

## تأثیر تمرین هوازی و مصرف مکمل عصاره سیر کهنه بر سطوح پلاسمایی فتوئین A و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر چاق

پریسا خبیری<sup>۱</sup>، دکتر محمد رحمان رحیمی<sup>۱</sup>، دکتر ایرج رشیدی<sup>۲</sup>، دکتر سید ارشاد ندایی<sup>۳</sup>

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران، ۲) گروه علوم تشریح و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، ۳) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: استان کردستان، شهر سنندج، بلوار پاسداران، دانشگاه کردستان، کدپستی: ۶۶۱۷۷۱۵۱۷۵، پریسا خبیری؛ e-mail: [P.khabiri@uok.ac.ir](mailto:P.khabiri@uok.ac.ir)

### چکیده

**مقدمه:** هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی و مکمل عصاره سیر کهنه بر سطوح پلاسمایی فتوئین A و مقاومت به انسولین بود. مواد و روش‌ها: چهل سر موش صحرایی نر اسپراگ داوولی، به مدت ۹ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب (۳۲ سر) و رژیم غذایی استاندارد (۸ سر) قرار گرفتند. پس از القا چاقی در موش‌های گروه تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، موش‌های این گروه به ۴ زیر گروه شامل: شاهد چاق (OC)، مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه (AGE)، تمرین هوازی (AT) و مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه+تمرین هوازی (AGE+AT) تقسیم شدند و مداخله به مدت ۸ هفته ادامه یافت. موش‌های گروه تغذیه با رژیم غذایی استاندارد (C) نیز به مدت ۸ هفته به رژیم غذایی خود ادامه دادند. عصاره سیر کهنه روزانه با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق گاوژ به موش‌ها خورانده می‌شد. تمرین هوازی نیز شامل پنج روز دویدن در هفته روی تردمیل بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله و پس از ۱۲ ساعت ناشتا، نمونه‌های خونی جمع‌آوری شدند و سطوح فتوئین A، انسولین و گلوکز پلازما مورد سنجش قرار گرفتند. یافته‌ها: سطوح فتوئین A پلازما به دنبال تمامی مداخلات (AGE+AT، AT، AGE) در مقایسه با OC کاهش معنی‌دار نشان داد (به ترتیب ۲۶/۳۸±۴/۴۲، ۱۹/۸، ۲۲/۸۷±۳/۵۰، ۳۰/۵ درصد، ۱۷/۲۱±۲/۲۰، ۴۷/۷ درصد، در مقایسه با ۳۲/۹۳±۶/۵۶. به ترتیب  $p=0/020$ ،  $p=0/001$ ،  $p=0/001$ ). انسولین پلازما نیز به دنبال تمامی مداخلات کاهش معنی‌دار نشان داد (به ترتیب ۱/۰۴±۰/۱۳، ۳۳/۳، ۰/۷۳±۰/۱۵، ۵۳/۲ درصد، ۰/۶۶±۰/۱۳، ۵۷/۶ درصد، در مقایسه با ۱/۵۶±۰/۱۳، تمامی مداخلات  $p=0/001$ ). گلوکز پلازما تنها به دنبال AGE+AT کاهش معنی‌دار نشان داد (۱۱۲/۶۵±۶/۲۰ در مقایسه با ۱۲۷/۶۰±۷/۸۵، ۱۱/۷ درصد،  $p=0/001$ ). مقاومت به انسولین نیز به دنبال تمامی مداخلات کاهش معنی‌دار نشان داد (به ترتیب ۰/۳۱±۰/۰۴، ۳۶/۷، ۰/۲۲±۰/۰۴، ۵۵/۱ درصد، ۰/۱۸±۰/۰۴، ۶۳/۲ درصد، در مقایسه با ۰/۴۹±۰/۰۴، تمامی مداخلات  $p=0/001$ ). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که هردوی مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه و تمرین هوازی در کاهش فتوئین A پلازما و بهبود مقاومت به انسولین موثر هستند. با این حال، تمرین هوازی به تنهایی و ترکیب تمرین هوازی+مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه اثرات بیشتری را در مقایسه با مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه نشان دادند.

### واژگان کلیدی: تمرین ورزشی، چاقی، هیپاتوکین، عصاره سیر کهنه

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۸/۱ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۱۱/۱۸ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۱۹

### مقدمه

در ایران، شیوع چاقی از ۵/۹٪ در سال ۱۹۸۰ به ۲۰/۱٪ در سال ۲۰۱۹ رسیده است.<sup>۱</sup> تقریباً ۹۰-۸۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای اضافه وزن یا چاقی هستند.<sup>۲</sup> التهاب خفیف مزمن<sup>۱</sup> یکی از مشخصه‌های چاقی است و با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ ارتباط دارد.<sup>۳-۵</sup> نشان داده شده

چاقی یک بیماری پیچیده است که به ابعاد همه‌گیر رسیده است. شیوع چاقی در سراسر جهان از سال ۱۹۷۵ تقریباً سه برابر شده است، که عمدتاً به دلیل اتخاذ سبک زندگی کم تحرک و مصرف رژیم‌های غذایی با سلامت کمتر می‌باشد.<sup>۱</sup>

راستا اثرات مفید مصرف عصاره سیر کهنه بر برخی شاخص‌های متابولیسم، از جمله مقاومت به انسولین و شاخص‌های التهابی، گزارش شده است.<sup>۱۹</sup> با این حال، شواهدی از اثر عصاره سیر کهنه بر فتوئین A وجود ندارد.

از طرف دیگر، سال‌هاست مشخص شده است که تمرین ورزشی اثرات مفیدی بر توسعه سلامت دارد، سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود و یک راهکار مهم برای پیشگیری و درمان چاقی است.<sup>۲۰</sup> تنظیم ترشح هپاتوکین‌ها<sup>viii</sup> (از جمله فتوئین A) به عنوان یکی از سازوکارهای اثر گذار تمرین ورزشی بر بهبود وضعیت متابولیسم و درمان چاقی شناخته شده است. با این حال، بررسی متون پژوهشی نشان می‌دهد که گزارش‌های متناقضی از اثرات تمرین ورزشی بر سطوح فتوئین A؛ شامل افزایش<sup>۲۱</sup>، کاهش<sup>۲۲،۲۳</sup> و عدم تغییر<sup>۲۴</sup> وجود دارد.

اثرات مفید هم‌افزایی عصاره سیر کهنه و تمرین هوازی بر شاخص‌های متابولیسمی نشان داده شده است،<sup>۲۵</sup> با این حال، تا کنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی اثر ترکیب تمرین هوازی<sup>ix</sup> (AT) و مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه بر سطوح پلاسمایی فتوئین A نپرداخته است. از این رو، در مطالعه حاضر ما به بررسی اثر عصاره سیر کهنه و هم‌چنین ترکیب مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه+تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی فتوئین A و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر چاق پرداختیم.

