

تاثیر تمرین هوازی بر سطوح سرمی فاکتور تمایز رشدی ۱۵ و مقاومت به انسولین در زنان سالمند مبتلا به سندروم متابولیک

نویسندگان: کامیلیا مقدمی^{۱*}، مریم شعبانی^۱، موسی خلفی^۲

۱. گروه عمومی و پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد هشتگرد، البرز، ایران
۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

kamilia1351@yahoo.com

*نویسنده مسئول: کامیلیا مقدمی

چکیده

مقدمه و هدف: تمرین هوازی نقش موثری در بهبود اختلالات قلبی-متابولیکی مرتبط با سالمندی و سندروم متابولیک دارد؛ با وجود این نقش این نوع تمرینات بر فاکتور تمایز رشدی ۱۵ (GDF-15) به عنوان بیومارکر جدید پیش‌گویی‌کننده اختلالات قلبی درک نشده است. از این‌رو، هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرین هوازی بر سطوح سرمی GDF-15 و شاخص مقاومت به انسولین در زنان سالمند مبتلا به سندروم متابولیک بود.

موارد و روش‌ها: ۲۴ زن سالمند مبتلا به سندروم متابولیک (سن: $65/37 \pm 4/08$ ، وزن: $88/98 \pm 6/56$ BMI: $34/1 \pm 14/47$) به طور تصادفی به دو گروه تمرین هوازی (۱۲ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. پروتکل تمرین هوازی به مدت ۱۲ هفته، سه جلسه در هر هفته با شدت ۵۰-۶۵ درصد ضربان قلب ماکزیمم اجرا شد. نمونه‌های سرمی برای اندازه‌گیری انسولین، گلوکز و GDF-15 به روش الایزا در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون صورت گرفت.

نتایج: نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار GDF-15 نسبت به گروه کنترل شد ($P < 0/05$). همچنین، تمرین هوازی با کاهش معنی‌داری گلوکز سرمی و مقاومت به انسولین همراه بود ($P < 0/05$)، در حالی که تاثیر بر انسولین سرمی نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تمرین هوازی نقش موثری در کاهش GDF-15 سرمی داشته باشد که ممکن است به واسطه بهبود شاخص‌های متابولیکی و به دنبال آن، کاهش نیاز جبرانی به GDF-15 باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، GDF-15، مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک، سالمندی

دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۱۸

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۸/۱۱/۰۱

پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۱۲

مقدمه

برای چند روز در میوکاردیوم انفارکتوسی بالا باقی می‌ماند. اگرچه بحثی در مورد محل ترشح GDF-15 از کاردیومیوست وجود دارد، با این حال، ناحیه انفارکتوسی به عنوان منبع اصلی GDF-15 شناسایی شده است (۹). GDF-15 نقش محافظت قلبی مهمی در قلب بزرگسالان از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های Smad2، Smad3 و ALK4/5/7 ایفا می‌کند (۱۰). این فاکتور در شرایط نرمال در قلب بیان نمی‌گردد؛ با این حال، در پاسخ به آسیب مانند فشار بیش از حد، نارسایی قلبی، ایسکمی/پرفیوژن مجدد و آترواسکلروز به سرعت افزایش می‌یابد (۱۱). GDF-15 به عنوان پیش‌بینی کننده عوارض جانبی در بیماران به ویژه در انفارکتوس میوکارد و آنژین مزمن (۱۲، ۱۳) و نیز به عنوان بیومارکر در حال ظهور برای بیماری تحت بالینی اولیه و پیش‌آگهی برای حوادث قلبی عروقی و مرگ و میر شناخته شده است (۱۴). مهم‌تر اینکه، GDF15 در سالمندی و بروز بیماری‌های مرتبط با آن مانند چاقی، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت یا سرطان نقش دارد (۱۵) و در مطالعه‌ای دیگر گزارش شده است که GDF-15 اطلاعاتی از اختلال عملکرد قلبی عروقی را در افراد سالمند ارائه می‌دهد که با علائم خطرزای ستی قابل پیش‌بینی نبوده‌اند (۱۶). این نتایج نشان می‌دهد که GDF15 می‌تواند به عنوان یک نشانگر تشخیصی بالقوه برای بیماری‌های قلبی عروقی در شرایط پاتولوژیکی مختلفی مانند سالمندی و سندروم متابولیک باشد.

