

اثر تمرینات ورزشی هوازی و مکمل آلفالیپوئیک اسید بر میزان مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر فرهاد دریانوش*^۱، مریم شکیبایی^۲، دکتر علی زمانی^۳، دکتر مهدی محمدی^۴

۱- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، ۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شیراز، ۳- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۴- استادیار، بخش مدیریت آموزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز.

چکیده

زمینه و هدف: آلفالیپوئیک اسید (Alpha - lipoic acid: ALA) یک آنتی‌اکسیدان زیستی قوی است و به عنوان یک کوفاکتور در کمپلکس آنزیمی دهیدروژناز میتوکندریایی در متابولیسم و تولید انرژی فعالیت دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرینات ورزشی هوازی و مکمل آلفالیپوئیک اسید بر میزان مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه شبه‌تجربی ۴۴ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ به صورت داوطلبانه انتخاب و سپس به صورت غیرتصادفی در چهار گروه کنترل، مکمل، تمرین و تمرین توأم با مکمل (ترکیبی) قرار گرفتند. بیماران گروه‌های مکمل و ترکیبی به مدت ۸ هفته، روزانه ۳ عدد کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی آلفالیپوئیک اسید مصرف کردند. برنامه تمرینی شامل سه جلسه تمرینی در هر هفته به مدت هشت هفته انجام شد. افراد در هر جلسه، گرم کردن به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه، دویدن بر روی تردمیل با شدت ۵۰-۴۰ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۳۰ دقیقه و سپس سرد کردن به مدت ۱۰-۵ دقیقه را انجام دادند. خونگیری بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی در دو مرحله ابتدای مطالعه و انتهای هشت هفته انجام گردید.

یافته‌ها: هشت هفته مصرف مکمل ALA سبب کاهش مقاومت به انسولین گردید ($P < 0.05$). در گروه تمرین کاهش غیرمعنی‌داری در میزان مقاومت به انسولین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در گروه ترکیبی اثر تعاملی ورزش و مکمل سبب کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین گردید ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: مصرف مکمل ALA به تنهایی توانست موجب کاهش انسولین و در نتیجه موجب کاهش مقاومت به انسولین گردد؛ اما در گروه مکمل + ورزش بر خلاف گروه مکمل، کاهش در میزان قندخون ناشتا موجب کاهش در مقاومت به انسولین گردید.

کلیدواژه‌ها: دیابت نوع ۲، آلفالیپوئیک اسید، تمرینات ورزشی، انسولین

* 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: ۱۳۹۳/۲/۲۸، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۹/۹، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۱۰

مقدمه

می‌توان به ویتامین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و فعالیت ورزشی اشاره نمود. مقاومت به انسولین نقش مهمی در پاتوژنز دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از آن دارد و یک عامل خطر ساز مستقل برای ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی حتی در افراد غیردیابتی است (۲). از طرف دیگر، نتایج تحقیقات نشان می‌دهند آسیب‌های اکسیداتیو، در ایجاد مقاومت به انسولین و عوارض ناشی از آن موثر است (۳). بنابراین، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است که در این زمینه می‌توان به مکمل آلفالیپوئیک اسید (Alpha - lipoic acid: ALA) اشاره کرد. این مکمل یک آنتی‌اکسیدان قوی است که احتمال داده می‌شود با

دیابت نوع ۲ یک بیماری متابولیکی اپیدمییک است که بر اساس پیش‌بینی‌ها در حدود ۵ تا ۸ درصد افراد بزرگسال دنیا به آن مبتلا هستند. انجمن بین‌المللی دیابت تعداد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را در سال ۲۰۱۰، ۲۸۵ میلیون نفر در دنیا گزارش کرد و پیش‌بینی می‌کند تا سال ۲۰۳۰ به ۴۳۸ میلیون نفر برسد (۱). در بیماری دیابت، تعادل میان آنتی‌اکسیدان‌ها و رادیکال‌های آزاد از بین می‌رود و با توجه به افزایش اکسیدان‌ها در بدن، روند ایجاد عوارض دیابت تسریع می‌یابد. مکانیسم‌های مختلفی برای از بین بردن یا کاهش رادیکال‌های آزاد و بهبود مقاومت به انسولین ارائه شده که از جمله