## مواد و روش‌ها

چهل سر موش صحرایی نر اسپراگ داوولی<sup>x</sup> ۷ هفته‌ای با وزن تقریبی ۱۷۰ گرم از موسسه تحقیقات واکسن و سرم-سازی رازی (کرج، ایران) خریداری شدند. حیوانات پس از انتقال به دانشکده پزشکی کرمانشاه، به مرکز نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده منتقل شدند و در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف و با تعداد ۴ موش در هر قفس، تحت شرایط استاندارد (چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعت، دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰-۶۰ درصد) نگه‌داری شدند. تمام مداخلات حیوانی مطابق با دستورالعمل‌های موسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه کردستان (کد

است که سطوح در گردش خون فتوئین A<sup>i</sup> در چاقی و اختلالات مرتبط، از جمله دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد.<sup>۶</sup> فتوئین A انسانی که سابقاً AHS<sup>ii</sup> نامیده می‌شد، یک گلیکوپروتئین ترشحی است که در کبد تولید می‌شود و یک مهارکننده طبیعی فعالیت تیروزین کینازی گیرنده انسولین در کبد و عضله اسکلتی است.<sup>۷،۸</sup> در پاتوفیزیولوژی سندروم متابولیک و دیابت نوع ۲ نقش مهمی دارد.<sup>۹</sup> فتوئین A، جابجایی حامل نوع ۴ گلوکز<sup>iii</sup> (GLUT4) را در پاسخ به انسولین کاهش می‌دهد. فتوئین A این اثر مهارتی را از طریق Akt و سوبسترای ۱۶۰ کیلو دالتونی آن<sup>iv</sup> (AS160)، که برای انتقال GLUT4 لازم هستند، اعمال کرده و در نهایت منجر به اختلال در جذب گلوکز می‌شود.<sup>۱۰</sup> بعلاوه، فتوئین A به عنوان یک لیگاند درون‌زا برای گیرنده شبه تول ۴ (TLR4)<sup>v</sup> عمل می‌کند، که اسیدهای چرب آزاد را قادر می‌سازد انتقال پیام TLR4 را برای القا مقاومت به انسولین فعال کنند.<sup>۱۱</sup> نشان داده شده است موش‌هایی که بیان ژن فتوئین A در آن‌ها با دستکاری ژنتیک خاموش شده است، نسبت به افزایش وزن؛ به دنبال تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، مقاوم بودند. چربی بدن این موش‌ها به میزان قابل توجهی کاهش یافته بود و به انسولین حساس بودند. این داده‌ها نشان می‌دهد که فتوئین A ممکن است نقش مهمی در تنظیم گلوکز بعد از غذا، حساسیت به انسولین، افزایش وزن و تجمع چربی بدن داشته باشد و ممکن است بتواند یک هدف درمانی برای چاقی، دیابت نوع ۲ و سایر ناهنجاری‌هایی که با مقاومت به انسولین همراه هستند، باشد.<sup>۱۲</sup>

درمان‌های مبتنی بر محصولات طبیعی در سال‌های اخیر سهم قابل توجهی در مدیریت سلامت پیدا کرده‌اند و نشان داده شده است که درمان‌های مبتنی بر محصولات طبیعی اثر نامطلوب بسیار کمتری بر بدن و فرایندهای فیزیولوژیکی داشته و می‌توانند در درمان بیماری‌ها نقش ایفا کنند.<sup>۱۳</sup> برای سیر و عناصر زیستی فعال آن عملکردهای ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی نشان داده شده است.<sup>۱۴</sup> از طرفی، سیر کهنه<sup>vi</sup> (AGE) در مقایسه با سیر تازه خواص آنتی‌گلیکاسیونی<sup>vii</sup><sup>۱۵-۱۷</sup> و آنتی‌اکسیدانی<sup>۱۷،۱۸</sup> بیشتری را نشان می‌دهد. در همین

- i- Fetuin-A
- ii - $\alpha$ 2-Heremans-Schmid Glycoprotein
- iii -Glucose Transporter Type 4
- iv -Akt substrate of 160 kDa
- v- Toll-like Receptor 4
- vi- Aged Garlic Extract
- vii- Antiglycation

viii -Hepatokines  
ix- Aerobic Training  
x- Sprague-Dawley

موش‌ها، به آرامی کاهش می‌یافت.<sup>۲۰</sup> موش‌های گروه شاهد (OC و C) هیچ مداخله‌ای دریافت نمی‌کردند، در تمام طول پژوهش تنها رژیم غذایی مخصوص به خود را دریافت می‌کردند و هیچ‌گونه فعالیت تمرینی نداشتند. جزئیات برنامه تمرین هوازی موش‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- برنامه تمرین هوازی

هفته	هفته	هفته	هفته	هفته	هفته	هفته	هفته	هفته	هفته
هشتم	هفتم	ششم	پنجم	چهارم	سوم	دوم	اول	سازگاری	
۲۷	۲۷	۲۷	۲۷	۲۴	۲۱	۱۸	۱۵	۱۲	سرعت (متر بر دقیقه)
۶۰	۶۰	۵۵	۴۵	۳۵	۳۰	۲۵	۲۰	۱۵	زمان (دقیقه)

### مکمل عصاره سیر کهنه

کپسول ۶۰۰ میلی‌گرمی عصاره سیر کهنه محصولی تجاری با نام کابولیک<sup>ii</sup> است (شرکت واکوناگا<sup>iii</sup> ایالات متحده آمریکا).

موش‌های گروه مکمل (AGE) و (AT+AGE) (۳۰ دقیقه قبل از فعالیت ورزشی)،<sup>۲۱</sup> با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم<sup>۲۲</sup> هر روز، یک مرتبه، به مدت هشت هفته، از طریق گاوآژ مکمل عصاره سیر کهنه حل شده در آب را دریافت می‌کردند، به موش‌های گروه‌های دیگر نیز، به مدت هشت هفته، هر روز، یک مرتبه، از طریق گاوآژ آب خورنده می‌شد (دارونما). پیش از شروع مداخلات، موش‌های تمامی گروه‌ها به مدت ۲ روز تحت آشنایی با گاوآژ قرار گرفتند (روزی یک مرتبه با آب).

### خون‌گیری

در پایان هشت هفته، و پس از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین مداخلات، موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا نگه داشته شدند. سپس موش‌ها با تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از بیهوشی، از طریق شکافتن قفسه سینه، خونگیری از قلب انجام شد. خون‌ها داخل لوله‌های خون‌گیری خلأ حاوی ماده اتیلن دی آمین تترا استیک اسید<sup>iv</sup> (EDTA) ریخته شد و به مدت ۲۰ دقیقه با دور ۲۰۰۰ یونیورسال R ۳۲۰، ساخت کشور آلمان) در دمای ۴ درجه

تائید (IR.UOK.REC.1400.16) انجام شد. پس از یک هفته سازگاری با محیط جدید، موش‌ها به طور تصادفی در دو گروه تغذیه با غذای پرچرب (۲۲ سر) و تغذیه با غذای استاندارد (۸ سر) به مدت ۹ هفته قرار گرفتند. پس از پایان ۹ هفته و القا چاقی در موش‌های گروه تغذیه با غذای پرچرب (تائید چاقی با استفاده از شاخص لی<sup>i</sup>)،<sup>۲۶،۲۷</sup> موش‌های این گروه به طور تصادفی به ۴ زیرگروه ۸ سری شامل شاهد چاق (تغذیه با غذای پرچرب) (OC)، گروه مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه (تغذیه با غذای پرچرب + مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه) (AGE)، گروه تمرین هوازی (تغذیه با غذای پرچرب + تمرین هوازی) (AT) و گروه تمرین هوازی + مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه (تغذیه با غذای پرچرب + مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی) (AT+AGE) تقسیم شدند. موش‌های گروه شاهد (تغذیه با غذای استاندارد) (C) نیز رژیم غذایی خود را به مدت ۸ هفته ادامه دادند. رژیم غذایی استاندارد شامل ۱۰ درصد چربی، ۷۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین بود. بعلاوه، رژیم غذایی پرچرب شامل ۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین بود که به سفارش پژوهشگر توسط مرکز تولید غذای فشرده موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی (کرج، ایران) تهیه شد.<sup>۲۸</sup>

