

Effect of Aerobic and Resistance Training on GDF-15 Levels in Patients with Type 1 Diabetes

Yousef Moghaddasi¹,
Farshad Ghazalian²,
Saeid Abediankenari³,
Khosro Ebrahim⁴,
Hossein Abednatanzi²

¹ PhD Student in Sports Physiology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ Professor, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Exercise Physiology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

(Received February 16, 2020 ; Accepted May 18, 2020)

Abstract

Background and purpose: Increasing prevalence of diabetes and its complications, including cardiovascular problems increase the cost of health care which could be diminished with proper planning to change lifestyle. The present study investigated the effect of aerobic and resistance trainings on blood GDF15 level as a protective marker on cardiovascular cells in patients with type 1 diabetes.

Materials and methods: In this quasi-experimental study, 32 patients with type 1 diabetes were divided into aerobic training group and resistance exercise training group. Serum GDF15 levels were measured in all patients before and after the exercises. Data were analyzed using Mann-Whitney and Bootstrap in SPSS.

Results: In this study, the GDF-15 levels significantly increased after the exercises ($P < 0.05$) and the effect size was 15%. The GDF-15 levels were found to be significantly higher in aerobic training group than resistance exercise training group ($P < 0.05$).

Conclusion: There is a positive relationship between exercise and GDF15 level in type 1 diabetic patients which is more significant in aerobic training group.

Keywords: type 1 diabetes, GDF15, aerobic training, resistance training

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (186): 123-132 (Persian).

* Corresponding Author: Farshad Ghazalian - Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
(E-mail: phdghazalian@gmail.com)

تاثیر تمرینات هوازی و مقاومتی بر سطح فاکتورهای خونی GDF-15 در بیماران دیابتی نوع یک

یوسف مقدسی¹
فرشاد غزالیان²
سعید عابدیان کناری³
خسرو ابراهیم⁴
حسین عابد نطنزی²

چکیده

سابقه و هدف: افزایش شیوع دیابت در جهان و عوارض آن از جمله مشکلات قلبی عروقی موجب افزایش هزینه‌های درمانی می‌شود، که با یک برنامه‌ریزی صحیح جهت تغییر عادات زندگی و با انجام ورزش مناسب می‌توان موجب کاهش هزینه‌ها و عوارض آن شد. مطالعه حاضر تاثیر تمرینات هوازی و مقاومتی بر سطح خونی GDF-15 بیماران دیابتی نوع یک را به عنوان یک نشانگر محافظتی بر سلول‌های قلبی عروقی، مورد بررسی قرار داد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی که در سال 1398 انجام شد، 32 بیمار مبتلا به دیابت نوع یک در دو گروه تمرینات ورزشی هوازی و مقاومتی وارد مطالعه شدند. سطوح سرمی GDF15 در همه بیماران قبل و بعد از تمرین ورزشی اندازه‌گیری شد. اطلاعات با آزمون‌های من ویتنی، بوتسترپ و در SPSS بررسی شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، افزایش سطح GDF-15 بعد از انجام تمرینات ورزشی، نسبت به قبل از تمرینات معنی‌دار بود ($P < 0/05$) و اندازه اثر (Effect size) 15 درصد بود. همچنین افزایش سطح GDF-15 بعد از تمرینات در گروه هوازی معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

استنتاج: ارتباط مثبتی میان تمرینات ورزشی با سطح GDF15 در بیماران دیابتی نوع یک وجود دارد که این ارتباط در گروه تمرینات هوازی بیش‌تر دیده می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع یک، پروتئین GDF15، تمرینات هوازی و مقاومتی

مقدمه

کشور قرار دارد (۴،۳)، نوجوانان اغلب با تغییرات قند خون ناشی از شرایط رشدی سنین بلوغ و کاهش تبعیت از درمان به واسطه شرایط روانی دوران بلوغ در این سن، درگیر این بیماری هستند (۶،۵).
دیابت به سبب پیامدهای فراوان و ایجاد معلولیت‌های

شایع‌ترین بیماری غدد درون ریز دوران کودکی و نوجوانی دیابت قندی نوع یک یا وابسته به انسولین می‌باشد (1). شیوع دیابت نوع یک در بین کودکان در تمام نقاط دنیا رو به افزایش است که علت اصلی آن مشخص نیست (2). در ایران، دیابت در رأس بیماری‌های غیر واگیر

E-mail: phdghazalian@gmail.com

مؤلف مسئول: فرشاد غزالیان - تهران: دانشگاه آزاد اسلامی

1. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

2. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران

3. استاد، ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونوتیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1398/11/27 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/11/30 تاریخ تصویب: 1399/2/29

سه عامل دیگر خطر ساز شامل فشارخون بالا، سیگاری بودن و کلسترول بالا است (14).