بیماران قبل از شرکت در مطالعه، از نظر پزشکی بررسی شدند و اطلاعاتی شامل سن، سابقه بیماری، میزان فعالیت ورزشی، وجود بیماری‌های دیگر، قد و وزن گردآوری شد. پس از توضیح کامل از روند اجرای تحقیق و کسب رضایت‌نامه کتبی از آزمودنی‌ها، ارزیابی تن‌سنجی صورت گرفت.

برای ارزیابی تن‌سنجی از دستگاه اندازه‌گیری ترکیبات بدن استفاده گردید و درصد چربی، میزان چربی، توده عضلانی و شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها محاسبه شد.

پروتکل تمرینی شامل گرم کردن و سرد کردن عمومی (۱۵-۱۰ دقیقه) و برنامه اصلی بود. برنامه اصلی تمرین به مدت هشت هفته، هر هفته سه جلسه به صورت دوییدن روی تردمیل با شدت ۵۰-۴۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود. در کل برنامه تمرینی، شدت ثابتی داشت. مدت زمان جلسات تمرینی در دو هفته اول ۳۰ دقیقه بود و هر دو هفته یک‌بار، ۵ دقیقه به زمان افزوده شد و در هفته آخر، مدت زمان به ۴۵ دقیقه رسید.

دوز مصرفی دارو برای گروه‌های مکمل و مکمل توأم با ورزش شامل مصرف روزانه سه عدد کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی قبل از سه وعده غذایی اصلی به مدت ۸ هفته بود (۵).

در ابتدا و انتهای مطالعه از بیماران نمونه‌های خونی برای اندازه‌گیری سطح انسولین، گلوکز سرم و محاسبه مقاومت به انسولین بیماران گرفته شد. سپس میزان غلظت گلوکز سرم و انسولین ناشتا اندازه‌گیری شد. برای تعیین مقاومت به انسولین از روش Homeostasis Model Assessment Index استفاده گردید (۵).

۲۲/۵ قند (میلی‌مول در لیتر) × انسولین (میلی‌واحد در میلی‌لیتر) برای اندازه‌گیری غلظت انسولین از کیت بکمن و برای اندازه‌گیری غلظت گلوکز سرم از کیت بایوسیتام استفاده شد. برای تعیین میانگین و انحراف معیار از آمار توصیفی استفاده گردید. از آنجا که در مطالعه حاضر بین پیش‌آزمون گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد؛ برای بررسی گروه‌ها در بعد از مداخله (پس‌آزمون) با یکدیگر، از آزمون آنالیز واریانس استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 با سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مشخصات توصیفی آزمودنی‌ها در جدول یک آمده است. بین پیش‌آزمون‌های مقاومت به انسولین در بین گروه‌ها، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. براساس جدول ۲ در پیش‌آزمون، بالاترین میانگین مقاومت به انسولین متعلق به گروه مکمل و پایین‌ترین میانگین متعلق به گروه ورزش بود. از طرف دیگر در جدول ۲ مشاهده می‌شود میزان مقاومت به انسولین در گروه مکمل