فعالیت بدنی منظم برای افراد مبتلا به اختلالات متابولیکی و همچنین جمعیت سالمند توصیه می‌شود و تأثیر مثبت فعالیت بدنی بر عوامل خطرزای قلبی عروقی در این افراد مستند شده است (۱۷). مزایای مفید فعالیت ورزشی برای این افراد شامل بهبود کنترل گلیسمی، کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و کاهش وزن است (۱۸). مهم‌تر اینکه اهمیت فعالیت ورزشی منظم برای بیماران مسن‌تر با اختلال متابولیکی بسیار

سندروم متابولیک با شاخص‌های خطر متابولیکی شامل دور کمر بیش از ۱۰۲ سانتی‌متر، تری‌گلیسرید خون بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، HDL خون کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، فشار خون بیش از ۱۳۰/۸۵ میلی‌متر جیوه و گلوکز خون ناشتای بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر مشخص می‌شود که به طور مستقیم منجر به توسعه بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲ می‌شود (۱). مهم‌تر اینکه، شیوع سندروم متابولیک وابسته به سن است که از حدود ۷٪ در سنین ۲۰ تا ۲۹ سال تا بیش از ۴۰٪ در سن بالای ۶۰ سال افزایش می‌یابد (۲، ۳). در واقع، سالمندی (پیری) منجر به تشدید سندروم متابولیک و توسعه آن می‌شود. از سویی دیگر نیز، سالمندی و سندروم متابولیک اثر قابل توجهی بر سیستم قلبی و عروقی دارد که منجر به افزایش بیماری‌های قلبی عروقی از جمله آترواسکلروز، فشار خون بالا و سکته قلبی می‌شود (۴، ۵). عوامل خطر ساز قلبی عروقی کلاسیک مانند دیس‌لیپیدمی، فشار خون بالا و چاقی، همچنین می‌توانند خطر اختلالات متابولیکی را افزایش دهند. به‌طور خاص، مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی با گسترش التهاب مزمن، افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد اندوتلیال و گسترش آتروژنز همراه است (۶، ۷). با این حال، در سال‌های اخیر، توجه خاصی بر بیومارکرهای جدید خطرزای اختلالات متابولیکی - قلبی صورت گرفته شده است. در همین رابطه، فاکتور تمایز رشدی ۱۵ (GDF-15) به عنوان عضوی از خانواده فاکتورهای تغییر دهنده رشدی (TGF)/پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP) شناخته شده است که از بافت‌های مختلفی از جمله قلب، ماکروفاژها و چربی تحت شرایط استرس‌زا ترشح می‌شود (۸). مطالعات بالینی نشان می‌دهند که GDF-15 به شدت در کاردیومیوسیت‌ها پس از ایسکمی/پرفیوژن بیان می‌شود. افزایش بیان GDF-15 در قلب انسان و موش در عرض چند ساعت پس از انفارکتوس میوکارد هم مشاهده شده است و

پژوهش حاضر دعوت به همکاری عمل آمد. پس از آن، افراد داوطلب (۴۵ نفر) در جلسه آشنایی حضور به عمل آورده و ارزیابی‌های اولیه شامل سلامت عمومی و انجام شد. در نهایت تعداد ۲۴ نفر (سن: $65/37 \pm 4/08$ ، وزن: $88/98 \pm 6/56$ BMI: $34/1 \pm 14/47$)، پس از پرکردن پرسشنامه ویژه تعیین سطح فعالیت بدنی و ثبت سوابق بیماری و اخذ رضایت نامه به عنوان آزمودنی نهایی انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه حاضر قرار گرفتن در دامنه سنی ۸۰ - ۶۰ و بر اساس ملاک ATPIII (برای شناسایی شاخص‌های خطر متابولیک)، داشتن سه ناهنجاری از پنج شاخص خطر متابولیکی زیر بود: دور کمر بیش تر از ۸۸ سانتی متر، تری‌گلیسرید خون بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، HDL خون کمتر از ۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، فشار خون بیش از $130/85$ میلی‌متر جیوه و گلوکز خون ناشتای بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر. معیارهای خروج از پژوهش هم شامل مصرف سیگار، الکل، دارا بودن مشکلات خواب، مصرف انسولین، تغییر وزن بدن (بیش از ۱۰٪)، دارا بودن سطوح کراتینین سرمی بالاتر از $2/26$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، دفع پروتئین در خون به مقدار بیش از ۱ گرم در روز، دارا بودن فشارخون دیاستولی/سیستولی بیش از $160/100$ میلی‌متر جیوه، عدم تمایل و شرکت آزمودنی‌ها برای ادامه پژوهش و داشتن محدودیت پزشکی و یا سایر مشکلات برای مشارکت در فعالیت جسمانی بود. در نهایت تعداد ۲۴ نفر به عنوان آزمودنی نهایی انتخاب شدند و در ادامه افراد به طور تصادفی به دو گروه تمرین هوازی (AT) (۱۲ نفر) و کنترل (C) (۱۲ نفر) تقسیم شدند.