### برنامه تمرین

موش‌های گروه تمرین هوازی (AT و AGE+AT)، با رعایت اصل اضافه بار، پنج روز در هفته به مدت ۸ هفته به تمرین هوازی پرداختند.<sup>۲۹</sup> قبل از شروع برنامه تمرین هوازی، موش‌ها پنج روز به آشناسازی با تردمیل (تکنیک آزما، مدل TR-520، ساخت ایران) پرداختند، که شامل ۱۵ دقیقه تمرین با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد بود. از هفته اول تا هفته چهارم، هر هفته ۳ متر بر دقیقه به سرعت تمرین و ۵ دقیقه به مدت زمان تمرین افزوده می‌شد. از هفته چهارم تا ششم هر هفته ۱۰ دقیقه به مدت زمان تمرین اضافه می‌شد و مدت تمرین در هفته هفتم و هشتم ۶۰ دقیقه بود. سرعت تمرین که در هفته چهارم ۲۴ متر بر دقیقه بود، از هفته پنجم تا هفته هشتم ۲۷ متر بر دقیقه ثابت ماند. هر جلسه تمرین ابتدا با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع می‌شد و به مرور به سرعت آن اضافه می‌شد. در پایان جلسات تمرینی نیز سرعت دستگاه در مدت ۳ دقیقه؛ به منظور سرد کردن

ii -Kyolic

iii- Wakunaga

iv- Ethylenediaminetetraacetic Acid

v- Hettich

i- Lee Index

استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی مقایسه تغییرات بین گروه‌ها استفاده شد. به منظور بررسی رابطه بین سطوح فتوئین A پلاسمایی و میزان مقاومت به انسولین از آزمون همبستگی پیرسون<sup>ix</sup> استفاده شد. تمام آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد و سطح معنی‌داری  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و ایجاد چاقی منجر به افزایش معنی‌دار سطوح پلاسمایی فتوئین A در موش‌های چاق در مقایسه با موش‌های گروه شاهد شد ( $32/92 \pm 6/56$ ) در مقایسه با ( $13/28 \pm 1/28$ )،  $13/28 \pm 1/28$  درصد ( $P=0/001$ ). تمامی مداخلات (مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، تمرین هوازی، مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی) منجر به کاهش معنی‌دار سطوح فتوئین A پلاسمای شدند (به ترتیب  $26/38 \pm 4/42$ ،  $19/8$  درصد و  $p=0/02$ ،  $22/87 \pm 3/50$ ،  $30/5$  درصد و  $p=0/001$ ،  $17/21 \pm 2/20$ ،  $p=0/001$  و  $47/7$  درصد و  $p=0/001$ ). میزان کاهش فتوئین A پلاسمای به دنبال مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی در مقایسه با مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p=0/001$ ) و در مقایسه با گروه تمرین هوازی به صورت لب‌مرزی<sup>x</sup> معنی‌دار بود ( $p=0/059$ ). بین اثر مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه بر سطوح پلاسمایی فتوئین A در مقایسه با تمرین هوازی، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $p=0/424$ ) (نمودار ۱).

سانتی‌گراد سانتی‌فیوژ شدند. پلاسمای جداسازی شده به لوله‌های کرایو منتقل و تا زمان انجام آزمایش در فریزر  $-80$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

### اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی

سطوح فتوئین A پلاسمایی با استفاده از روش الیزا<sup>i</sup> (ELISA) ساندویچی با استفاده از کیت مخصوص موش نواس بیولوژیک<sup>ii</sup> ساخت کشور آمریکا، با شماره کاتالوگ NBP2-78752 با حساسیت  $6/25$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات  $4/1$  درصد، مطابق با دستورالعمل موجود در بروشور کیت سنجیده شد. میزان انسولین پلاسمایی نیز با استفاده از روش الیزا ساندویچی با استفاده از کیت مخصوص موش کریتو دیاگنوستیک<sup>iii</sup> ساخت کشور آمریکا، با شماره کاتالوگ DEIA1897، با حساسیت  $0/05$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات  $2/7$  درصد، مطابق با دستورالعمل موجود در بروشور کیت سنجیده شد.

گلوکز پلاسمای با روش فتومتریک<sup>iv</sup>، با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران، با حساسیت  $5$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب تغییرات  $1/74$  درصد، بر اساس دستورالعمل موجود در بروشور کیت سنجیده شد. اساس سنجش تشکیل محصول قرمز رنگ کینونیمین<sup>v</sup> به دنبال واکنش آب اکسیژنه آزاد شده از گلوکز در مجاورت آنزیم گلوکز اکسیداز، با  $4$ -آمینو آنتی پیرین و فنول، در مجاورت آنزیم پراکسیداز می‌باشد. مقادیر کینونیمین تشکیل شده، که با مقادیر گلوکز رابطه مستقیم دارد، به سبب رنگ محصول، با روش فتومتریک قابل اندازه‌گیری می‌باشد.

به منظور تخمین مقاومت به انسولین، مدل هومئوستاز ارزیابی مقاومت به انسولین<sup>vi</sup> (HOMA-IR)، با فرمول زیر به کار گرفته شد: گلوکز ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)  $\times$  انسولین ناشتا (نانوگرم بر میلی‌لیتر)  $\div 40.5$ .<sup>۱۹</sup> وزن بدن موش‌های صحرایی نیز هر هفته با ترازوی دیجیتالی مورد سنجش قرار می‌گرفت.

### روش آماری

از آزمون شاپیرو ویلک<sup>vii</sup> برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و از آزمون لوین<sup>viii</sup> برای بررسی همگنی واریانس‌ها

i- Enzyme-linked Immunosorbent Assay

ii- Novus Biologicals

iii- Creative Diagnostics

iv- Photometric Method

v- Quinoneimine

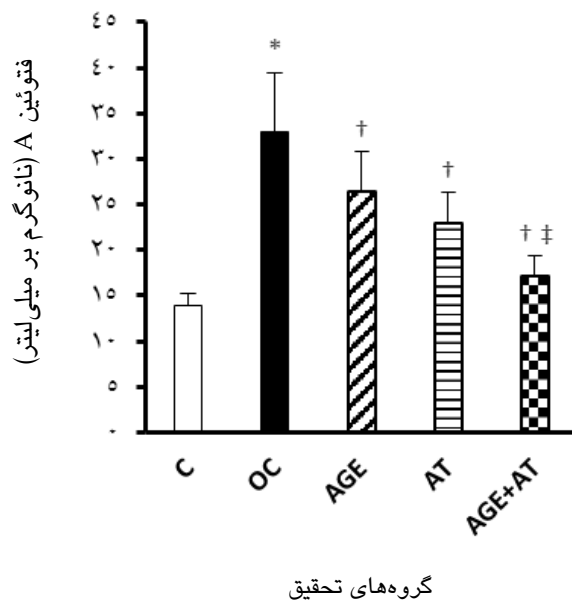
vi- Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

vii- Shapiro-Wilk Test

viii -Levene's test

ix -Pearson Correlation Test

x- Marginally



نمودار ۱- فتوئین A پلاسما؛ C: شاهد استاندارد، OC: شاهد چاق، AGE: مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، AT: تمرین هوازی، AGE+AT: مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی.