مصرف آن بتوان، قندخون را بهتر کنترل کرد (۴). نتایج مطالعات نشان می‌دهند مکمل خوراکی یا تزریقی ALA به سرعت در بدن جذب و به شکل فعال آن یعنی اسید دی‌هیدرولپوئیک احیا می‌شود. این ماده از یک طرف می‌تواند به طور مستقیم رادیکال‌های پروکسیل تولید شده را از بین ببرد و از طرف دیگر با احیای اسکوریل، موجب افزایش قدرت سایر آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین‌های C و E) شود (۳). مصرف آلفالیپوئیک اسید می‌تواند در کاهش قندخون، کاهش میزان مقاومت به انسولین، افزایش میزان حساسیت به انسولین و در نتیجه پیشگیری از ابتلا به عوارض ثانویه دیابت مؤثر باشد (۵). از طرف دیگر، در یک مطالعه مشخص گردید لپوئیک اسید می‌تواند باعث بهبود متابولیسم گلوکز در عضلات اسکلتی در موش‌های چاق و مبتلا به مقاومت انسولینی نژاد زوکر شود (۶). همچنین در مطالعه دیگری مصرف مکمل خوراکی ALA به میزان ۶۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت یک ماه، توانست مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت را به میزان قابل توجهی کاهش دهد (۷).

از طرف دیگر به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی، نقش مهمی در تنظیم قند خون، بهبود عملکرد انسولین، متابولیسم پروتئین‌ها و چربی‌ها، جلوگیری از عوارض دیابت، بهبود انعطاف پذیری و قدرت عضلات و اثرات مفیدی بر سیستم قلبی-عروقی داشته باشد. نتایج تحقیق Eriksson و همکاران نشان داد در افراد مقاوم در برابر انسولین (IGT)، انجام منظم فعالیت ورزشی (تمرینات استقامتی) باعث بهبود سطح گلوکز کل بدن توسط انسولین می‌شود. همچنین ممکن است عدم شرکت در فعالیت بدنی منظم، منجر به افزایش مقاومت به انسولین شود (۸). بنابراین با توجه به اثر احتمالی فعالیت ورزشی بر قندخون و ترشح انسولین، به‌نظر می‌رسد یکی از عوامل اثرگذار بر دیابت نوع ۲، فعالیت ورزشی باشد. در مطالعه Poirier و همکاران اثر سه ماه فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط بر حساسیت به انسولین مردان مبتلا به دیابت بررسی شد و نتایج نشان داد تنهادر مردان غیرچاق مبتلا به دیابت نوع ۲، حساسیت به انسولین بهبود می‌یابد (۹). این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرینات ورزشی هوازی و مکمل آلفالیپوئیک اسید بر میزان مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه شبه‌تجربی ۶۰ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ در دامنه سنی ۳۵-۵۵ سال به صورت داوطلبانه از مراجعین به کلینیک دیابت واقع در درمانگاه مطهری شیراز طی سال ۱۳۹۲ انتخاب و سپس به‌صورت غیرتصادفی در چهار گروه کنترل، مکمل، تمرین و تمرین توأم با مکمل (ترکیبی) قرار گرفتند. در طول اجرای تحقیق تعداد ۱۶ نفر مطالعه را به دلایل مختلف ترک کردند و در نهایت ۴۴ نفر تا پایان پژوهش با محققان همکاری نمودند.

سطح گلوکز سرم گروه مکمل توأم با ورزش در مقایسه با سایر گروه‌ها تفاوت آماری معنی داری نشان داد ($P < 0/03$) (جدول ۳). همچنین سطح انسولین گروه مکمل توأم با ورزش در مقایسه با گروه‌های دیگر از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/02$) (جدول ۴).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه هشت هفته مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید یا هشت هفته مصرف این مکمل به همراه فعالیت ورزشی، می‌تواند موجب کاهش مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ گردد.