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)

یکی از اعضای خانواده فاکتور رشد β -سیتو کین است (15). بیان ژن GDF-15 در اکثر بافت‌ها در شرایط فیزیولوژیکی پایین است (16)؛ با این حال، بیان در کراتو میوسیت‌ها، عضله صاف عروق و سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به استرس اکسیداتیو و التهاب به شدت افزایش می‌یابد (17). اقدامات مهم ضد آپوپتوزی، ضد هپروتروفی و ضد التهابی آن در مدل‌های بیماری قلبی عروقی نشان می‌دهد که GDF-15 ممکن است در زمینه آسیب‌های قلبی و عروقی نقش متضاد را بازی کند (16، 18، 19). در بیماران GDF-15 پس از آسیب‌های ایسکمی / رپر فیوژن و در پلاک‌های آترواسکلروز مشاهده شده و در میوکارد شناسایی شده است (18، 20). افزایش غلظت نامطلوب GDF-15 با پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد کرونر و نارسایی مزمن قلبی همراه است (21، 22).

GDF-15 به عنوان یک شاخص زیست‌شناختی مهم در بیماری‌های قلبی عروقی به شمار می‌رود و اطلاعات پیش‌آگهی اضافی را بیش از عوامل موثر بر ریسک بالینی و بیومارکرها، از جمله پپتیدهای natriuretic و پروتئین واکنش C-reactive protein (CRP) دارد (23). با توجه به ضد و نقیض بودن نتایج مطالعات مختلف و نیز میزان شیوع این بیماری در کشور ما، مطالعه حاضر می‌تواند برای بیماران دیابتی نوع یک و مراکز مربوط به دیابت به منظور کنترل هر چه بهتر بیماری بسیار مهم باشد. همچنین با توجه به نقش GDF-15 به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی، ما به دنبال آن بودیم که ارتباط این بیومارکر و انجام تمرینات ورزشی در بیماران دیابت نوع یک را نشان دهیم. لازم به ذکر است که مطالعه حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرینات هوازی و مقاومتی بر سطح خونی GDF-15 بیماران دیابتی نوع یک مراجعه کننده به کلینیک‌های علوم پزشکی استان مازندران را مورد بررسی قرار داد.

مختلف در بین مردم به عنوان یک بیماری ناتوان کننده شناخته شده است. بنابراین باید به برنامه‌های کاهش هزینه مراقبت‌های بهداشتی و درمانی که با دیابت در ارتباط است، دقت بیش‌تری شود (7، 8). ورزش اثر مشهودی در سوخت و ساز مواد غذایی، به خصوص در کاهش غلظت قندخون دارد که این مسأله ارزش درمانی مهمی برای بیماران دیابتی دارد (9). دیابت نوع یک در اثر تخریب خودایمنی سلول‌های بتا پانکراس و در نتیجه کمبود انسولین ایجاد می‌شود. در این بیماران کمبود ترشح یا کاهش عملکرد انسولین منجر به اختلال سوخت و ساز کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌شود. بروز سالانه دیابت نوع یک را در ایران 7/3 مورد در هر صد هزار نفر برآورد کرده‌اند. این رقم در سراسر جهان از 1 تا 35 مورد در هر صد هزار نفر جمعیت زیر 14 سال متغیر است (10). در مورد تأثیر ورزش بر بیماران دیابتی نوع یک تناقضات زیادی وجود دارد. وجود این تناقضات از یک طرف و آشنایی کم با چگونگی تجویز ورزش به این بیماران از طرفی دیگر باعث می‌شود تا بیماران دیابتی نوع یک از مزایای شرکت در فعالیت‌های ورزشی محروم شوند. مطالعات نشان می‌دهند که امکان شرکت کردن مبتلایان به دیابت نوع یک بدون عارضه که کنترل متابولیک مناسبی دارند، در تمام سطوح ورزشی وجود دارد (11، 12). فعالیت ورزشی منظم، میزان سوخت و ساز و سرعت انتقال و حمل گلوکز را در بدن افزایش می‌دهد و باعث بهبود حساسیت سلول‌ها نسبت به انسولین تزریقی می‌شود (9، 13). همچنین، فعالیت ورزشی منظم با تأثیری که بر چربی‌های خون می‌گذارد باعث کاهش بیماری‌های عروق کرونر قلب می‌شود. بیش‌ترین علت مرگ و میر افراد دیابتی، بیماری‌های کرونر قلب است. تحقیقات نشان می‌دهند فعالیت ورزشی منظم، این خطر را تا 50 درصد کاهش می‌دهد (14)، به همین دلیل انجمن دیابت آمریکا (ADA)، عدم فعالیت ورزشی منظم را به عنوان چهارمین عامل خطر ساز بیماری‌های عروق کرونر معرفی کرده است و