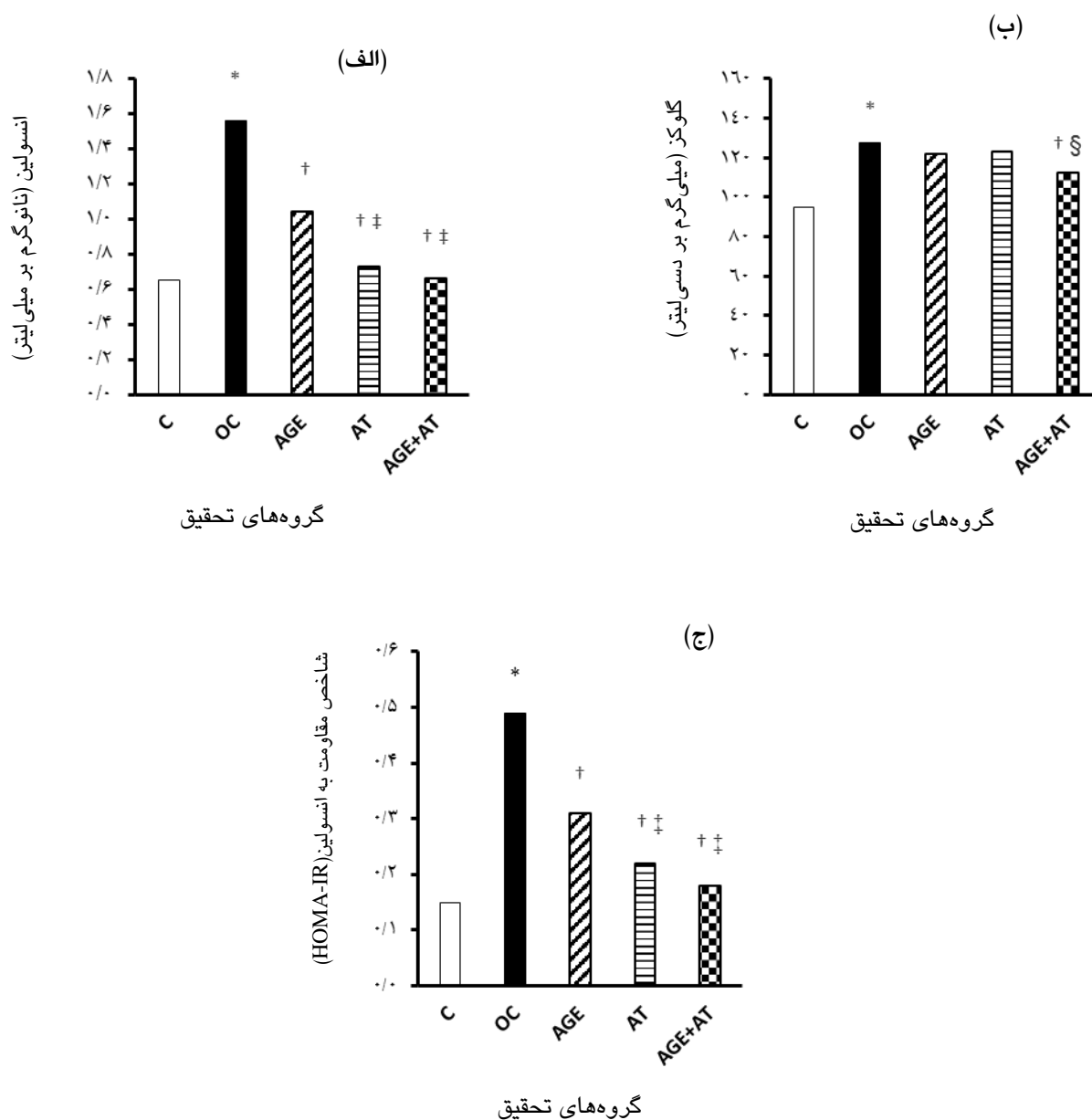
\*معنی‌داری نسبت به گروه C. †معنی‌داری نسبت به گروه OC. ‡معنی‌داری نسبت به گروه AGE ( $p < 0.05$ ).

( $p = 0.001$ ) و کاهش گلوکز پلاسما به دنبال مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه و همچنین تمرین هوازی معنی‌دار نبود (به ترتیب  $0.121/97 \pm 7/01$ ،  $4/4$  درصد و  $0.508$ ،  $0.122/85 \pm 7/67$  درصد و  $0.662$ ) (نمودار ۲-ب).

رژیم غذایی پرچرب و ایجاد چاقی مقاومت به انسولین را به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد افزایش داد ( $0.49 \pm 0.04$  در مقایسه با  $0.15 \pm 0.03$  درصد) ( $p = 0.001$ ). تمامی مداخلات (مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، تمرین هوازی، مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی) سبب کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه شاهد چاق شدند (به ترتیب  $0.31 \pm 0.04$ ،  $0.36/7$  درصد،  $0.22 \pm 0.04$ ،  $0.55/1$  درصد،  $0.18 \pm 0.04$  درصد) (تمامی مداخلات ( $p = 0.001$ ). در مقایسه بین گروه‌ها، کاهش ناشی از مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی در مقایسه با تمرین هوازی معنی‌دار نبود ( $p = 0.362$ )، اما در مقایسه با مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه معنی‌دار بود ( $p = 0.001$ ). از طرف دیگر، کاهش مقاومت به انسولین ناشی از تمرین هوازی در مقایسه با مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، معنی‌دار بود ( $p = 0.001$ ) (نمودار ۲-ج).

نتایج ما نشان داد که رژیم غذایی پرچرب و ایجاد چاقی سطوح انسولین پلاسما را به طور معنی‌داری در موش‌های چاق در مقایسه با موش‌های گروه شاهد افزایش می‌دهد ( $1.06 \pm 0.13$  در مقایسه با  $0.65 \pm 0.16$ ،  $140$  درصد) ( $p = 0.001$ ). مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، تمرین هوازی و همچنین مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی به طور معنی‌داری سطوح انسولین پلاسمایی را در مقایسه با گروه شاهد چاق کاهش دادند (به ترتیب  $0.13 \pm 0.04$ ،  $0.33/3$  درصد،  $0.73 \pm 0.15$ ،  $0.53/2$  درصد،  $0.66 \pm 0.13$ ،  $0.57/6$  درصد) (تمامی مداخلات ( $p = 0.001$ ). کاهش انسولین پلاسما به دنبال تمرین هوازی و همچنین مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی، در مقایسه با مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p = 0.001$ ) (نمودار ۲-الف).

گلوکز پلاسما نیز به دنبال تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و ایجاد چاقی در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت ( $127/60 \pm 7/85$  در مقایسه با  $94/85 \pm 6/25$ ،  $34/5$  درصد) ( $p = 0.001$ ). در رابطه با میزان گلوکز پلاسما، تنها مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی سبب کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد چاق شد ( $112/65 \pm 6/20$  در مقایسه با  $127/60 \pm 7/85$ ،  $11/7$  درصد)