نتایج این مطالعه با مطالعات قبلی که نشان دادند آلفالیپوئیک اسید می‌تواند موجب کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به انسولین گردد؛ همخوانی دارد (۲ و ۱۰-۸). در مطالعه Jacob و همکاران بیماران دیابتی نوع ۲ طی ۱۰ روز مکمل آلفالیپوئیک اسید (۶۰۰ میلی‌گرم و ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) مصرف کردند و نتایج نشان داد حساسیت به انسولین بهبود و تخلیه گلوکز توسط انسولین افزایش یافت. در واقع آلفالیپوئیک اسید، ظرفیت سیستم انتقال گلوکز را از طریق تحریک انسولین افزایش می‌دهد و در ضمن هر دو مسیر اکسیداتیو و غیراکسیداتیو متابولیسم گلوکز در عضلات مقاوم به انسولین را تحریک می‌کند (۱۰). با وجود تفاوت در دوز مصرفی و مدت زمان مصرف، نتایج مطالعه Jacob و همکاران (۱۰) با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. همچنین در مطالعه انصار و همکاران مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید و مقاومت به انسولین روی ۵۷ بیمار دیابتی نوع ۲ با میانگین سنی ۵۳ سال بررسی شد. مصرف ۳ عدد کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی در روز توانست موجب تغییرات معنی داری در کاهش قندخون و مقاومت به انسولین و عدم معنی داری در غلظت انسولین در آن بیماران گردد (۵).

یکی از نتایج قابل توجه در مطالعه حاضر، عوامل موثر در ایجاد کاهش مقاومت به انسولین در دو گروه مکمل و ورزش توأم با مکمل است. در مطالعه ما میزان گلوکز و انسولین نیز اندازه‌گیری شد. دلیل اصلی برای کاهش مقاومت به انسولین در گروه مکمل، کاهش انسولین بود و در گروه مکمل توأم با ورزش، کاهش در میزان قندخون ناشتا بود. به نظر می‌رسد مصرف مکمل باعث می‌شود حساسیت به انسولین در گیرنده‌ها افزایش یابد (۱۱ و ۱۲) و در نتیجه نیازی به تنظیم مثبت برای هورمون انسولین نباشد؛ اما در زمانی که مصرف مکمل با فعالیت ورزشی همراه است؛ تعداد و انتقال GLUT4 به سطح غشاء افزایش پیدا کرده و در نتیجه انتقال گلوکز به درون تارهای عضلانی افزایش می‌یابد (۱۵-۱۳). از طرف دیگر، هنگامی که به نتایج گروه ورزش توجه می‌شود؛ مشخص می‌گردد انجام فعالیت ورزشی تنها، عامل کافی برای ایجاد تغییرات قابل توجه در مقاومت به انسولین نیست. احتمال داده می‌شود ورزش (یا

جدول ۱: توصیف ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها در پیش آزمون

گروه‌ها	میانگین و انحراف معیار		شاخص توده بدنی (kg/m^2)
	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتی متر)	
کنترل	$76/14 \pm 6/1$	$162 \pm 6/23$	$24/4 \pm 2/56$
مکمل	$75/11 \pm 6/2$	$161 \pm 5/81$	$25/1 \pm 2/21$
ورزش	$76/76 \pm 5/8$	$164 \pm 6/54$	$25/4 \pm 1/8$
مکمل + ورزش	$74/23 \pm 6/2$	$161 \pm 7/61$	$24/7 \pm 2/2$

جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد میزان مقاومت به انسولین طی هشت هفته در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	میانگین و انحراف استاندارد مقاومت به انسولین ($mg \mu U/dl$)		p-value
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	
کنترل	$3/80 \pm 0/21$	$4/38 \pm 0/17$	۰/۱۳
ورزش	$3/60 \pm 0/22$	$3/40 \pm 0/14$	۰/۰۹
مکمل	$4/40 \pm 0/27$	$3/40 \pm 0/24$	۰/۰۰۱
مکمل توأم با ورزش	$3/63 \pm 0/55$	$2/71 \pm 0/15$	۰/۰۰۲

جدول ۳: تغییرات گلوکز سرم طی هشت هفته در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	میانگین و انحراف استاندارد گلوکز سرم (mg/dl)		p-value
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	
کنترل	190 ± 21	191 ± 19	۰/۳۶
ورزش	181 ± 19	165 ± 16	۰/۱۱
مکمل	177 ± 16	152 ± 15	۰/۰۸
مکمل توأم با ورزش	186 ± 18	111 ± 11	۰/۰۳