مواد و روش‌ها

نوع پژوهش

این مطالعه با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1398.6489 و از نوع نیمه تجربی بود. که در آن از طرح پیش آزمون پس آزمون استفاده شد. نمونه آماری از بین بیماران دیابتی نوع یک که تحت نظارت دانشگاه علوم پزشکی مازندران بودند، انتخاب شدند.

روش انجام تحقیق

این پژوهش دارای سه بخش می‌باشد. به ترتیب شامل: انتخاب افراد و اخذ رضایت آگاهانه و ویزیت، برگزاری جلسات توجیهی آزمودنی‌ها و آنالیز بدنی و تقسیم در دو گروه تمرینات ورزشی (هوازی و مقاومتی) و تهیه نمونه صفر مرحله پیش آزمون (5 میلی لیتر خون محیطی) به عنوان گروه کنترل از همه بیماران در هر دو گروه، آموزش برنامه و انجام مراحل تمرینی و در آخر نمونه گیری پس آزمون و آنالیز آزمایشگاهی نمونه‌ها و آنالیز آماری می‌باشد (24). بررسی سطح سرمی GDF-15 توسط کیت ZellBio با شماره ZB-10037C-H9648 انجام شد.

روتوکل تمرینی هوازی

برنامه تمرینی هوازی شامل، برنامه‌ای 8 هفته‌ای به مدت 3 جلسه در هفته می‌باشد که از 30 دقیقه شروع و به 60 دقیقه در هر جلسه می‌رسد. آزمودنی‌ها با 60 درصد ضربان قلب بیشینه به مدت 30 دقیقه (هفته اول)، 65 درصد ضربان قلب بیشینه به مدت 35 دقیقه (هفته دوم)، 70 درصد ضربان قلب بیشینه به مدت 40 الی 45 دقیقه (هفته سوم)، 75 درصد ضربان قلب بیشینه به مدت 45 دقیقه (هفته چهارم)، 75 درصد ضربان قلب بیشینه به مدت 50 دقیقه (هفته پنجم)، 80 درصد ضربان قلب بیشینه به مدت 55 دقیقه (هفته ششم)، 80 درصد ضربان قلب بیشینه به مدت 60 دقیقه (هفته هفتم) و 85 درصد ضربان قلب

بیشینه به مدت 60 دقیقه (هفته هشتم)، با دوچرخه پایی فعالیت می‌کنند. آزمودنی‌ها به مدت 10 دقیقه در ابتدای تمرین با حرکات نرمشی خود را گرم کرده و در پایان تمرین نیز به مدت 10 دقیقه با حرکات کششی بدن خود را سرد می‌کنند. میزان ضربان قلب بیشینه با استفاده از فرمول: [سن - 220] به دست می‌آید.

برنامه تمرین‌های قدرتی

برنامه تمرین قدرتی شامل 8 هفته به مدت 3 جلسه در هفته اجرا شد، که شدت تمرین بر اساس درصدی از یک تکرار بیشینه (1RM) تعیین شد. تمرین با 1 ست 15 تکرار و 60 درصد یک تکرار بیشینه شروع و به صورت افزایش یابنده به 85 درصد در 2 ست 12 تکرار در هفته هشتم به پایان رسید. با توجه به این که آزمودنی‌های شرکت کننده در این مطالعه غیرورزشکار بودند، به منظور جلوگیری از آسیب‌های احتمالی، از آزمون یک تکرار بیشینه (1RM) استفاده می‌شود. تمرین‌ها در 8 ایستگاه انجام می‌پذیرد و به صورت تمرین‌های بالاتنه، پایین تنه و ترکیبی در طول این پروتکل انجام می‌شود. این برنامه شامل حرکات شکم ماشین، پرس سینه ماشین، قفسه ماشین، لت از جلو، جلو بازو ماشین، پرس سرشانه ماشین، چلو پا ماشین، پشت پا ماشین، پرس پا ماشین، ساق پا ماشین است.