پروتکل تمرین هوازی

پروتکل تمرینی پژوهش حاضر برگرفته از مطالعه فارینها و همکاران (۲۰۱۵) است (۲۹) که به مدت ۱۲ هفته و ۳ جلسه در هر هفته اجرا شد. پروتکل تمرینی برای این افراد شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن (جاکینگ و حرکات کششی)، بدنه اصلی تمرین (۳۰-۶۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت ۵۰-۶۵ درصد ضربان قلب ماکزیمم) و

بالاتر است (۱۹). با این حال، شواهد علمی این مزایا برای بیماران سالمند مبتلا به سندروم متابولیک کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در میان برنامه‌های فعالیت ورزشی، تمرین هوازی به‌طور سنتی به عنوان یک مؤلفه ضروری در مدیریت بالینی برای افراد مسن و همچنین بیماران متابولیکی شامل سندروم متابولیک و دیابت نوع ۲ است (۲۰). تمرین ورزشی می‌تواند اثرات مفیدی بر کاهش چاقی احشایی، عوامل خطرزای قلبی عروقی و متابولیکی مرتبط با سندروم متابولیک (۲۱-۲۳)، تغییرات در ترشح آدیپوکاین‌ها (۲۴) و همچنین آزاد سازی سایتوکین‌های پیش التهابی از جمله $TNF-\alpha$ (۲۵، ۲۶) داشته باشد. با توجه به گسترش مطالعات بالینی و آزمایشگاهی و شناسایی عوامل پیش‌گویی کننده خطرات قلبی، آثار تمرینات ورزشی بر این ماکرها نو ظهور درک نشده است. در ارتباط با تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح سرمی $GDF-15$ مطالعات بسیار محدودی وجود دارد. در این راستا، گالیرا و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که ورزش حاد منجر به افزایش قابل ملاحظه‌ای $GDF-15$ حتی بدون رسیدن به سطح پاتولوژیکی در بازیکنان راگبی می‌گردد (۲۷). مونک و همکاران (۲۰۱۱) نیز نشان دادند که تمرینات ورزشی بیشتر از ۶ ماه هیچ تأثیری در پاسخ پلاسمایی $GDF-15$ در بیماران مبتلا به عروق کرونری پایدار نداشت (۲۸). بنابراین، با توجه به اهمیت بالینی $GDF-15$ و عدم درکی از پاسخ $GDF-15$ به تمرینات هوازی در افراد سالمند مبتلا به سندروم متابولیک، پژوهش حاضر به منظور بررسی تأثیر تمرین هوازی بر $GDF-15$ و مقاومت به انسولین در زنان سالمند مبتلا به سندروم متابولیک طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

روش پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون با پس‌آزمون بود. جامعه آماری پژوهش حاضر زنان سالمند آسایشگاه خیریه کهریزک استان البرز بودند که از بین افراد داوطلب برای حضور در

انسولین (mu/L) × گلوکز ناشتا (mg/dl) HOMA =
/۴۰۵ [ناشتایی]

روش آماری

پس از تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو - ویلک، از آزمون t همبسته برای مقایسه اختلاف درون‌گروهی (بین پیش‌آزمون با پس‌آزمون) و از آزمون t مستقل برای مقایسه اختلاف بین گروهی (بین گروه کنترل با گروه تمرین) استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند و سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

اطلاعات توصیفی و تحلیل‌های استنباطی متغیرهای تحقیق در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون t همبسته نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی اثرات معنی‌داری بر کاهش وزن بدن، BMI، دور کمر، گلوکز و مقاومت به انسولین و همچنین GDF-15 سرمی داشت ($P < 0/05$). در حالی که تغییرات انسولین سرمی در اثر تمرین هوازی معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). همچنین، مقایسه بین گروه تمرین هوازی با کنترل با استفاده از آزمون t مستقل نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی منجر به کاهش معنی‌دار GDF-15 و گلوکز سرمی، شاخص مقاومت به انسولین و همچنین دور کمر نسبت به گروه کنترل شد ($P < 0/05$). با این حال، تفاوت معنی‌داری در تغییرات انسولین، وزن بدن و BMI بین گروه تمرین هوازی و کنترل مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۱۰ دقیقه سرد کردن (راه رفتن و حرکات کششی) بود. به منظور رعایت اصل اضافه بار، مدت تمرین در هفته اول ۳۰ دقیقه و شدت تمرین با ۵۰ درصد ضربان قلب ماکزیمم به صورت پیش‌رونده افزایش یافت و در هفته پایانی به مدت ۶۰ دقیقه و شدت ۶۵ درصد ضربان قلب ماکزیمم رسید (۲۹). در طول ۱۲ هفته، گروه کنترل (C) هیچ نوع فعالیت ورزشی بدنی را تجربه نکردند.

جمع‌آوری نمونه‌ها و اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون صورت گرفت. برای این منظور، اندازه‌گیری متغیرهای ترکیب بدنی شامل قد با قدسنج دیواری، وزن با ترازوی مدرج شده، نمایه توده بدنی (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به متر) و دور کمر با متر نواری صورت گرفت. نمونه‌های خونی نیز یک هفته پیش از شروع پروتکل تحقیق و همچنین ۴۸ ساعت پس از اتمام آن بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه به عمل آمد. نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی به مقدار ۵ سی‌سی صورت گرفته و در لوله‌های ونوجکت فاقد ماده ضد انعقاد ریخته و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۵۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شد و سرم جداسازی شده در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد برای ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی منجمد و نگهداری شد. برای اندازه‌گیری گلوکز خون از روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت‌های پارس آزمون (ایران) انجام شد. مقادیر سرمی انسولین و GDF-15 با استفاده از کیت‌های شرکت Antibodies online با حساسیت (به ترتیب) ۴ میکرو واحد بر میلی‌لیتر، ۰/۴۶۹ نانو گرم بر میلی‌لیتر و ۲/۵۸ پیکو گرم بر میلی‌لیتر به روش الایزای ساندویچی اندازه‌گیری شد. همچنین، شاخص مقاومت به انسولین با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز خون و با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۳۰).

جدول ۱. تغییرات مولفه‌های متابولیسی و ترکیب بدنی

P بین-گروهی	t	P درون-گروهی	t	P		ت	میانگین	مرحله	متغیر
				میانگین	درون‌گر و هی				
۰/۵۹	۰/۵۳	۰/۰۰۱*	۱۰/۸۱	۸۹/۵۱±۷/۰۴	۰/۹۴	-۰/۰۷	۸۸/۴۵±۶/۳۱	پیش‌آزمون	وزن (kg)
				۸۷/۰۵±۶/۵۲			۸۸/۸۵±۶/۳۵	پس‌آزمون	
۰/۱۶	۱/۴۲	۰/۰۰۱*	۱۱/۵۴	۳۴/۱۸±۱/۵۷	۰/۹۱	-۰/۱۱	۳۴/۱۰±۱/۴۳	پیش‌آزمون	BMI
				۳۳/۲۵±۱/۴۳			۳۴/۲۶±۱/۵۷	پس‌آزمون	
۰/۰۳†	۲/۲۸	۰/۰۰۱*	۹/۹۴	۹۳/۱۶±۳/۰۱	۰/۷۲	-۰/۳۶	۹۳/۵۸±۳/۵۰	پیش‌آزمون	دور کمر (m)
				۹۰/۵۸±۲/۵۰			۹۳/۹۱±۳/۸۴	پس‌آزمون	
۰/۳۱	۱/۵۶	۰/۱۹	۱/۳۷	۱۶/۴۷±۲/۷۶	۰/۳۲	-۱/۰۲	۱۷/۶۸±۲/۴۷	پیش‌آزمون	انسولین (µu/ml)
				۱۶/۲۰±۲/۵۴			۱۷/۹۰±۳/۰۶	پس‌آزمون	
/۰۰۸†	۲/۹۱	۰/۰۰۱*	۱۰/۱۶	۱۳۷/۵۰±۱۰/۵۸	۰/۷۲	-۰/۳۵	۱۳۸/۵۸±۱۰/۰۸	پیش‌آزمون	گلوکز (mg/dl)
				۱۲۵/۷۵±۱۰/۴۰			۱۳۸/۸۳±۱۲/۲۰	پس‌آزمون	
۰/۰۴†	۲/۱۱	۰/۰۰۱*	۶/۸۹	۵/۶۵±۱/۳۳	۰/۲۸	-۱/۱۲	۶/۱۰±۱/۲۳	پیش‌آزمون	شاخص مقاومت به انسولین
				۵/۰۸±۱/۱۷			۶/۲۱±۱/۵۱	پس‌آزمون	
۰/۰۳†	۲/۲۷	۰/۰۰۱*	۷/۷۰	۹۴۴/۲۵±۲۵۷/۲۹	۰/۵۹	-۰/۵۵	۱۰۰۰/۶۶±۲۲۰/۵۵	پیش‌آزمون	GDF-15 (pg/ml)
				۷۸۸/۸۳±۲۲۹/۵۹			۱۰۰۷/۹۱±۲۴۳/۱۲	پس‌آزمون	

* تفاوت معنی داری نسبت به پیش‌آزمون ($P < 0/05$)† معنی داری نسبت به گروه کنترل ($P < 0/05$)

بحث

GDF-15 یک علامت پیش‌آگهی و تشخیصی برای بیماری‌های قلبی عروقی و متابولیسی مانند دیابت است؛ به طوریکه نقش بالقوه آن به عنوان یک فاکتور محافظت کننده در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی، چاقی و پاسخ التهابی ارائه شده است. با این وجود، اطلاعات کمی از پاسخ **GDF-15** به تمرینات ورزشی وجود دارد. مهم ترین یافته پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی با کاهش قابل توجه **GDF-15** سرمی در زنان سالمند مبتلا به سندروم متابولیک همراه است. در ارتباط با آثار تمرینات ورزشی مطالعات محدودی گزارش شده است؛ در این راستا، اخیراً کلینرت و همکاران (۲۰۱۸) افزایش سطوح گردش **GDF-15** را

در پاسخ به یک ساعت فعالیت ورزشی دوچرخه زیر بیشینه در انسان گزارش کردند (۳۱). همچنین، نجوئو و همکاران (۲۰۰۹) نیز افزایش گردش **GDF-15** را پس از ۲۴۵ کیلومتر دویدن ماراتون گزارش کردند (۳۲). نتایج مطالعات مذکور به دلیل تفاوت‌های اساسی در روش تحقیق از جمله تفاوت در نوع تمرینات ورزشی (تک جلسه‌ای در مقابل یک دوره تمرین ۱۲ هفته‌ای) وضعیت سلامتی و سطح آمادگی جسمانی آزمودنی‌ها و همچنین اندازه گیری **GDF-15** بعد از هر دو وعده غذایی و فعالیت ورزشی قابل مقایسه با یافته‌های مطالعه حاضر نمی‌باشند. با وجود این، از یافته‌های مطالعات قبلی می‌توان متصور شد که فعالیت ورزشی حاد ممکن است منجر به افزایش **GDF-15** شود (۳۲، ۳۱، ۲۷).

آن باشد (۴۶)؛ وضعیت متابولیکی مشابهی که برای سایر هورمون‌ها از جمله انسولین و لپتین نیز گزارش شده است (۴۷). بنابراین، احتمال می‌رود که کاهش GDF-15 در نتیجه تمرین هوازی به واسطه بهبود وضعیت التهابی و به دنبال آن کاهش نیاز به افزایش جبرانی این هورمون باشد. فرضیه ای که نیازمند بررسی‌های بیشتری دارد.

علاوه بر این، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی روش مناسبی برای بهبود مقاومت به انسولین و کاهش گلوکز سرمی می‌باشد، در حالی که تأثیری بر انسولین نداشت. اگرچه مطالعاتی از عدم تأثیر گذاری تمرین هوازی بر مقاومت به انسولین وجود دارد (۴۸)، با وجود این، بسیاری از مطالعات قبلی آثار مثبت تمرینات هوازی را بر بهبود مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ (۴۹)، افراد چاق و دارای اضافه وزن (۵۰)، زنان مبتلا به سرطان (۵۱) و همچنین بیماران سندروم متابولیکی (۵۲) را گزارش کرده اند. در همین زمینه، آزالی و همکاران (۲۰۱۷) بهبود مقاومت به انسولین و کاهش گلوکز سرمی را پس از هشت هفته تمرین هوازی در مردان مبتلا به سندروم متابولیک گزارش کردند. مکانیسم‌های درگیر در بهبود مقاومت به انسولین می‌تواند گسترده باشد، با این حال، این تغییرات ممکن است وابسته به بهبود وزن بدن و یا مستقل از آن باشد. چاقی بدن به ویژه انباشت چربی احشایی منجر به توسعه مقاومت به انسولین می‌شود؛ در حالی که کاهش چاقی شکمی به واسطه تمرین ورزشی می‌تواند منجر به بهبود مقاومت به انسولین و همچنین افزایش حساسیت به انسولین در کبد شود (۳۵). در مطالعه حاضر نیز کاهش چاقی شکمی در نتیجه تمرین هوازی به وضوح مشخص بود و ممکن است دلیلی بر بهبود مقاومت به انسولین باشد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد تمرین هوازی نقش موثری در بهبود حساسیت عضلات اسکلتی به انسولین و به دنبال آن کاهش گلوکز سرمی داشته باشد. در واقع، این اثرات تمرین هوازی ممکن است به واسطه ارتقاء جذب گلوکز در عضلات (۵۸)، کاهش

ارتباط با آثار تمرینات ورزشی (سازگاری) نتایج بسیار محدودی وجود دارد و ادبیات پژوهش به صورت متناقض است. مونک و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که تمرین ورزشی اثراتی بر GDF-15 سرمی در بیماران با آنژین صدری ندارد (۳۳). اخیراً نیز ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند، ۱۲ هفته تمرین هوازی پیش رونده منجر به افزایش معنی دار GDF-15 در افراد چاق می‌شود (۳۴) که نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی ندارد. نتایج حاصل از مطالعات قبلی نشان داده است که افراد مبتلا به چاقی یا دیابت غلظت GDF-15 بالاتری نسبت افراد سالم دارند (۳۵-۳۷). علاوه بر این، سطوح GDF-15 در افراد چاق با اختلال در تحمل گلوکز (نسبت به افراد فاقد اختلال در تحمل گلوکز) نیز به طور قابل توجهی بالاتر است (۳۸). همچنین، نتایج مطالعات دیگر نشان داده است که GDF-15 پایه با ابتلا به مقاومت به انسولین درآینده و اختلال در کنترل گلوکز (۳۹،۳۸) و همچنین فاکتورهای التهابی مانند CRP (۴۰) مرتبط است. از سویی دیگر، افزایش GDF-15 با روش‌های دارویی یا بیش بیان ژن آن منجر به کاهش چشمگیر وزن بدن، توده چربی، کاهش مقادیر تری گلیسرید و کلسترول و بهبود تحمل گلوکز می‌شود (۴۲،۴۱). همچنین، افزایش وزن و توده چربی به دنبال حذف ژن GDF-15 در نمونه‌های حیوانی مشاهده شده است (۴۴،۴۳). با وجود این، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی باعث کاهش قابل توجه GDF-15 می‌شود که با مطالعه ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) و همچنین مطالعات دیگر مبنی بر اثرات مثبت بیش بیان یا دارویی GDF-15 همخوانی ندارد. اگرچه مکانیسم این اثر مشخص نمی‌باشد، افزایش مقادیر GDF-15 در وضعیت‌های التهابی، اختلالات متابولیکی و قلبی ناشی از اثرات ضد التهابی و همچنین تعدیل کننده بودن این هورمون است (۴۵). در واقع، احتمال می‌رود که افزایش GDF-15 به عنوان یک پپتید ضد التهابی در وضعیت‌های پاتولوژیک مانند سندروم متابولیک یا پیش دیابتی، به واسطه نقش جبرانی

مطالعه حاضر مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشی پژوهشکده علوم ورزشی ایران با کد IR.SSRI.REC.1398.623 است.

حامی مالی

مقاله حاضر مستخرج از طرح پژوهشی مصوب در دانشگاه آزاد اسلامی واحد هشتگرد با شماره مجوز ۱/۶۳۳۶۹ است که با حمایت مالی این دانشگاه اجرا شده است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش مقاله حاضر مشارکت داشتند.

سپاس‌گزاری

بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی را از تمامی آزمودنی‌ها در مرکز سالمندان کهریزک (کرج) اعلام می‌داریم.

تضاد منافع

هیچ نوع تضاد منافی وجود ندارد.

منابع

1. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association 2001 16;285(19):2486-97.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. The Journal of the American Medical Association 2002;287(3):356-9.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA: the journal of the American Medical Association 2002;287(3):356-9.
4. Xiao R-P, Tomhave ED, Wang D-J, Ji X, Boluyt MO, Cheng H, et al. Age-associated reductions in cardiac beta1-and beta2-adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. The

فرآورده‌های چربی و افزایش ظرفیت اکسیداسیون لیپیدها در سلولهای عضلانی (۵۹)، تنظیم مثبت تحریک مسیر سیگنالینگ توسط انسولین (۵۸) و بهبود نشانگرهای التهابی (۶۰) ایجاد شود. بنابراین، ممکن است تمرین هوازی به واسطه آثار متابولیکی مؤثر بر عضلات اسکلتی منجر به بهبود مقاومت به انسولین شده باشد.

علی‌رغم محدودیت‌های مطالعه حاضر از جمله عدم مقایسه سطوح پایه GDF-15 و همچنین پاسخ این هورمون به تمرین هوازی با افراد سالم؛ یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی ممکن است منجر به بهبود شاخص‌های متابولیکی مرتبط با سندرم متابولیک شود که به دنبال آن نیاز جبرانی به GDF-15 کاهش پیدا کرده و مقادیر سرمی آن در نتیجه تمرین هوازی کاهش یابد. مطالعات بیشتر در این زمینه با رفع محدودیت‌های مطالعه حاضر و همچنین بررسی فرضیه پیشنهادی برای کاهش GDF-15 با تمرین هوازی ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

- Journal of Clinical Investigation 1998;101(6):1273-82.
5. Ritchie S, Connell J. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2007;17(4):319-26.
 6. Wang CCL, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus—mechanisms, management, and clinical considerations. Circulation 2016;133(24):2459-502.
 7. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2004;350(7):664-71.
 8. Hsu L-A, Wu S, Juang J-MJ, Chiang F-T, Teng M-S, Lin J-F, et al. Growth Differentiation Factor 15 May Predict Mortality of Peripheral and Coronary Artery

- Diseases and Correlate with Their Risk Factors. *Mediators of Inflammation* 2017;20:17:9398401
9. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research* 2006;98(3):351-6.
 10. Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein. *Circulation Research* 2006;98(3): 294-7.
 11. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circulation Research* 2006;98(3):342-50.
 12. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011;31(1):203-10.
 13. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *The European Heart Journal* 2009;30(9):1057-65.
 14. Schopfer DW, Ku IA, Regan M, Whooley MA. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (The Heart and Soul Study). *The European Heart Journal* 2014;167(2):186-92.e1.
 15. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age - related disorders. *Geriatrics & gerontology international* 2016;16 Suppl 1:17-29.
 16. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *European Heart Journal* 2009;30(19):2346-53.
 17. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-e67.
 18. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes care* 2014;37(Supplement 1):S14-S80.
 19. Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatrics & Gerontology International* 2009;9(2):105-14.
 20. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Singh MAF, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine & Science In Sports & Exercise* 2009;41(7):1510-1530.
 21. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens J-P, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(2):e56415.
 22. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SRT, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome. *Sports Medicine*. 2013;43(2):121-33.
 23. Pescatello LS, Blanchard BE, Van Heest JL, Maresch CM, Gordish-Dressman H, Thompson PD. The metabolic syndrome and the immediate antihypertensive effects of aerobic exercise: a randomized control design. *BMC cardiovascular disorders*. 2008;8(1):12.
 24. Stefanyk LE, Dyck DJ. The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2010;13(3):255-9.
 25. El-Kader SMA, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes. *African Health Sciences* 2015;15(4):1142-8.
 26. El-Kader SA, Gari A, El-Den AS. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *African Health Sciences* 2013;13(4):857-63.
 27. Galliera E, Lombardi G, Marazzi MG, Grasso D, Vianello E, Pozzoni R, et al. Acute exercise in elite rugby players increases the circulating level of the cardiovascular biomarker GDF-15. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2014;74(6):492-9.
 28. Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2011;45(1):27-32.
 29. Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST, Cardoso MS, Nunes LS, Barcelos RP, et al. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Medicine - Open* 2015;1(1):19.

30. Cummings DM HS, Kolasa KM, Olsson J, Collier D. Insulin resistance status: Predicting weight response in overweight children. *rchives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2008;162(8):764-8.
31. Kleinert M, Clemmensen C, Sjoberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JFP, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. *Molecular Metabolism* 2018;9:187-91.
32. Tchou I, Margeli A, Tsironi M, Skenderi K, Barnet M, Kanaka-Gantenbein C, et al. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals* 2009;14(6):418-22.
33. Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2011;45(1):27-32.
34. Zhang H, Fealy CE, Kirwan JP. Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2019; 316(5):E829-E836.
35. Dostálová I, Roubíček T, Bártlová M, Mráz M, Lacinová Z, Haluzíková D, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *European Journal of Endocrinology* 2009;161(3):397-404.
36. Vila G, Riedl M, Anderwald C, Resl M, Handisurya A, Clodi M, et al. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients. *Clinical Chemistry*. 2011;57(2):309-16.
37. Sugulle M, Dechend R, Herse F, Weedon-Fekjaer MS, Johnsen GM, Brosnihan KB, et al. Circulating and placental growth-differentiation factor 15 in preeclampsia and in pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Hypertension* 2009;54(1):106-12.
38. Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, Magnone MC, Haefliger C, Bobadilla M, et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial. *European Journal of Endocrinology* 2012;167(5):671-8.
39. Bao X, Borné Y, Muhammad IF, Nilsson J, Lind L, Melander O, et al. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer-Cardiovascular Cohort. *Diabetologia* 2019;62(1):78-86.
40. Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology* 2008;150(4):1688-96.
41. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin C-N, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nature medicine* 2017;23(10):1150.
42. Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW-W, Bauskin AR, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF- β superfamily cytokine MIC-1. *Nature Medicine* 2007;13(11):1333.
43. Bonaterra GA, Zügel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, et al. Growth differentiation factor - 15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin - 6 - dependent inflammatory response to vascular injury. *Journal of the American Heart Association* 2012;1(6): e002550.
44. Tsai VW-W, Macia L, Johnen H, Kuffner T, Manadhar R, Jørgensen SB, et al. TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 is a physiological appetite and body weight regulator. *PloS One* 2013;8(2):e55174.
45. Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN. Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE $^{-/-}$ mice from the development of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology* 2012;21(6):499-505.
46. Yalcin MM, Altinova AE, Akturk M, Gulbahar O, Arslan E, Ors Sendogan D, et al. GDF-15 and hepcidin levels in nonanemic patients with impaired glucose tolerance. *Journal of Diabetes Research* 2016;2016.
47. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet* 1996;348(9021): 159-61.
48. Walton RG, Finlin BS, Mula J, Long DE, Zhu B, Fry CS, et al. Insulin - resistant subjects have normal angiogenic response to aerobic exercise training in skeletal muscle, but not in adipose tissue. *Physiological Reports* 2015;3(6):e12415.
49. Motahari-Tabari N, Ahmad Shirvani M, Shirzad-E-Ahoodashty M, Yousefi-Abdolmaleki E, Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial.

- Global Journal of Health Science 2014;7(1):115-21.
50. Le S, Mao L, Lu D, Yang Y, Tan X, Wiklund P, et al. Effect of aerobic exercise on insulin resistance and central adiposity disappeared after the discontinuation of intervention in overweight women. *Journal of Sport and Health Science* 2016;5(2):166-70.
51. Bruno E, Roveda E, Vitale J, Montaruli A, Berrino F, Villarini A, et al. Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women. *European Journal of Cancer* 2018;27(2):e12617.
52. Azali Alamdari K, Ghorbanian B. Effect of aerobic training on serum adiponectin and ctp-3 in males with metabolic syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2017;18(5):368-77.
53. Musa DI, Adeniran SA, Dikko A, Sayers SP. The effect of a high-intensity interval training program on high-density lipoprotein cholesterol in young men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2009; 23(2):587-92.
54. Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Løvø KT, Gullikstad LR, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *American Heart Journal* 2009;158(6):1031-7.
55. Swift DL, Houmard JA, Slentz CA, Kraus WE. Effects of aerobic training with and without weight loss on insulin sensitivity and lipids. *PloS One* 2018;13(5):e0196637.
56. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, Stølen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clinical Science* 2008;115(9):283-93.
57. Thomas T, Adeniran S, Iltis P, Aquiar C, Albers J. Effects of interval and continuous running on HDL-cholesterol, apoproteins A-1 and B, and LCAT. *Canadian Journal of Applied Sport Sciences* 1985;10(1):52-9.
58. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10(1):12.
59. Turcotte LP, Fisher JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Physical Therapy* 2008;88(11):1279-96.
60. Motahari-Tabari N, Shirvani MA, Shirzad-e-Ahoodashty M, Yousefi-Abdolmaleki E, Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Glob J Health Science* 2015;7(1):115.

Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
27th Year, No.144
December 2019-
January 2020*

Received: 23/09/2019

Last revised: 07/12/2019

Accepted: 15/12/2019

The effect of aerobic training on serum levels of Growth differentiation factor-15 and insulin resistance in elderly women with metabolic syndrome

Kamilia Moghadami1*, Maryam Shabani1, Mousa Khalafi2

1. Department of Exercise Physiology, Islamic Azad University, Hashtgerd Branch, Alborz, Iran

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Rasht

* Corresponding author e-mail: kamilia1351@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Aerobic training plays an important role in the improvement of cardiovascular-metabolic disorders associated with aging and metabolic syndrome; however, the role of this type of training on growth differentiation factor-15 (GDF-15) as a new biomarker for predicting cardiac disorders is not understood. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effect of aerobic training on serum levels of GDF-15 and insulin resistance index in elderly women with metabolic syndrome.

Materials and Method: 24 elderly women with metabolic syndrome (age: 65.37 ± 4.08 , weight: 88.98 ± 6.56 kg, BMI: 34.14 ± 1.47) were randomly divided into two groups of aerobic training (n=12) and control group (n=12). The aerobic training protocol was administered for 12 weeks, three sessions per week at an intensity of 65-50% of maximum heart rate. Serum samples were collected in pre-test and post-test for ELISA using insulin, glucose and GDF-15.

Results: Results of data analysis showed that aerobic training resulted in a significant decrease in serum GDF-15 compared to control group ($P < 0.05$). Also, aerobic training was associated with a significant decrease in serum glucose and insulin resistance ($P < 0.05$), while it had no effect on serum insulin ($P > 0.05$).

Conclusion: It seems that aerobic training has an effective role in reducing serum GDF-15, which may be due to the improvement of metabolic parameters and consequently a reduction in the need for GDF-15 compensation.

Keywords: Aerobic training, GDF-15, Insulin resistance, Metabolic syndrome, Aging