جدول ۴: تغییرات انسولین سرم طی هشت هفته در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	میانگین و انحراف استاندارد انسولین سرم ($\mu IU/ml$)		p-value
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	
کنترل	$6/3 \pm 1/3$	$5/9 \pm 1/7$	۰/۴۸
ورزش	$5/4 \pm 1/1$	$5/2 \pm 1/2$	۰/۱۱
مکمل	$5/7 \pm 1/6$	$4/4 \pm 0/99$	۰/۰۴
مکمل توأم با ورزش	$5/8 \pm 1/5$	$5/1 \pm 1/1$	۰/۱۳

همراه با ورزش کمترین میزان و در گروه کنترل بیشترین میزان را داراست. در پس آزمون مقاومت به انسولین، تفاوت آماری معنی داری بین گروه‌ها وجود داشت. برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی استفاده شد. این تفاوت بین گروه کنترل با گروه مکمل همراه با فعالیت ورزشی ($P < 0/001$) و گروه کنترل با گروه مکمل ($P < 0/05$) بود؛ اما بین دو گروه کنترل و فعالیت ورزشی تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. هر چند کاهش غیرمعنی داری بین پیش آزمون و پس آزمون مقاومت به انسولین در گروه ورزش مشاهده شد.

فعال IR (insulin receptor substrate: IRS) اضافه می‌نماید. سپس IR فعال شده، سوبستراهای گیرنده انسولین-۱ (IRS-1: insulin receptor substrate-1) و سایر سوبستراها را فسفوریله می‌نماید. سپس IRS-1 به عنوان یک پروتئین اتصالاتی برای فسفو اینوزیتید ۳-کیناز (Phosphoinositide (PI) 3-kinase: PI 3-kinase) که توسط این فرآیند فعال شده؛ عمل می‌نماید. سلسله مراتب آغاز شده توسط PI 3-kinase شامل فعال‌سازی کینازهای وابسته به PI 3-kinase (Akt/PKB) (Pi 3-k-dependent kinases: PDK) و سپس ملکول پیام‌رسان Akt (Akt signalling molecule) است. ملکول پیام‌رسان Akt که به آن PKB (PKB protein kinase B) نیز گفته می‌شود؛ میانجی بسیاری از فعالیت‌های انسولین یعنی فعال‌سازی گلیکوژن‌سنتاز، انتقال GLUT4 از وزیکول‌ها به غشاء پلاسمایی برای انتقال گلوکز و تحریک سنتز پروتئین است. در واقع مکمل ALA در این فرآیند، منجر به تسهیل کمپلکس هورمون انسولین با گیرنده می‌شود و تشکیل زیرواحدهای غشاء گذر را به عنوان تیروزین کیناز را تسریع می‌کند (۱۹).

با توجه به این که تغییرات مقاومت به انسولین در گروه ورزش غیرمعنی دار و در گروه ورزش همراه با مکمل معنی دار بود؛ پیشنهاد می‌شود برای کاهش قابل توجه در میزان مقاومت به انسولین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، فعالیت ورزشی همراه با مصرف مکمل انجام گردد (۱۱ و ۱۲) تا علاوه بر اثر فعالیت ورزشی بر افزایش GLUT4، تاثیر مکمل بر فرآیند اتصال انسولین به گیرنده و تسهیل در انتقال گلوکز نیز رخ دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف مکمل ALA به تنهایی توانست موجب کاهش انسولین و در نتیجه موجب کاهش مقاومت به انسولین گردد؛ اما در گروه مکمل + ورزش بر خلاف گروه مکمل، کاهش در میزان قندخون ناشتا موجب کاهش در مقاومت به انسولین گردید.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه خانم مریم شکیبایی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی، از دانشگاه شیراز بود. بدین وسیله از مدیریت محترم مرکز ورزش درمانی دانشگاه شیراز به خاطر در اختیار گذاشتن امکانات و وسایل و نیز از همه شرکت‌کنندگان در مطالعه و دیگر افرادی که ما را در اجرای این مطالعه یاری نمودند؛ صمیمانه سپاسگزار می‌نمایم.

References

1. 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.
2. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and

حداقل برنامه تمرینی مطالعه حاضر) نمی‌تواند عاملی باشد که بتواند آبخار آنزیمی برای بهبود قندخون و در نتیجه بهبود مقاومت به انسولین را تحریک کند. نتایج تحقیقات نشان می‌دهند مکمل آلفالیپوئیک اسید می‌تواند باعث تحریک فعال‌سازی ملکول پیام‌رسان Akt شود که همین موضوع سبب بهبود مقاومت به انسولین در دو گروه مکمل و ورزش همراه با مکمل می‌شود (۷-۱۶ و ۵).

در مطالعه Eriksson و همکاران ترکیب همزمان فعالیت ورزشی و مکمل ALA در موش‌های آزمایشگاهی، موجب بهبود مقاومت به انسولین گردید (۸). همچنین در مطالعه اخیر مشخص شد این بهبودی نسبت به گروه ورزش به تنهایی، اثری بیشتری از خود نشان داده است.

آلفالیپوئیک اسید یک ترکیب مشتق از لیپوئیک اسید با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که می‌تواند باعث برداشت گونه‌های فعال اکسیژن شود. نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهند مصرف مکمل آلفالیپوئیک اسید، احتمالاً تخلیه گلوکز تحریک شده توسط انسولین و حساسیت به انسولین را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌دهد (۱۷ و ۱۸). نقص در هر یک از ارگان‌های سیگنالیکی و یا در فرآیند انتقال پروتئین GLUT4 می‌تواند از دلایل ایجاد مقاومت به انسولین باشد. یافته‌های تجربی نشان می‌دهند اسیدلیپوئیک، عمل انسولین را از طریق اثر بر مسیر سیگنالیکی انسولین تقلید می‌کند. این اثر تحریکی با فعال کردن فسفاتیدیل اینوزیتول 3-کیناز (PI3-K) و فعال‌سازی Akt/پروتئین کیناز B (Akt/PKB) در ارتباط است. همچنین درمان طولانی مدت با مکمل ALA میزان اکسیداسیون گلوکز و تولید گلیکوژن را افزایش می‌دهد و با کاهش سطوح انسولین پلاسمایی و اسیدهای چرب آزاد ارتباط دارد. تحریک فسفوریلاسیون تیروزین در گیرنده انسولین از دیگر نقش‌های اسیدلیپوئیک است. در دوران برگشت به حالت اولیه بعد از فعالیت و نیز بعد از مصرف غذای حاوی کربوهیدرات، غلظت انسولین خون در پاسخ به بالا رفتن قندخون افزایش می‌یابد. انسولین به گیرنده خاص خود در سلول هدف متصل می‌گردد و به این وسیله فعالیت‌های درون سلولی را تعدیل می‌نماید. اتصال انسولین به زیر واحد خارجی گیرنده منجر به یک تغییر شکل (کنفورماسیون Conformation) در زیر واحد غشاء گذر می‌شود و این زیر واحد همچنین دارای خاصیت آنزیمی (تیروزین کیناز) است. زیر واحد های فعال شده، گروه‌های فسفات را به دومین سیتوپلاسمی گیرنده و نیز به گروهی از سوبستراهای گیرنده انسولین

exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* (1985). 2002 Aug; 93(2):788-96.

3. Huang EA, Gitelman SE. The effect of oral alpha-lipoic acid on oxidative stress in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008 Jun; 9(3 Pt 2):69-73. doi: 10.1111/j.1399-

5448.2007.00342.x.

4. Packer L, Roy S, Sen CK. (1999). alpha-Lipoic acid: a metabolic antioxidant and potential redox modulator of transcription. *Advances in pharmacology*. 1997; 38:79-101.

5. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*. 2011 Jun; 32(6):584-8.

6. Peth JA, Kinnick TR, Youngblood EB, Tritschler HJ, Henriksen EJ. Effects of a unique conjugate of alpha-lipoic acid and gamma-linolenic acid on insulin action in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Feb;278(2):R453-9.

7. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. *Hormones (Athens)*. 2006 Oct-Dec;5(4):251-8.

8. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Sovijari A, Lindholm H, et al. (1998). Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance. *Horm Metab Res*. 1998; 37-41. doi: 10.1055/s-2007-978828.

9. Poirier P, Tremblay A, Broderick T, Catellier C, Tancredè G, Nadeau A. Impact of moderate aerobic exercise training on insulin sensitivity in type 2 diabetic men treated with oral hypoglycemic agents: is insulin sensitivity enhanced only in nonobese subjects? *Med Sci Monit*. 2002 Feb;8(2):CR59-65.

10. Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med*. 1999 Aug; 27(3-4):309-14.

11. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*. 2008 Nov;66(11):646-57. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x.

12. Tirosh O, Roy S, Packer L. Lipoic acid: Cellular Metabolism, Antioxidant Activity, and Clinical Relevance. In: Cadenas E, Packer L. (eds). *Handbook of antioxidants*. 2nd. New York: Marcel Dekker. 2000; pp: 473-87.

13. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 May; 408(2):339-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.04.039.

14. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Jul; 93(1): 21-5. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.001.

15. Kang J. [Nutrition and metabolism in sports, exercise and health]. Translated by: Daryanoosh F. 1st. Tehran: Hatmi Publication. pp: 262-9. [Persian]

16. Izadi M, Zarifian A, Eghdami A, Khorshidi D, Doeli H. [Relationship between cardiovascular risk factors and blood adiponectin in diabetic males]. *Iran South Med J*. 2012;15(2): 101-8. [Article in Persian]

17. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Kuk JL, McMillan K, Janiszewski PM, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2009 Jan; 169(2):122-31. doi: 10.1001/archinternmed.2008.558.

18. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e500-3.

19. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000 Feb;105(3):311-20.

Original Paper

Effect of aerobic exercise and alpha lipoic acid supplement on insulin resistance in females with type 2 diabetes

Daryanoosh F (Ph.D)^{*1}, Shkibaie M (M.Sc)², Zamanie A (M.D)³, Mohammadi M (Ph.D)⁴

¹Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. ²M.Sc in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. ³Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. ⁴Assistant Professor, Department of Educational Administration, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Alpha lipoic acid (ALA) is a powerful biological antioxidant which is involved in metabolism and energy production as a co-factor in mitochondrial dehydrogenase enzyme complex. This study was done to evaluate the effect of aerobic exercise and alpha lipoic acid supplement on insulin resistance in females with type 2 diabetes.

Methods: In this quasi-experimental study, 44 females with type 2 diabetes divided into four groups including: control, supplementation, training and supplementation + training groups. Patients of supplementation and complex (supplementation + training) groups took three 100mg ALA capsules per day for eight weeks. The training program consisted of 8 weeks and three sessions per week. In each session, the subjects warmed up for 10-15 minutes, ran on a treadmill with the intensity of 40-50% of maximum heart rate for 30 minutes and then cooled down for 5-10 minutes. Blood samples were taken after 12-14 hours fasting in two stages - the beginning and the end of the eighth week.

Results: Eight weeks of taking ALA supplements significantly reduced patients' insulin resistance ($P<0.05$). Eight weeks of running on a treadmill with an intensity of 40-50% of maximum heart rate non-significantly reduced insulin resistance in the training group compared to the controls. In the supplementation + training group a significant reduction of insulin resistance was observed ($P<0.05$).

Conclusion: Alpha lipoic acid supplementation reduces insulin and insulin resistance. While, reduction in fasting blood glucose level causes reduction in insulin resistance in the combination of supplementation and training.

Keywords: Type 2 diabetic, Alpha lipoic acid, Exercise, Insulin

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

Received 18 May 2014

Revised 30 Nov 2014

Accepted 31 Dec 2014