روش‌ها و ابزار تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا با استفاده از روش‌های توصیفی شامل میانگین $\pm$ انحراف معیار برای داده‌های کمی دارای توزیع نرمال و میانه و چارک‌های اول و سوم برای متغیرهای کمی غیرنرمال و جداول فراوانی برای متغیرهای کیفی خلاصه‌سازی می‌شود. سپس برای مقایسه گروه‌ها بایستی با استفاده از آزمون‌ها مربع کای متغیرهای کیفی با هم مقایسه شوند. برای نرمال نبودن داده‌ها از آزمون‌های من ویتنی و بوتسترپ استفاده شد. برای انجام این تحلیل از نرم افزار Spss23 در سطح معنی داری 0/05 استفاده گردید.

یافته ها

جامعه آماری، روش نمونه گیری و تعداد نمونه

جامعه آماری که شرایط شرکت در مطالعه را داشتند، به صورت هدفمند انتخاب شدند. برای این منظور در ابتدا از بیماران دیابتی نوع یک حایز دامنه سنی دعوت به عمل آمده و بعد از مصاحبه حضوری و توضیح کامل مراحل مطالعه، آزمایش های سه ماهه اخیر آن ها بررسی شد و از افرادی که شرایط لازم را داشتند دعوت به همکاری گردید تعداد نمونه ها 32 نفر (گروه هوازی 15 نفر و گروه مقاومتی 17 نفر) و دامنه سنی بیماران 10 تا 25 سال بود و دارای پرونده و سابقه پزشکی در مراکز درمانی بودند و از نظر میانگین سن بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت. قبل از دریافت رضایت نامه از آزمودنی ها، اطلاعات لازم در خصوص ماهیت، نحوه اجرای مطالعه، خطرهای احتمالی و نکته هایی که باید برای شرکت در این مطالعه رعایت کنند به صورت کتبی و شفاهی در اختیار آن ها قرار گرفت. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران نیز انجام این مطالعه را تأیید کرد.

جدول شماره 1: جدول دموگرافی و توصیفی از نظر جنسیت بین دو گروه

جنسیت	آقا	تعداد (درصد)	گروه ورزشی	
			هوازی	مقاومتی
کل	32	(100%)	15	17
تفکیک	7	(22%)	2	9
تفکیک	8	(25%)	3	5
تفکیک	15	(46%)	12	3

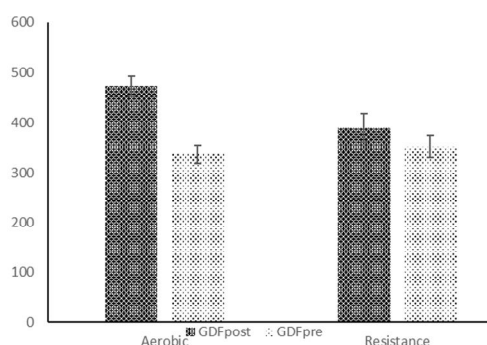
سطح سرمی GDF-15

برای داده های غیر نرمال از روش Bootstrap که ایجاد فاصله اطمینان قابل قبول ایجاد می کند استفاده شد و با استفاده از آنالیز کوواریانس برای کنترل اثر، میزان سطح GDF-15 قبل و بعد از انجام تمرینات ورزشی، معنی دار بود ($P=0/000$) و اندازه اثر (Effect size) 15 درصد می باشد و سطح GDF-15 در قبل و بعد از تمرینات هوازی با $P=0/033$ معنی دار بود (نمودار

شماره 1) (283/850، 12/652) 148 ولی در گروه تمرینات مقاومتی معنی دار نبود (جدول شماره 2).

جدول شماره 2: سطح GDF15 بین دو گروه هوازی و مقاومتی قبل و بعد از انجام تمرینات

گروه هوازی	گروه مقاومتی	
(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	
473/2339 $\pm$ 20/5773	388/7198 $\pm$ 28/7074	GDF15 post
335/7667 $\pm$ 18/34544	351/3882 $\pm$ 21/9411	GDF15 pre
P=0/033	P=0/05	سطح معنی داری



نمودار شماره 1: سطح GDF15 بین دو گروه هوازی و مقاومتی قبل و بعد از انجام تمرینات

بحث

با توجه به شیوع روز افزون دیابت نوع یک در سراسر جهان و این که دیابت از جمله بیماری هایی است که در آن سیستم ایمنی فعال می شود؛ اکنون این تئوری تقویت شده است که یکی از عوامل اصلی ارتباط تنگاتنگ بیماری های قلبی و عروقی و نیز دیابت، فعال سازی سیستم ایمنی و ایجاد التهاب است. در دیابتی های نوع یک نیز می توان افزایش نشانگر GDF-15 را ردیابی نمود. مطالعه حاضر به بررسی تاثیر یک دوره تمرینات هوازی و مقاومتی بر سطح خونی GDF-15 بیماران دیابتی نوع یک مراجعه کننده به کلینیک های علوم پزشکی استان مازندران پرداخت. با توجه به پیشرفت چشمگیر در اکتشاف بیومارکرها، فقط تعداد کمی از نشانگرهای زیستی به دست آمده که استفاده گسترده در اقدامات بالینی دارد که از آن جمله می توان تروپونین T، تروپونین I،

Nt-proBNP و پپتید ناتریورتیک از نوع (BNP) B را نام برد (25). اخیراً، Kahli گزارش داد که سطح GDF-15 به تدریج در طول پیوند و بعد از پیوند بای پس عروق کرونر افزایش یافته است. با این مطالعه به این نتیجه رسیدند که سطح GDF-15 ممکن است به عنوان یک نشانگر آسیب قلبی و اختلال عملکرد کلیوی استفاده شود (26). Zhang و همکاران مطالعه‌ای برای یافتن چند نشانگر به عنوان پیش‌بینی‌کننده وقایع حوادث قلبی عروقی در بیماران با ضایعات عروق کرونر خفیف تا متوسط بررسی کردند و نتیجه‌گیری شد که کاتپسین S، CD40، فاکتور رشد جفت و GDF-15 نشانگرهای زیستی مناسب برای پیش‌بینی بیماری‌های قلبی عروقی هستند. این مطالعه نشان داد که استفاده از چند مارکر مفیدتر از یک مارکر برای بررسی پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد (27). به همین ترتیب، در مطالعه دیگری 12 بیومارکر بررسی شد. از جمله GDF-15 که مربوط به التهاب، متابولیسم چربی، عملکرد کلیه و عملکرد قلب و عروق و بازسازی آن می‌شود (28). مشابه سایر نشانگرهای زیستی، از GDF-15 نیز می‌توان برای تشخیص بیماری‌ها و کمک به انتخاب روش درمانی استفاده کرد. روش تشخیص GDF-15 برای تشخیص هر بیماری که از التهاب حاد رنج می‌برد ثبت اختراع شده است. GDF-15 نیز برای تشخیص آسیب کلیه بعد از عمل، پیش‌بینی نارسایی کلیه پس از جراحی قلب و تشخیص علائم اولیه بیماری‌های مزمن کلیه به کار می‌رود. همین‌طور GDF-15 به عنوان یک نشانگر دیابت نوع یک و دیابت مرتبط با بیماری‌های قلبی ثبت اختراع شده است. علاوه بر استفاده از GDF-15 به عنوان بیومارکر، GDF-15 به خودی خود برای درمان یا بهبود متابولیسم اختراع شده است. GDF-15 به عنوان نشانگر برای دیابت استفاده می‌شود (28).

GDF-15 پلاسما نشان‌دهنده کاهش سریع عملکرد کلیه است (29). سطح بالاتر GDF-15 پیش‌بینی زوال عملکرد کلیه را نشان می‌داد (30). مطالعات در مورد

آسیب کلیوی در حیوانات، دو دلیل ممکن برای افزایش سطح GDF را در طول بیماری‌های کلیوی نشان می‌دهد، یا کاهش پاکسازی GDF-15 از گردش خون توسط کلیه‌ها، یا افزایش سنتز GDF-15 در بیماری‌های کلیوی و یا هر دو، عامل افزایش هستند (31،32). در بیماران دیابتی، آسیب کلیوی با افزایش GDF-15 در ادرار همراه بوده که به دلیل صدمات لوله پروگزیمال می‌باشد (33). به نظر می‌رسد بیان GDF-15 در کلیه در پاسخ به تنظیم مجدد اسیدوز متابولیک و آسیب کلیوی تنظیم شده است (32). van Huyen و همکاران دریافتند که سطح بالاتری از GDF-15 یک پیش‌بینی نشانگر مرگ و میر قلبی عروقی در بیماران دیابتی نفروپاتی است که علاوه بر خطرهای قلبی عروقی شناخته شده دیگر عواملی مانند NT-proBNP و میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) نیز در آن تأثیر دارند (32). نیز با افزایش سطح GDF-15 پلاسما در نفروپاتی دیابتی نوع دو آن هم یک عامل خطر مستقل برای افزایش میکروآلبومینوری به حساب می‌رود (mAlb) به طور قابل توجهی با mAlb و eGFR در ارتباط است. بنابراین GDF-15 می‌تواند در تشخیص زودرس، ارزیابی و پیش‌بینی نتایج نفروپاتی دیابتی نوع دو مفید باشد (34). اگرچه برخی از مطالعات برای یافتن ارتباط همبستگی پلاسما و ادرار با GDF-15 اصلاح شده‌اند اما هیچ مطالعه‌ای برای بررسی سطح GDF-15 در مبتلایان به بیماری دیابت نوع یک وجود ندارد. با توجه به این مطالعات، ما نیز از بیومارکر GDF-15 به عنوان یک مداخله‌گر در بیماری دیابت نوع یک استفاده کردیم.

ما در این مطالعه دریافتیم که با استفاده از آنالیز کوواریانس برای کنترل اثر، میزان سطح GDF-15 (مداخله‌گر) قبل و بعد از انجام تمرینات ورزشی، معنی‌دار بود ($P=0/000$). و اندازه شدت اثر به ازای یک واحد افزایش در سطح GDF-15 پیش از تمرین، 0/9 سطح GDF-15 پس از تمرین تغییر می‌کند و شدت اثر (Effect size) مداخله‌گر 15 درصد می‌باشد و

سطح مداخله گر GDF-15 در قبل و بعد از تمرینات هوازی با $P=0/033$ معنی دار بود. همچنین در گروه تمرینات مقاومتی معنی دار نبود.

در مطالعه Tsai و همکاران در سال 2018 علل دیابت نوع یک از بین رفتن سلول های T و سلول های بتا پانکراس مشخص شده است. اما برخی دیگر از مکانیسم ها نیز شناخته شده اند. GDF-15 یکی از زیر مجموعه های فاکتورهای رشد بتا است و در بیماری های مختلفی از جمله سرطان، نارسایی قلبی و دیابت افزایش یافته و باعث تقویت آپوپتوز و سلول های سرطانی می شود. مشخص شده است که GDF-15 در سلول های بتا انسان بسیار بیان می شود و همچنین GDF-15 به طور قابل توجهی در موش های صحرایی نژاد NOD در مقایسه با موش های صحرایی غیر دیابتی و موش های نر نژاد NOD افزایش یافته است (35). علاوه بر این در مطالعات انسانی مشخص شده است که در سلول های بتا آکیتا و سلول های بتا INS-1 بیان و مقدار GDF-15 به طور معنی داری توسط سایتوکاین های مرتبط با دیابت و استرس تاپسیگارین (thapsigargin/ER) افزایش می یابد. همچنین ما نشان دادیم که حذف یا کمبود GDF-15 به طور قابل توجهی آپوپتوز سلول های بتا ناشی از سایتوکاین را مهار می کند و یاکاهش می دهد، در حالی که بیان زیاد GDF-15 باعث تشدید آپوپتوز سلول های بتا ناشی از سایتوکاین های دیابتی می شود. این یافته ها نشان می دهد که GDF-15 توسط استرس ER ناشی از سایتوکاین ها در سلول های بتا تحریک می شود و ممکن است در از بین رفتن سلول های بتا در دیابت نقش داشته باشد. هدف قرار دادن سلول های بتا GDF-15 یک استراتژی جدید برای مهار از دست دادن سلول های بتا در دیابت نوع یک می باشد (36).

Kleinert و همکاران در سال 2018 در بررسی فاکتور GDF-15 مشاهده کردند که یک عامل حساس به استرس است که تعادل انرژی سیستمی را تنظیم می کند. از آن جا که ورزش یک استرس فیزیولوژیکی

گذرا است که دارای اثرات پلیوتروپیک (pleiotropic) بر متابولیسم انرژی در کل بدن است، به بررسی تاثیر ورزش بر سطح GDF-15 در گردش و انتشار GDF-15 از عضله اسکلتی در انسان پرداختند. سطح GDF15 پلاسما با ورزش، 34 درصد افزایش یافته است ($P<0/001$) و 120 دقیقه بعد از ورزش و در زمان استراحت به میزان 64 درصد افزایش یافت ($P<0/001$). تفاوتی بین غلظت GDF-15 شریانی و وریدی قبل و بعد و هنگام ورزش وجود نداشت. در طی یک کارآزمایی کنترل استراحت، سطح GDF-15 در همان افراد اندازه گیری شد و بدون تغییر بود. ورزش باعث افزایش گردش خونی سطح GDF-15 در انسان می شود اما به نظر نمی رسد که عضله اسکلتی منبع این فاکتور باشد (37) که با نتایج مطالعه ما همسویی دارد.

Baek و همکاران در سال 2019 طی مطالعه ای نشان دادند که GDF15 به عنوان ژن فعال NSAID نیز شناخته شده است که با تعدادی از فرایندهای بیولوژیکی و بیماری ها از جمله سرطان و چاقی همراه است. GDF-15 به عنوان یک Pro-GDF15 سنتز می شود دیمریزه شده و به عنوان یک GDF-15 وارد جریان خون می شود. GDF-15 داخل سلولی و GDF-15 در گردش خون در فرایندهای بیولوژیکی مانند هموستاز انرژی و تنظیم وزن بدن نقش دارند. اگرچه مطالعات بسیاری در مورد GDF-15 وجود داشته است اما GFRAL که عضوی از خانواده گیرنده های فاکتور نوروتروپیک فامتورهای عصبی گلیال می باشد به عنوان گیرنده ای برای GDF-15 شناخته شده است (38) که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد.

مطالعات قبلی نشان داد که GDF-15 می تواند یک فاکتور پیش آگهی باشد، نشانگر تشخیصی برای بیماری قلب و عروق و دیابت، شناسایی شدت بیماری و طبقه بندی ریسک بیماری نیز باشد.

با این حال، قبل از پذیرش به عنوان یک بیومارکر مفید در کلینیک برای بیماری ها، اندازه گیری GDF-15

مورد مسیرهای سیگنالینگ GDF-15 ممکن است به کشف روش‌های درمانی علیه دیابت و عوارض قلبی عروقی کمک کند لذا توصیه می‌شود مطالعات بیش تر با تعداد نمونه بیش تر در این زمینه انجام گردد.

محدودیت ها:

واز محدودیت های این پژوهش جلب رضایت بیماران و خانواده های آن ها برای همکاری بود.

سپاسگزاری

سپاس فراوان از پرسنل آزمایشگاه طبوبی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که در اجرای این مطالعه به ما کمک کردند.

می‌تواند به عنوان یک نشانگر، از روش‌های درمانی پشتیبانی کند و هرگونه اطلاعات تشخیصی و پیش‌آگهی را ارائه می‌دهد و می‌توان از آن برای طبابت و اندازه‌گیری بالینی در کلینیک معمول استفاده کرد. تمرینات ورزشی هوازی نیز می‌تواند برای تصمیم‌گیری بالینی و بهبود وضعیت بیماران دیابتی نوع یک مفید باشد.

اطلاعات کمی در مورد آسیب‌شناسی و نقش GDF-15 در دیابت نوع یک، بیماری عروق کرونری قلب، فشار خون بالا و دیابت مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد. مطالعات بیش تر مانند بررسی آنتاگونیست گیرنده AT1 باید انجام شود که بتوان GDF-15 را به عنوان نشانگر پیش‌آگهی دیابتی و بیماری‌های قلبی عروقی به کار برد. درک بیش تر در

References

1. Jafari S, Mohtashami J, Alaei Karahroudi F, Mansouri S, Rassouli M. Perceived social support and its correlated factors in adolescents with chronic disease. Hayat 2016; 22(1): 65-78 (Persian).
2. Carroll AE, