود که آن را A1c می‌نامند (۵).

در سال‌های اخیر در عرصه پزشکی، فعالیت بدنی و ورزش به عنوان مکمل درمانی برای کنترل بیماری مورد توجه محافل علمی قرار گرفته است و در این زمینه اثر فواید بالقوه فعالیت بدنی بر دیابت نوع ۲ بیشتر مشخص شده است (۶). همچنین بیان شده ممکن است فعالیت جسمانی منظم، نقش کلیدی در مدیریت دیابت نوع دو، به خصوص کنترل گلیسمی و اصلاح عوامل خطرزای قلبی - عروقی مانند کاهش هیپرتانسیون، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش چربی بدن و کاهش فشارخون ایفا کند. در همین زمینه به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی ممکن است یک عامل بالقوه برای تغییرات سطوح پروتئین وابسته به آگوتی، هموگلوبین A1c و گلوکز سرم باشد (۷). نقش هورمون AGRP در بافت‌های محیطی از جمله عضله اسکلتی هنوز مشخص نیست. با توجه به اهمیت کنترل وزن در مدیریت بیماری‌های مختلف از جمله موضوع تنظیم وزن، هموستاز انرژی، اشتها و کنترل قندخون در بیماران دیابتی، همواره از مباحث اساسی، مهم و مورد بحث بوده و هم‌اکنون نیز در کانون توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. در مطالعه قبلی نیاکی و همکاران اثر یک جلسه تمرینات دایره‌ای مقاومتی بر هورمون AGRP دانشجویان پسر بررسی شد. نتایج نشان داد سطح سرمی هورمون AGRP بلافاصله پس از تمرین افزایش می‌یابد (۸). در همین زمینه de Rijke و همکاران نیز مشاهده کردند دویدن روی تردمیل همراه با محرومیت غذایی، سبب افزایش ترشح هورمون AGRP در موش‌های صحرایی می‌شود (۹). در مطالعاتی سطح سرمی هورمون AGRP مردان چاق در مقایسه با مردان لاغر بالاتر بوده است (۱۰ و ۱۱). همچنین با تزریق هورمون AGRP به موش‌های صحرایی، افزایش اشتها و دریافت غذا در موش‌ها مشاهده شده است (۱۲). فعالیت ورزشی خصوصاً از نوع هوازی، ممکن است باعث تغییر در تعادل انرژی، افزایش تحریک ترشح هورمون‌های متابولیکی، افزایش اشتها و در نتیجه چاقی شود (۱۳). پروتئین

جدول ۲: اطلاعات بالینی آزمودنی‌های گروه‌های کنترل و مداخله

متغیرها	گروه کنترل	گروه مداخله	p-value
سن (سال)	۵۴/۵۲±۱/۶	۵۴/۷۸±۱/۴۳	۰/۳۴
سابقه بیماری (سال)	۹/۶۳±۹/۳۳	۹/۴۲±۵/۷۷	۰/۴۳
قد (سانتی متر)	۱۵۶/۸۳±۱۵۶	۱۵۵/۹۴±۵/۷۸	۰/۱۲
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۰۳±۲۱/۸۲	۷۵/۲۳±۱۰/۶۷	۰/۱۹
نسبت دور کمر به باسن (سانتی متر)	۰/۹۶±۰/۰۵	۰/۹۶±۰/۳۱۲	۰/۴۱
شاخص توده بدنی	۳۲/۹۶±۷/۸۵	۳۱/۷۰±۳/۲۷	۰/۵۴
فشار خون سیستولی (mmhg)	۱۳۰/۰۰±۲/۰۹	۱۳۱/۸۹±۱/۶۶	۰/۱۴
فشار خون دیاستولی (mmhg)	۷۶±۱/۲۱	۷۷±۱/۱۶	۰/۲۲
ضربان قلب (bpm)	۸۲±۱۲/۹۵	۸۳±۱۵/۶۳	۰/۱۱

جدول ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار برخی از اطلاعات بالینی طی سه نوبت در گروه‌های کنترل و مداخله

متغیرها	گروه‌ها	ابتدای مطالعه	بعد از ۴ هفته	p-value	بعد از ۸ هفته	p-value
شاخص توده بدنی	کنترل	۳۲/۹۶±۱/۲	۳۲±۱/۴	۰/۲۴	۳۲±۲/۲	۰/۱۲
	مداخله	۳۱/۷±۲/۲	۲۷/۶±۰/۰۳	۰/۰۳	۲۶/۷±۰/۳	۰/۰۳
نسبت دور کمر به باسن (سانتی متر)	کنترل	۰/۹۶±۰/۰۷	۰/۹۷±۱/۲	۰/۲۴	۰/۹۵±۰/۰۴	۰/۱۸
	مداخله	۰/۹۶±۱/۱	۰/۸۱±۰/۰۳	۰/۰۲	۰/۷۷±۰/۰۷	۰/۰۶
فشار خون سیستولی (mmhg)	کنترل	۱۳۰±۱۵	۱۳۳±۴	۰/۱۴	۱۳۱±۱۰	۰/۱۸
	مداخله	۱۳۱±۱۰	۱۳۰±۶	۰/۲۲	۱۲۸±۵	۰/۱۷
فشار خون دیاستولی (mmhg)	کنترل	۷۶±۶	۷۶±۲	۰/۳۴	۷۷±۵	۰/۲۱
	مداخله	۷۷±۴	۷۸±۳	۰/۲۶	۷۶±۱	۰/۱۴
ضربان قلب (bpm)	کنترل	۸۲±۹	۸۱±۴	۰/۴۴	۸۴±۶	۰/۳۱
	مداخله	۸۳±۴	۸۱±۲	۰/۱۱	۸۰±۳	۰/۲۴

استفاده شد. برای بررسی تغییرات اطلاعات بالینی و میزان هورمون AGRP، گلوکز سرم و هموگلوبین A1c از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. برای بررسی رابطه هورمون AGRP با گلوکز سرم و هموگلوبین A1c از آزمون ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

ویژگی‌های اطلاعات بالینی آزمودنی‌ها در جدول ۲ آمده است. فشارخون سیستولی و دیاستولی و ضربان قلب در هر دو گروه کنترل و مداخله در ابتدای مطالعه، پس از چهار هفته و هشت هفته تغییر آماری معنی‌داری نشان نداد.

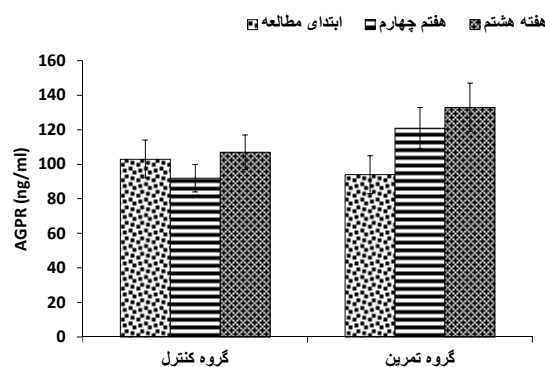
در گروه مداخله پس از چهار هفته، نسبت دور کمر به باسن (از ۰/۹۶ به ۰/۸۱ سانتی متر) ( $P < 0/04$ ) و شاخص توده بدنی (از ۳۰/۷ به ۲۷/۶ کیلوگرم بر مترمربع) ( $P < 0/03$ ) به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین پس از هشت هفته، نسبت دور کمر به باسن (از ۰/۹۶ به ۰/۷۷ سانتی متر) ( $P < 0/04$ ) و شاخص توده بدنی (از ۳۰/۷ به ۲۶/۷ کیلوگرم بر مترمربع) ( $P < 0/03$ ) نیز کاهش آماری معنی‌داری نشان داد (جدول ۳).

در هر گروه، پس از هشت هفته فعالیت ایروبیکی تفاوت آماری معنی‌داری بین نوبت‌های اندازه‌گیری (ابتدای مطالعه، پس از چهار هفته و هشت هفته) هورمون AGRP ( $P < 0/53$ )، گلوکز سرم ( $P < 0/74$ ) و هموگلوبین A1c ( $P < 0/69$ ) مشاهده نشد (نمودارهای

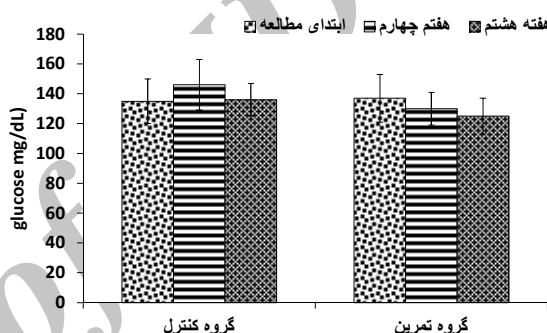
منتخب شامل حرکات جنبشی با تکرار، حرکات ترکیبی و ریتمیک عضلات، پیاده‌روی سریع، دویدن، استقامت عضلانی موضعی با شدت متوسط ۵۰-۴۵ درصد حداکثر ضربان قلب بود (جدول یک). برای اندازه‌گیری سطح هورمون AGRP، گلوکز سرم و هموگلوبین A1c، نمونه‌های خونی (به میزان ۱۰ سی‌سی از ورید بازویی) در سه نوبت (۴۸ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی، ۴۸ ساعت پس از چهار هفته و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از آرنج دست چپ گروه‌های کنترل و مداخله در حالت استراحت (در حالت نشسته) و با حداقل زمان ناشتایی ۱۰ ساعته، گرفته شد. در هر سه نوبت، نمونه‌های خونی در یک زمان مشابه اخذ شد.

هورمون AGRP با استفاده از کیت تجاری الایزای AGRP انسانی (commercial human AGRP ELISA kit) اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری گلوکز از کیت مخصوص گلوکز (ساخت شرکت پارس آزمون، ایران) و برای اندازه‌گیری ترکیبات بدنی از دستگاه آنالیز ترکیبات بدن (ساخت شرکت مدیگیت، آمریکا) استفاده شد. اندازه‌گیری فشارخون و ضربان قلب در وضعیت نشسته انجام شد؛ به‌طوری که آرنج افراد در راستای قلب قرار داشت و از بازوی راست با فشارسنج دیجیتال انجام گردید. نمونه‌های خونی در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سرم‌گیری شدند. سپس سرم‌ها در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. از آمار توصیفی برای محاسبه میانگین و انحراف استاندارد

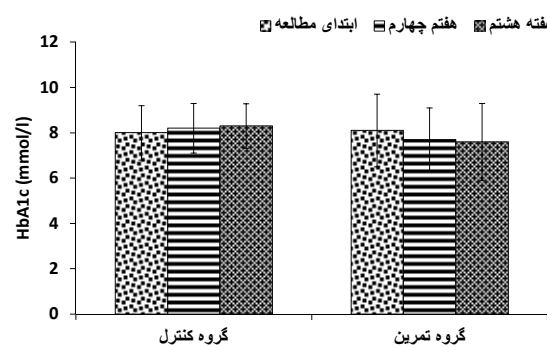
۲، ۳ و ۴). گلوکز سرم و هورمون AGRP در گروه تمرینی روند کاهشی غیرمعنی داری داشت.



نمودار ۱: سطح پروتئین وابسته به آگوتی در ابتدای مطالعه، هفته چهارم و هفته هشتم در گروه‌های کنترل و تمرین



نمودار ۲: سطح گلوکز سرم در ابتدای مطالعه، هفته چهارم و هفته هشتم در گروه‌های کنترل و تمرین



نمودار ۳: سطح هموگلوبین A1c در ابتدای مطالعه، هفته چهارم و هفته هشتم در گروه‌های کنترل و تمرین

در بین گروه‌ها تفاوت آماری معنی داری در پیش‌آزمون هورمون AGRP ( $P < 0/23$ )، گلوکز سرم ( $P < 0/54$ ) و هموگلوبین A1c ( $P < 0/41$ ) یافت نشد. لذا پس‌آزمون گروه‌ها را با یکدیگر مقایسه نمودیم. در بین گروه‌ها پس از انجام چهار هفته تمرین، تفاوت آماری معنی داری در میزان هورمون AGRP ( $P < 0/27$ )، گلوکز سرم ( $P < 0/29$ ) و هموگلوبین A1c ( $P < 0/47$ ) یافت نشد. در بین گروه‌ها به دنبال ۸ هفته تمرین نیز تفاوت آماری معنی داری در میزان هورمون AGRP ( $P < 0/53$ )، گلوکز سرم

( $P < 0/74$ ) و هموگلوبین A1c ( $P < 0/69$ ) مشاهده نشد.

ارتباط آماری معنی داری بین هموگلوبین A1c با گلوکز ( $P = 0/662$ )، هورمون AGRP با گلوکز سرم ( $r = 0/29$ ،  $P = 0/32$ )، و هورمون AGRP با شاخص توده بدنی ( $r = 0/18$ ،  $P = 0/965$ ) و هورمون AGRP با هموگلوبین A1c ( $r = 0/11$ ،  $P = 0/148$ ) مشاهده نگردید.

### بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر پس از چهار هفته انجام فعالیت ورزشی، نزدیک به ۱۹ درصد و پس از هشت هفته در حدود ۲۳ درصد شاهد افزایش غیرمعنی دار سطح هورمون AGRP بودیم. به نظر می‌رسد عامل مدت زمان و یا شدت تمرین در ایجاد تحریک تولید هورمون AGRP موثر است و از آنجایی که در مطالعه حاضر از برنامه تمرینی ایروبیکی استفاده شد؛ شدت تمرینات از سطح بالایی برخوردار نبود. سطح هورمون AGRP از چهار هفته تا هشت هفته روند افزایشی داشت و به موازات آن سطح گلوکز و هموگلوبین A1c روند کاهشی غیرمعنی داری داشت. به نظر می‌رسد اگر مدت زمان یا شدت تمرین مناسب بود؛ شاید تغییرات معنی داری در هر سه متغیر رخ می‌داد. در این زمینه می‌توان به چند تحقیق اشاره کرد. در مطالعه Levin و Dunn-Meynell اثر ۶ هفته تمرین روی تردمیل همراه با محدودیت کالری روی چاقی، تنظیم وزن و بیان نورپیتاید‌های هیپوتالاموس موش‌های چاق بررسی شد (۱۴) و کاهش معنی داری در وزن موش‌ها مشاهده شد. همچنین تمرین اثر معنی داری بر بیان NPY mRNA و AGRP mRNA در هسته‌های کمانی هیپوتالاموس نداشت و نتیجه‌گیری شد احتمالاً مدت زمان تمرینات، عامل اصلی در عدم تغییرات معنی دار است (۱۴). در مقابل در مطالعه حسینی کاخکی و همکاران اثر ۱۲ هفته تمرینات هوایی بر سطوح استراحتی هورمون AGRP موش‌های صحرائی نر بررسی شد و سطح هورمون AGRP پلازما افزایش تدریجی و معنی داری نشان داد. به طوری که طولانی شدن دوره تمرینی ۱۲ هفته، باعث افزایش هورمون AGRP گردید (۱۵). شاید در این زمینه بتوان گفت مدت زمان هشت هفته‌ای مطالعه حاضر توانسته است تغییرات قابل توجهی را در سطح هورمون AGRP ایجاد کند و اگر مدت برنامه تمرینی ۱۲ هفته بود؛ شاید تغییرات معنی داری مشاهده می‌شد.

در مطالعه ما طی هشت هفته، تغییرات هورمون AGRP به صورت سینوسی نبود. در واقع نتایج تغییرات پس از چهار هفته و هشت هفته روند افزایشی غیرمعنی دار و مشابهی داشت. در واقع می‌توان بیان کرد شاید اگر مدت زمان تحقیق طولانی‌تر بود؛ نتایج متفاوتی مشاهده می‌شد. افزون بر این، باید توجه داشت تمرینات ایروبیکی در تحقیق حاضر از شدت کم تا متوسط بود. اگر از تمرینات

در انقباضات شدید و مداوم، افزایش غلظت کلسیم رخ می‌دهد؛ اما به نظر می‌رسد در مطالعه ما تعداد یا مدت زمان انقباضات عضلانی به میزان کافی نبوده است که بتواند تغییرات قابل توجهی را در سطح هورمون AGRP ایجاد کند. نتایج برخی از تحقیقات نشان می‌دهد سطوح هورمون AGRP در شرایط انرژی منفی سلولی افزایش می‌یابد (۲۳). در همین ارتباط می‌توان به تحقیق حسینی کاخکی و همکاران اشاره کرد (۱۵) که اثر فعالیت ورزشی بر غلظت پروتئین وابسته به آگوتی روی موش‌های صحرایی نر بررسی شد و دویدن بر روی نوار گردان با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه، باعث افزایش غلظت هورمون AGRP در موش‌های صحرایی گردید (۱۵). با توجه به این که برنامه تمرینی تحقیق فوق یک تمرین استقامتی با شدت بالا است؛ می‌توان گفت احتمالاً تمرین باعث تعادل منفی انرژی در موش می‌شود و در پاسخ به کمبود انرژی، هورمون AGRP از هیپوتالاموس ترشح می‌گردد تا رفتار دریافت غذا را تحریک، منابع از دست رفته انرژی را تامین و تعادل انرژی را مجدداً برقرار نماید. هنگامی که فعالیت‌های استقامتی سنگین استفاده می‌شود؛ سطح AMP افزایش یافته و سبب بالا رفتن میزان فعالیت پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) می‌شود. AMPK یک سنسور انرژی است و در زمانی فعال می‌شود که سطح انرژی در سلول کاهش پیدا کرده باشد و در نتیجه سطوح هورمون AGRP افزایش پیدا می‌کند (۲۳). همچنان که گفته شد ۸ هفته فعالیت در مطالعه حاضر نتوانست باعث تغییرات معنی‌داری در میزان گلوکز سرم و هموگلوبین A1c شود. به نظر می‌رسد در این مدت، فعالیت ورزشی نتوانسته است باعث تحریک انتقال‌ناقل گلوکز (GLUT4) به غشاء سلول، تحریک فعالیت آنزیم فسفو اینوزتید کیناز ۳ (PIK-3) و پروتئین کیناز B (PKB یا AKT) شود که در ورود گلوکز به درون سلول و ایجاد فرآیند گلیکوزنز موثر هستند.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم بررسی استرس آزمودنی‌ها در زمان انجام نمونه‌گیری، بررسی وضعیت تغذیه و فعالیت‌های روزمره خارج از برنامه تمرینی طی مدت مطالعه اشاره نمود. در نهایت باید گفت نتایج به‌دست آمده از تحقیق حاضر حاکی از آن است که برنامه به کار گرفته شده در این پژوهش، قادر نیست تغییرات معنی‌داری در برخی از شاخص‌های انرژی سلولی از جمله غلظت گلوکز و هورمون AGRP سرمی ایجاد کند. این احتمال وجود دارد که به علت پایین بودن شدت یا مدت فعالیت، برنامه تمرینی تحقیق حاضر نتوانسته باشد منجر به تعادل منفی انرژی سلولی شود که در نتیجه آن، تحریک کافی برای تغییر در سطوح هورمون AGRP، گلوکز و هموگلوبین A1c رخ دهد. هرچند به منظور درک بیشتر و دقیق مکانیسم موثر بر این تغییرات، به مطالعات بیشتری نیاز است؛ اما شاید بتوان گفت در تمرینات استقامتی، شدت