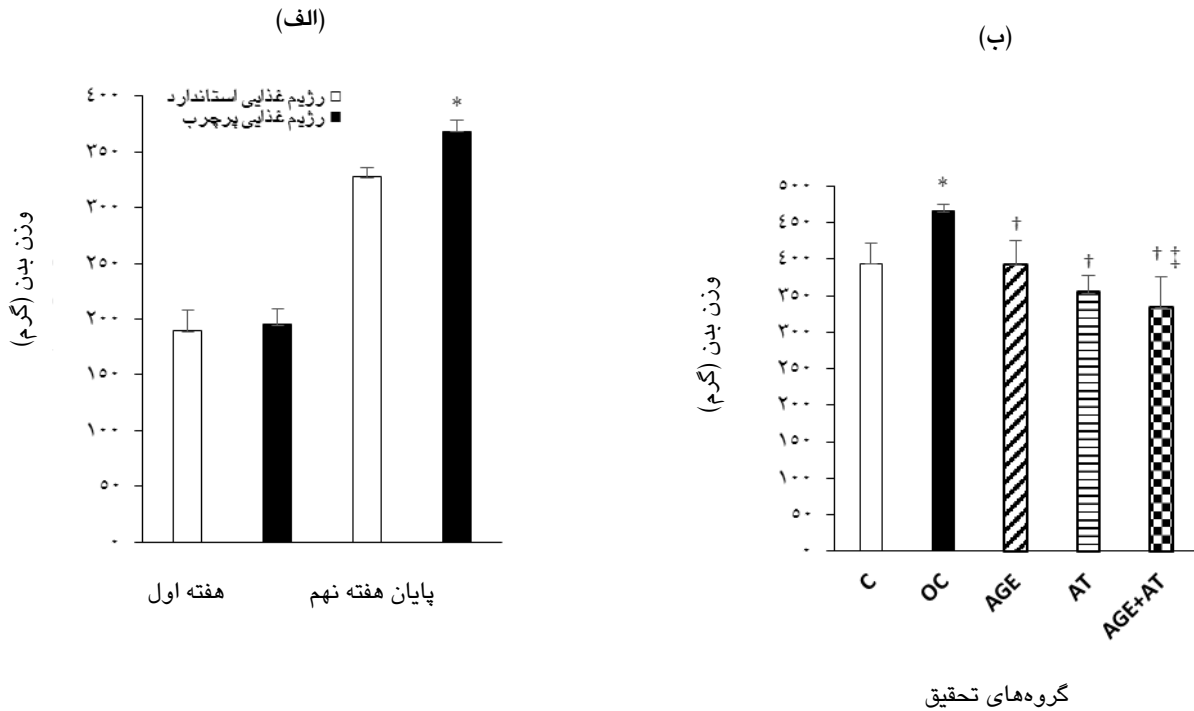


نمودار ۲- الف) انسولین پلاسما، ب) گلوکز پلاسما، ج) شاخص مقاومت به انسولین؛ C: شاهد استاندارد، OC: شاهد چاق، AGE: مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، AT: تمرین هوازی، AGE+AT: مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی.

\*معنی‌داری نسبت به گروه C. †معنی‌داری نسبت به گروه OC. ‡معنی‌داری نسبت به گروه AGE. §معنی‌داری نسبت به گروه AT ( $p < 0.05$ ).

درصد،  $41/48 \pm 33/75$ ،  $28/2$  درصد) در مقایسه با  $65/27 \pm 9/24$  (تمامی مداخلات  $p = 0.001$ ). در مقایسه بین گروه‌ها، کاهش ناشی از مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی در مقایسه با تمرین هوازی معنی‌دار نبود ( $p = 0.763$ )، اما در مقایسه با مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه معنی‌دار بود ( $p = 0.002$ ). از طرف دیگر، کاهش وزن ناشی از تمرین هوازی در مقایسه با مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، معنی‌دار نبود ( $p = 0.080$ ) (نمودار ۳-ب).

رژیم غذایی پرچرب و ایجاد چاقی وزن بدن را به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه تغذیه با رژیم غذایی استاندارد افزایش داد ( $368/75 \pm 10/20$  در مقایسه با  $328/25 \pm 7/79$ ،  $p = 0.001$ ) (نمودار ۳-الف). تمامی مداخلات (مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، تمرین هوازی، مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه+تمرین هوازی) سبب کاهش معنی‌دار وزن بدن در مقایسه با گروه شاهد چاق شدند (به ترتیب  $23/7$ ،  $354/62 \pm 23/89$ ،  $15/5$  درصد،  $393/12 \pm 32/40$ ).

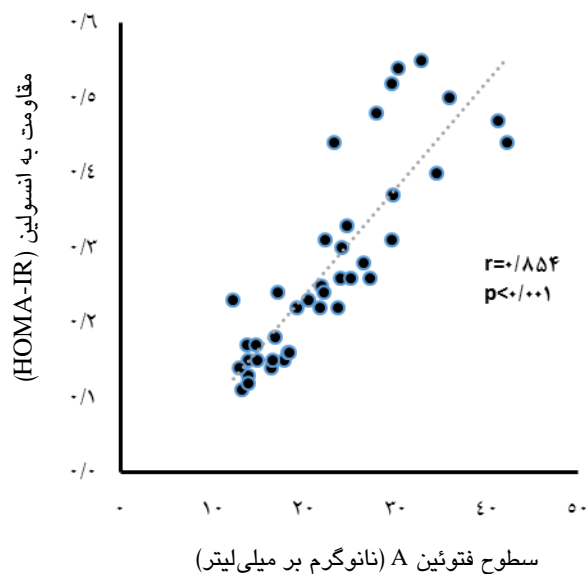


نمودار ۳- الف) وزن بدن موش‌ها در هفته اول و در پایان ۹ هفته تغذیه با غذای پرچرب و غذای استاندارد، ب) وزن بدن موش‌ها به دنبال مداخلات مختلف. C: شاهد استاندارد، OC: شاهد چاق، AGE: مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، AT: تمرین هوازی، AGE+AT: مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه + تمرین هوازی.

\*معنی‌داری نسبت به گروه C. †معنی‌داری نسبت به گروه OC. ‡معنی‌داری نسبت به گروه AGE ( $p < 0.05$ ).

در مطالعه ما ارتباط مثبت و بالایی بین سطوح فتوئین A با شاخص مقاومت به انسولین وجود داشت ( $p < 0.001$ ):  
(نمودار ۴) ( $r = 0.854$ ).

ارتباط بین سطوح فتوئین A پلاسمایی و میزان مقاومت به انسولین



نمودار ۴- ارتباط فتوئین پلاسما با مقاومت به انسولین

## بحث

در مطالعه حاضر تغذیه با رژیم غذایی پرچرب و ایجاد چاقی در موش‌های صحرایی سبب افزایش معنی‌دار سطوح فتوئین A پلازما و مقاومت به انسولین در موش‌های چاق در مقایسه با گروه شاهد شد. هشت هفته تمرین هوازی و مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه سبب کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی فتوئین A و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی چاق شد. پژوهش حاضر نخستین تحقیقی است که به مطالعه اثر عصاره سیر کهنه با یا بدون تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی فتوئین A می‌پردازد.

در مطالعه حاضر، افزایش سطوح در گردش خون فتوئین A به دنبال تغذیه با غذای پرچرب و چاقی با نتایج مطالعات دیگر همسو بود.<sup>۲۳،۲۴</sup> فتوئین A، یک گلیکوپروتئین موجود در گردش خون، نشان داده شده است که می‌تواند از انتقال پیام انسولین جلوگیری کند و سبب مقاومت به انسولین شود.<sup>۲۳،۲۵</sup> نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف مکمل عصاره سیر کهنه سبب کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی فتوئین A در موش‌های صحرایی چاق ناشی از غذای پرچرب می‌شود. سیر کهنه یکی از فرمولاسیون‌های سیر است که از خیساندن سیر خام تکه شده در محلول اتانول آبی ۱۵-۲۰ درصد به مدت حداکثر ۲۰ ماه در دمای اتاق تولید می‌شود.<sup>۱۷</sup> در مقایسه بین فرمولاسیون‌های مختلف سیر، عصاره سیر کهنه حاوی بیشترین میزان اس-آلیل سیستئین<sup>i</sup> (SAC) می‌باشد.<sup>۱۴</sup> SAC فعال‌ترین ترکیب آلی موجود در سیر است و سهم عمده‌ای در مزایای مرتبط با سلامتی سیر دارد.<sup>۱۴</sup> نشان داده شده است که SAC می‌تواند از فعال شدن NF-κB<sup>ii</sup> جلوگیری کند،<sup>۲۶</sup> و از آنجایی که NF-κB بیان فتوئین A ناشی از چربی را واسطه‌گری می‌کند،<sup>۲۷</sup> یکی از دلایل احتمالی کاهش سطوح پلاسمایی فتوئین A را می‌توان به این عامل نسبت داد. سازوکار احتمالی دیگر ممکن است شامل هیدروژن سولفید<sup>iii</sup> (H<sub>2</sub>S) باشد، که توسط SAC افزایش می‌یابد<sup>۲۸</sup> و نشان داده شده است که از فعال شدن مسیر پیام‌رسان NF-κB جلوگیری می‌کند.<sup>۲۹</sup> با این حال، مطالعات بیشتری به منظور بررسی اثرات و سازوکار اثر عصاره سیر کهنه و دیگر انواع سیر بر فتوئین A مورد نیاز است.

از طرف دیگر، ترکیب تمرین هوازی+مکمل عصاره سیر کهنه سبب کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی فتوئین A در مقایسه با گروه مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه شد. کاهش بیشتر فتوئین A پلازما به دنبال ترکیب مداخلات ممکن است مرتبط با اثرات مثبت هم‌افزایی مکمل عصاره سیر کهنه با تمرین هوازی باشد. نشان داده شده است که سطوح فتوئین A در گردش خون به دنبال تمرین هوازی کاهش می‌یابد. در مطالعه حاضر، کاهش فتوئین A پلازما به دنبال تمرین هوازی با نتایج مطالعات دیگر هم راستا بود.<sup>۱۰،۲۲،۲۳،۴۰</sup>

نتایج برخی مطالعات گویای آن است که تمرین هوازی موجب تغییر معنی‌داری در سطوح فتوئین A پلازما نگردیده است و برخی مطالعات نیز<sup>۲۴</sup> افزایش سطوح فتوئین A را در همراهی با تمرین ورزشی گزارش کرده‌اند،<sup>۲۱</sup> که با نتایج مطالعه حاضر در تناقض هستند. یکی از سازوکارهای احتمالی کاهش فتوئین A به دنبال تمرین ورزشی نظارت شده؛ شامل کاهش محتوای چربی درون کبدی از طریق کاهش بیان پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول<sup>iv</sup> 1c (SREBP-1c) و افزایش بیان گیرنده فعال‌کننده تکثیر پر اکسی زوم گاما<sup>v</sup> (PPAR-γ) می‌باشد. بعلاوه، کاهش لیپوتوکسیسیتی کبدی از طریق تعدیل گونه‌های فعال اکسیژن<sup>vi</sup> (ROS) همراه با جلوگیری از میانجی‌های پیش التهابی، دیگر عامل احتمالی کاهش فتوئین A به دنبال تمرین ورزشی می‌باشد.<sup>۲۴</sup>

میزان مقاومت به انسولین نیز به دنبال مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه کاهش معنی‌دار نشان داد. نشان داده شده است که SAC گلوکز خون را کاهش داده و سبب افزایش انسولین می‌شود. وجود SAC در عصاره سیر کهنه ممکن است مسئول اثرات ضد دیابتی عصاره سیر کهنه باشد. کاهش سطوح در گردش خون فتوئین A ناشی از مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه نیز می‌تواند یکی دیگر از دلایل کاهش مقاومت به انسولین در موش‌های چاق باشد. هنگامی که انسولین به سوبسترای گیرنده انسولین<sup>vii</sup> (IRS) متصل می‌شود، مسیر پیام‌رسان PI3K-AKT را فعال می‌کند، که پیام آن موجب پیشبرد انتقال GLUT4 و انتقال گلوکز به داخل سلول می‌شود.<sup>۹</sup> اتصال فتوئین A به بخش خارج سلولی زیرواحد بتا، انتقال پیام تیروزین کیناز را کاهش می-

iv- Sterol Regulatory Element-binding Protein 1c

v- Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ

vi- Reactive Oxygen Species

vii- Insulin Receptor Substrate

i- S-allyl Cysteine

ii- Nuclear Factor Kappa B

iii- Hydrogen Sulfide



کیناز B (AKT) و سوبسترای ۱۶۰ کیلودالتونی فسفریله Akt می‌شود، که می‌تواند سبب بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین شود.<sup>۲۴</sup> کاهش مقاومت به انسولین به دنبال تمرین هوازی با مطالعات دیگر هم‌راستا بود.<sup>۲۴،۴۰</sup>

کاهش بیشتر مقاومت به انسولین پس از مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه+انجام تمرین هوازی با یافته‌های سنو<sup>vi</sup> و همکاران<sup>۴۹</sup> که نشان دادند ۴ هفته تمرین روی تردمیل و مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه مقاومت به انسولین را در موش‌های صحرایی تغذیه شده با غذای پرچرب بهبود می‌بخشد، هم‌راستا بود. در مطالعه حاضر، کاهش سطوح در گردش خون فتوئین A با کاهش مقاومت به انسولین همراه بود و نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعاتی که در آن‌ها کاهش فتوئین A به دنبال تمرین هوازی سبب کاهش مقاومت به انسولین می‌شود، هم‌راستا بود.<sup>۱۰،۲۲</sup> با این حال، در مطالعه حبیبی ملکی و همکاران<sup>۵۰</sup> (۲۰۲۰) کاهش مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی چاق به دنبال تمرین هوازی در حالی رخ داد که فتوئین A به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. علی‌رغم ارتباط بین تغییرات فتوئین A با بهبود مقاومت به انسولین به دنبال تمرین ورزشی، آدیپوکتین‌ها و هپاتوکتین‌های دیگری ممکن است بر اثرات مفید تمرین ورزشی بر مقاومت به انسولین نقش داشته باشند. در همین راستا، تمرین ورزشی ممکن است به واسطه تنظیم فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱<sup>vii</sup> (FGF21)،<sup>۲۸،۵۱،۵۲</sup> لپتین، آدیپونکتین<sup>۵۳</sup> و شاخص‌های التهابی مانند اینترلوکتین ۶<sup>viii</sup> (IL-6) و فاکتور نکروز توموری آلفا<sup>ix</sup> (TNF-α)<sup>۵۴،۵۵</sup> منجر به بهبود مقاومت به انسولین شود. علی‌رغم اهمیت یافته‌های مطالعه حاضر، مطالعات بیشتری در رابطه با بررسی اثر انواع فرمولاسیون‌های سیر بر فتوئین A و ارتباط آن با میزان مقاومت به انسولین مورد نیاز است.

#### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر علی‌رغم اثرگذاری مکمل عصاره سیر کهنه در کاهش سطوح پلاسمایی فتوئین A و مقاومت به انسولین، ترکیب تمرین هوازی + مکمل عصاره سیر کهنه و هم‌چنین تمرین هوازی به تنهایی مداخلات موثرتری برای بهبود این شاخص‌ها بودند. بر این اساس، در صورت انجام کارآزمایی‌های بالینی و مشاهده‌ی نتایج تأییدکننده؛ ممکن

دهد و در نتیجه انتقال گلوکز کاهش می‌یابد و بنابراین، منبعی برای مقاومت به انسولین محسوب می‌شود.<sup>۹،۴۱،۴۲</sup> کاهش مقاومت به انسولین در اثر مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه با نتایج مطالعه آمور<sup>i</sup> و همکاران<sup>۱۱</sup> (۲۰۱۹) در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب/پر ساکارز، و هم‌چنین مطالعه لی<sup>ii</sup> و همکاران<sup>۴۳</sup> (۲۰۰۹) در موش‌های دیابتی هم‌راستا بود. در مطالعه اتکین<sup>iii</sup> و همکاران (۲۰۱۶) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین کاهش معنی‌داری را به دنبال مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه نشان داد.<sup>۴۴</sup>

کاهش میزان مقاومت به انسولین به دنبال ترکیب تمرین هوازی+مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه، در مقایسه با گروه مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه به طور معنی‌داری بیشتر بود، که این کاهش را نیز می‌توان به اثرات هم‌افزایی تمرین هوازی و مکمل‌دهی با عصاره سیر کهنه نسبت داد. کاهش وزن ناشی از انجام تمرین هوازی می‌تواند سبب افزایش حساسیت به انسولین و بهبود مقاومت به انسولین شود.<sup>۱۰،۴۵</sup> لی و همکاران<sup>۴۱</sup> نشان دادند تغییرات در فتوئین A در گردش خون ممکن است بسیاری از اثرات مثبت ورزش طولانی مدت بر حساسیت انسولین را پیش‌بینی کند. فتوئین A همراه با اسیدهای چرب آزاد<sup>iv</sup> (FFAs)، از طریق TLR4 سبب التهاب بافت چربی و مقاومت به انسولین می‌شود.<sup>۴۶</sup> تغییر در سطوح فتوئین A و اسیدهای چرب آزاد، همراه با هم می‌تواند برخی از مزایای مشاهده شده در حساسیت به انسولین پس از تمرین ورزشی طولانی مدت را پیش‌بینی کند.<sup>۴۶</sup> پس از تمرین ورزشی، فتوئین A کمتری در دسترس است که ممکن است مقاومت به انسولین وابسته به TLR4 را در بافت چربی از طریق سطوح کمتر فتوئین A در گردش خون و تعامل کمتر با FFAs کاهش دهد، و این ممکن است در افزایش حساسیت به انسولین پس از تمرین ورزشی منعکس شود.<sup>۴۶</sup> بعلاوه، کاهش در سطوح فتوئین A اغلب با بهبود در عوامل مرتبط با انسولین و/یا آدیپونکتین در گردش خون همراه است.<sup>۲۲،۴۷</sup> نشان داده شده است که فتوئین A تولید آدیپوکتین<sup>v</sup> حساس‌کننده به انسولین یا آدیپونکتین، را سرکوب می‌کند.<sup>۴۸</sup> از طرف دیگر، تمرین ورزشی سبب فعال‌سازی پروتئین

vi-Seo  
vii -Fibroblast Growth Factor 21  
viii -Interleukin-6  
ix -Tumor Necrosis Factor Alpha

i- Amor  
ii -Lee  
iii- Atkin  
iv -Free Fatty Acids  
v -Adipokine

کردستان استخراج شده است، بدین‌وسیله از گروه فیزیولوژی و گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، برای در اختیار گذاشتن امکانات، و تمامی افرادی که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند تشکر می‌کنیم.

**تعارض منافع:** نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

است بتوان از ترکیب تمرین هوازی و مکمل عصاره سیر کهنه، به عنوان یک روش موثر، به منظور بهبود مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به چاقی و دیابت نوع ۲ بهره برد.

**سپاسگزاری:** انجام پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی دریافت نکرده است. مقاله حاضر از رساله دکتری تخصصی رشته فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم انسانی و اجتماعی دانشگاه

## References

- Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism* 2022; 133: 155217.
- Nianogo RA, Arah OA. Forecasting Obesity and Type 2 Diabetes Incidence and Burden: The ViLA-Obesity Simulation Model. *Front Public Health* 2022; 10: 818816.
- Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E961-7.
- Gálvez I, Navarro MC, Martín-Cordero L, Otero E, Hinchado MD, Ortega E. The Influence of Obesity and Weight Loss on the Bioregulation of Innate/Inflammatory Responses: Macrophages and Immunometabolism. *Nutrients* 2022; 14: 612.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141-50.
- Trepanowski JF, Mey J, Varady KA. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *Int J Obes* 2015; 39: 734-41.
- Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell* 1989; 58: 631-40.
- Srinivas P, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch D, Leon MA, Goustin AS, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1445-55.
- Ochieng J, Nangami G, Sakwe A, Moye C, Alvarez J, Whalen D, et al. Impact of Fetuin-A (AHSG) on tumor progression and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2211.
- Malin SK, Mulya A, Fealy CE, Haus JM, Pagadala MR, Scelsi AR, et al. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol* 2013; 115: 988-94.
- Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med* 2012; 18: 1279-85.
- Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002; 51: 2450-8.
- Alrumaihi F. Garlic and its Active Compounds: A Novel Strategy to Fight Diseases Through Modulating Biological Activities. *Pharmacognosy Journal* 2020; 12: 1463-74.
- Quesada I, de Paola M, Torres-Palazzolo C, Camargo A, Ferder L, Manucha W, et al. Effect of Garlic's Active Constituents in Inflammation, Obesity and Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 6.
- Ahmad MS, Pischetsrieder M, Ahmed N. Aged garlic extract and S-allyl cysteine prevent formation of advanced glycation endproducts. *Eur J Pharmacol* 2007; 561: 32-8.
- Ahmad MS, Ahmed N. Antiglycation properties of aged garlic extract: possible role in prevention of diabetic complications. *J Nutr* 2006; 136: 796S-9S.
- Elosta A, Slevin M, Rahman K, Ahmed N. Aged garlic has more potent antiglycation and antioxidant properties compared to fresh garlic extract in vitro. *Sci Rep* 2017; 7: 39613.
- Imai J, Ide N, Nagae S, Moriguchi T, Matsuura H, Itakura Y. Antioxidant and Radical Scavenging Effects of Aged Garlic Extract and its Constituents. *Planta Med* 1994; 60: 417-20.
- Amor S, González-Hedström D, Martín-Carro B, Inarejos-García A, Almodóvar P, Prodanov M, et al. Beneficial Effects of an Aged Black Garlic Extract in the Metabolic and Vascular Alterations Induced by a High Fat/Sucrose Diet in Male Rats. *Nutrients* 2019; 11: 153.
- Shirvani H, Mirnejad R, Soleimani M, Arabzadeh E. Swimming exercise improves gene expression of PPAR- $\gamma$  and downregulates the overexpression of TLR4, MyD88, IL-6, and TNF- $\alpha$  after high-fat diet in rat skeletal muscle cells. *Gene* 2021; 775: 145441.
- Blumenthal JB, Gitterman A, Ryan AS, Prior SJ. Effects of Exercise Training and Weight Loss on Plasma Fetuin-A Levels and Insulin Sensitivity in Overweight Older Men. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 1-7.
- Malin SK, del Rincon JP, Huang H, Kirwan JP. Exercise-Induced Lowering of Fetuin-A May Increase Hepatic Insulin Sensitivity. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 2085-90.
- Zhang L-Y, Liu T, Teng Y-Q, Yao X-Y, Zhao T-T, Lin L-Y, et al. Effect of a 12-Week Aerobic Exercise Training on Serum Fetuin-A and Adipocytokine Levels in Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126: 487-92.
- Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Lee E, Teramura M, et al. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57: 1248-52.
- Seo DY, Lee S, Figueroa A, Kwak YS, Kim N, Rhee BD, et al. Aged garlic extract enhances exercise-mediated improvement of metabolic parameters in high fat diet-induced obese rats. *Nutr Res Pract* 2012; 6: 513-9.
- Lee MO. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1929; 89: 24-33.

27. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 270-99.
28. khalafi m, Mohebbi H, Karimi P. The Effect of High Intensity Interval Training on the Serum Levels of Irisin and Fibroblastic Growth Factor-21 (FGF-21), and Insulin Resistance in Obese Male Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2018; 20: 116-26. [Farsi]
29. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Prev Rehabil* 2007; 14: 753-60.
30. Brooks GA, White TP. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. *J Appl Physiol* 1978; 45: 1009-15.
31. Morihara N, Ushijima M, Kashimoto N, Sumioka I, Nishihama T, Hayama M, et al. Aged garlic extract ameliorates physical fatigue. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 962-6.
32. Thomson M, Al-Qattan KK, Js D, Ali M. Anti-diabetic and anti-oxidant potential of aged garlic extract (AGE) in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* 2015; 16: 17.
33. Bourebaba L, Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med* 2019; 8: 2033.
34. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2019; 18: 23.
35. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients* 2020; 12: 1899.
36. Geng Z, Rong Y, Lau BH. S-allyl cysteine inhibits activation of nuclear factor kappa B in human T cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 345-50.
37. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S, et al. NF-κB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J* 2010; 429: 451-62.
38. Chuah SC, Moore PK, Zhu YZ. S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infarction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H2693-H701.
39. Wu D, Luo N, Wang L, Zhao Z, Bu H, Xu G, et al. Hydrogen sulfide ameliorates chronic renal failure in rats by inhibiting apoptosis and inflammation through ROS/MAPK and NF-κ B signaling pathways. *Sci Rep* 2017; 7: 1-16.
40. Sakr HF, Al-Hashem FH, El-Naby WMH, Alkhateeb MA, Zaki MSA, Refaey HME, et al. Preventive roles of swimming exercise and pioglitazone treatment on hepatic dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2014; 92: 162-70.
41. Goustin AS, Derar N, Abou-Samra AB. Ahsg-fetuin blocks the metabolic arm of insulin action through its interaction with the 95-kD β-subunit of the insulin receptor. *Cell Signal* 2013; 25: 981-8.
42. Saravanan G, Ponmurugan P, Kumar GPS, Rajarajan T. Antidiabetic properties of S-allyl cysteine, a garlic component on streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Appl Biomed* 2009; 7: 151-59.
43. Lee Y-M, Gweon O-C, Seo Y-J, Im J, Kang M-J, Kim M-J, et al. Antioxidant effect of garlic and aged black garlic in animal model of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract* 2009; 3: 156-61.
44. Atkin M, Laight D, Cummings MH. The effects of garlic extract upon endothelial function, vascular inflammation, oxidative stress and insulin resistance in adults with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. A pilot double blind randomized placebo controlled trial. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 723-7.
45. Toledo FG, Menshikova EV, Azuma K, Radiková Z, Kelley CA, Ritov VB, et al. Mitochondrial capacity in skeletal muscle is not stimulated by weight loss despite increases in insulin action and decreases in intramyocellular lipid content. *Diabetes* 2008; 57: 987-94.
46. Lee S, Norheim F, Gulseth HL, Langleite TM, Kolnes KJ, Tangen DS, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiol Rep* 2017; 5: e13183.
47. Choi KM, Han KA, Ahn HJ, Lee SY, Hwang SY, Kim BH, et al. The effects of caloric restriction on Fetuin-A and cardiovascular risk factors in rats and humans: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2013; 79: 356-63.
48. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring H-U, et al. Fetuin-A Induces Cytokine Expression and Suppresses Adiponectin Production. *PLoS ONE* 2008; 3: e1765.
49. Seo DY, Kwak HB, Lee SR, Cho YS, Song I-S, Kim N, et al. Effects of aged garlic extract and endurance exercise on skeletal muscle FNDC-5 and circulating irisin in high-fat-diet rat models. *Nutr Res Pract* 2014; 8: 177-82.
50. habibi maleki a, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J, ehsani far m. The Effect of Three Different Exercise training on Blood Lipid Profile, Fetuin-A, and Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) in Visceral Adipose Tissue of Obese Rats. *Jundishapur Scientific Medical Journal* 2020; 19: 109-22. [Farsi]
51. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients* 2020; 12: 925.
52. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: Systematic review and meta-analysis. *Hormones* 2021; 20: 23-33.
53. Becic T, Studenik C, Hoffmann G. Exercise increases adiponectin and reduces leptin levels in prediabetic and diabetic individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci* 2018; 6: 97.
54. Khalafi M, Symonds ME, Akbari A. The impact of exercise training versus caloric restriction on inflammation markers: a systemic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2022; 62: 4226-41.
55. Khalafi M, Azali Alamdari K, Symonds ME, Rohani H, Sakhaei MH. A comparison of the impact of exercise training with dietary intervention versus dietary intervention alone on insulin resistance and glucose regulation in individual with overweight or obesity: a systemic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022: 1-15.

Original Article

## The Effect of Aerobic Training and Aged Garlic Extract Supplementation on Plasma Fetuin-A Levels and Insulin Resistance in Obese Male Rats

Khabiri P<sup>1</sup> , Rahimi MR<sup>1</sup> , Rashidi I<sup>2</sup> , Nedaei SE<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Department of Exercise Physiology, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran, <sup>2</sup>Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, <sup>3</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R. Iran

e-mail: [P.khabiri@uok.ac.ir](mailto:P.khabiri@uok.ac.ir)

Received: 01/11/2022 Accepted: 11/01/2023

**Abstract**

**Introduction:** This study aimed to investigate the effect of aerobic training (AT) and aged garlic extract (AGE) supplementation on plasma fetuin-A levels and insulin resistance. **Materials and Methods:** Forty male Sprague-Dawley rats were exposed to high-fat (n=32) and standard (n=8) diets for 9 weeks. Obesity induced in the high-fat diet group and they were divided into 4 subgroups: the obese control (OC), supplementation with AGE, AT, and supplementation with AGE+AT; interventions were performed for 8 weeks in this group. The rats of the group fed with a standard diet (C) continued the diet for 8 weeks. The AGE supplementation was fed to rats once daily at a dose of 600 mg/kg by gavage. Aerobic training included running on a treadmill 5 days a week. Blood samples were collected and plasma levels of fetuin-A, insulin, and glucose were measured 48 hours after the last interventions and after 12 hours of fasting. **Results:** Plasma fetuin-A levels showed a significant reduction following all interventions (AGE, AT, AGE+AT) compared to the OC group (26.38±4.42, 19.8%, 22.87±3.50, 30.5%, 17.21±2.20, 47.7%, respectively, compared to 32.93±6.56; P=0.020, P=0.001, P=0.001, respectively). Plasma insulin also showed a significant decrease following all interventions (1.04±0.13, 33.3%, 0.73±0.15, 53.2%, 0.66±0.13, 57.6%, respectively, compared to 1.56±0.13; all interventions P=0.001). Plasma glucose showed a significant decrease only following AGE+AT (112.65±6.20 compared to 127.60±7.85, 11.7%; P=0.001). Insulin resistance also showed a significant decrease following all interventions (0.31±0.04, 36.7%, 0.22±0.04, 55.1%, 0.18±0.04, 63.2%, respectively, compared to 0.49±0.04; all interventions P=0.001). **Conclusion:** Both supplementation with AGE and AT seem effective in reducing plasma fetuin-A and improving insulin resistance. However, AT alone and the combination of AT+supplementation with AGE showed more effects compared to supplementation with AGE.

**Keywords:** Exercise training, Obesity, Hepatokine, Aged garlic extract