شدیدتر ایروبیکی استفاده شود؛ ممکن است نتایج متفاوتی به‌دست آید. از طرف دیگر، تغییرات گلوکز سرم و هموگلوبین A1c در چهار هفته و هشت هفته، روند کاهش رخ داد و تغییرات این متغیرها نیز سینوسی نبود. برای این نتایج نیز، باید به شدت و مدت زمان کل برنامه تمرینی توجه شود. در ضمن این شدت و مدت زمان برای هر فرد متفاوت است. به این معنی که به سطح آمادگی بدنی فرد مربوط می‌شود و ممکن است یک برنامه برای یک فرد غیرورزشکار متوسط و برای یک فرد آماده‌تر، پایین باشد.

کاهش گلیکوزنز عضلانی به دنبال فعالیت ورزشی، باعث تعادل منفی انرژی در عضله می‌شود. این موضوع به عنوان یک سیگنال به مغز مخابره می‌شود تا مغز با ترشح هورمون AGRP، رفتار دریافت غذا و جبران ذخایر از دست رفته گلیکوزنز را تحریک نماید (۱۶). یکی از عواملی که می‌تواند تاثیر زیادی در افزایش مقدار هورمون AGRP داشته باشد؛ ناشتایی شبانه است. ناشتایی طولانی مدت، موجب افزایش مقادیر هورمون AGRP می‌شود (۱۷). مطالعات مختلفی در جهت شناسایی مکانیسم عمل هورمون AGRP صورت گرفته؛ ولی تاکنون مکانیسم دقیقی مشخص نشده است. بیان می‌شود هورمون AGRP پروتئین جفت نشده یک (UCP1) و درجه حرارت در بافت قهوه‌ای چربی (BAT) را کاهش می‌دهد که موجب می‌شود تا هزینه انرژی مصرفی کاهش یابد (۱۸). مکانیسم دیگر مربوط به آن است که هورمون AGRP در پستانداران، گیرنده‌های ملانوکورتین ۳ و ۴ (MC3R و MC4R) در مغز را مهار می‌کند. به عبارتی هورمون AGRP به‌عنوان آنتاگونیست رقابتی هورمون محرک آلفا ملانوسیت (MSH-) است. MSH- یک عامل قوی ایجاد کننده سیری است که از هیپوتالاموس ترشح می‌شود. عقیده بر این است که هورمون AGRP به رقابت با این هورمون می‌پردازد؛ به گیرنده‌های ملانوکورتین در مغز متصل می‌شود و آنها را مسدود می‌کند (۱۹ و ۲۰). مکانیسم سوم آن است که هورمون AGRP از طریق تنظیم محور هیپوفیز - هیپوتالاموس، بر عملکرد نرواندوکرالین اثر می‌گذارد و از طرف دیگر اثر مهاری بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید داشته و باعث کاهش سطح پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. در مکانیسم چهارم که بسیار متفاوت نسبت به دیگر مکانیسم‌ها است؛ هورمون AGRP مربوط به ارتباط ژن آگوتی با یون کلسیم است. به طوری که تظاهر هورمون AGRP باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی و در نتیجه فعال شدن روند لیپوزنز در سلول می‌شود و ذخایر چربی بدن تحت تاثیر کلسیم داخل سلولی قرار می‌گیرد (۲۱). Zemel معتقد است کلسیم داخل سلولی، فرآیندهای لیپولیز و لیپوزنز را در سلول تنظیم می‌کند. به طوری که افزایش کلسیم داخل سلولی در بافت چربی، باعث تحریک همزمان لیپوزنز و مهار لیپولیز می‌شود (۲۲).

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم الهه غیائی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشگاه شیراز بود. این مطالعه با همکاری دانشگاه علوم پزشکی شیراز، گروه تربیت بدنی دانشگاه شیراز و کلینیک غدد و متابولیسم و آزمایشگاه تخصصی بیمارستان نمازی شیراز به انجام رسید.

فعالیت (بالا بردن شدت) برای رسیدن به آستانه تحریک هورمون AGRP و مدت زمان فعالیت ورزشی (۱۲ هفته) می‌تواند از عوامل مهم در این زمینه باشند.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که هشت هفته فعالیت هوازی در سطح هورمون AGRP، هموگلوبین A1c و گلوکز سرم زنان میانسال دارای اضافه‌وزن یا چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ تغییری ایجاد نمی‌کند.

### References

- Lewis DE, Shellard L, Koeslag DG, Boer DE, McCarthy HD, McKibbin PE, et al. Intense exercise and food restriction cause similar hypothalamic neuropeptide Y increases in rats. *Am J Physiol*. 1993 Feb; 264(2 Pt 1):E279-84.
- Ullman B, Pernow J, Lundberg JM, Aström H, Bergfeldt L. Cardiovascular effects and cardiopulmonary plasma gradients following intravenous infusion of neuropeptide Y in humans: negative dromotropic effect on atrioventricular node conduction. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Dec;103(6):535-42.
- Lee S, Burns SF, White D, Kuk JL, Arslanian S. Effects of acute exercise on postprandial triglyceride response after a high-fat meal in overweight black and white adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Jul; 37(7):966-71. doi: 10.1038/ijo.2013.29.
- Louche K, Badin PM, Montastier E, Laurens C, Bourlier V, de Glisezinski I, et al. Endurance exercise training up-regulates lipolytic proteins and reduces triglyceride content in skeletal muscle of obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec; 98(12):4863-71. doi: 10.1210/jc.2013-2058.
- Shavandi N, Saremi A, Ghorbani A, Parastesh M. [Relationship between adiponectin and insulin resistance in type II diabetic men after aerobic training]. *Arak Medical University Journal*. 2011; 14(2): 43-50. [Article in Persian]
- Rawal LB, Tapp RJ, Williams ED, Chan C, Yasin S, Oldenburg B. Prevention of type 2 diabetes and its complications in developing countries: a review. *Int J Behav Med*. 2012 Jun; 19(2):121-33. doi: 10.1007/s12529-011-9162-9.
- Bahrami A, Saremi A. [Effect of caloric restriction with or without aerobic training on body composition, blood lipid profile, insulin resistance, and inflammatory marker in middle-age obese /overweight men]. *Arak University of Medical Sciences Journal*. 2011; 14 (3): 11-19. [Article in Persian]
- Ghanbari-Niaki A, Nabatchian S, Hedayati M. Plasma agouti-related protein (AGRP), growth hormone, insulin responses to a single circuit-resistance exercise in male college students. *Peptides*. 2007 May; 28(5):1035-9.
- de Rijke CE, Hillebrand JJ, Verhagen LA, Roeling TA, Adan RA. Hypothalamic neuropeptide expression following chronic food restriction in sedentary and wheel-running rats. *J Mol Endocrinol*. 2005 Oct;35(2):381-90.
- Li JY, Finniss S, Yang YK, Zeng Q, Qu SY, Barsh G, et al. Agouti-related protein-like immunoreactivity: characterization of release from hypothalamic tissue and presence in serum. *Endocrinology*. 2000 Jun;141(6):1942-50.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, et al. Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May; 86(5):1921-4.
- Tang-Christensen M, Vrang N, Ortmann S, Bidlingmaier M, Horvath TL, Tschöp M. Central administration of ghrelin and agouti-related protein (83-132) increases food intake and decreases spontaneous locomotor activity in rats. *Endocrinology*. 2004 Oct; 145(10):4645-52.
- Shahrjerdi S, Shavandi N, Sheikh Hoseini R. [The effect of aerobic exercise on metabolic factors, quality of life (QOL) and mental health (MH) in women with type II diabetes]. *Arak University of Medical Sciences Journal*. 2010; 12 (4): 25-35. [Article in Persian]
- Levin BE, Dunn-Meynell AA. Chronic exercise lowers the defended body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Apr; 286(4): R771-8.
- Hosseini-Kakhak SA, Ghanbari Niaki A, Rahbarizade F, Rahimpour A. [The endurance training increase gene expression in muscle skeletal rats]. *Reserch on Sport Sciences*. 2007; 16: 69-79. [Article in Persian]
- Zhong X, Zhong HY, Tan H, Zhou Y, Liu F, Chen F, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011; 32: 873-8.
- Yang Y, Chen M, Lai Y, Gantz I, Yagmurcu A, Georgeson KE, et al. Molecular determination of agouti-related protein binding to human melanocortin-4 receptor. *Mol Pharmacol*. 2003 Jul; 64(1):94-103.
- Breen TL, Conwell IM, Wardlaw SL. Effects of fasting, leptin, and insulin on AGRP and POMC peptide release in the hypothalamus. *Brain Res*. 2005 Jan; 1032(1-2):141-8.
- Small CJ, Kim MS, Stanley SA, Mitchell JR, Murphy K, Morgan DG, et al. Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes*. 2001 Feb; 50(2):248-54.
- Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science*. 1997 Oct; 278(5335): 135-8.
- Kim HS, Yumkham S, Lee HY, Cho JH, Kim MH, Koh DS, Ryu SH, Suh PG. C-terminal part of AgRP stimulates insulin secretion through calcium release in pancreatic beta Rin5mf cells. *Neuropeptides*. 2005 Aug; 39(4):385-93.
- Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem*. 1998 Nov; 188(1-2): 129-36.
- Mesmin C, Fenaille F, Becher F, Tabet JC, Ezan E. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2011 Nov; 10(11):5222-31. doi: 10.1021/pr200725x.

Original Paper

## Effect of eight weeks aerobic exercise on plasma level of agouti-related protein, glycated hemoglobin and glucose in non-active type II diabetic women

Ghiasi E (M.Sc)<sup>1</sup>, Dabbagh Manesh MH (M.D)<sup>2</sup>  
Daryanoosh F (Ph.D)\*<sup>3</sup>, Nazemzadeghan Gh (Ph.D)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>M.Sc in Exercise Physiology, Shiraz University, Shiraz, Iran. <sup>2</sup>Professor, Medical Science of Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. <sup>3</sup>Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Shiraz University, Shiraz, Iran. <sup>4</sup>Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Shiraz University, Shiraz, Iran.

---

### Abstract

**Background and Objective:** Diabetes mellitus is the most common type of metabolic diseases which is characterized with hyperglycemia due to implicit or relative insulin deficiency. Diabetes mellitus is acutely related to obesity. Agouti-related protein (AGRP) has 132 amino acids and increases appetite in humans. This study was done to determine the effect of eight weeks aerobic exercise on plasma level of agouti-related protein, glycated hemoglobin and glucose in non-active type II diabetic women.

**Methods:** In this quasi-experimental study, 30 female diabetic patients were divided into exercise and control groups. The training program was performed 3 sessions a week in course of 8 weeks, each session was last for 60 minutes, and the controls did not have any exercise. The plasma level of agouti-related protein, glycated hemoglobin and glucose were measured.

**Results:** There was no significant alteration in the level of AGRP, HbA1c and glucose in either exercise or control groups. There was no significant relation between AGRP with glucose, AGRP with HbA1c and HbA1c with glucose in the exercise and control groups.

**Conclusion:** Eight weeks of aerobic exercise is not enough for making any changes on plasma level of AGRP, HbA1c and glucose in non-active type II diabetic women.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Aerobic exercise, Agouti-related protein, Glycated hemoglobin, Glucose

---

\* **Corresponding Author:** Daryanoosh F (Ph.D), E-mail: daryanoosh@shirazu.ac.ir

Received 4 Aug 2013

Revised 14 Jan 2015

Accepted 2 Feb 2015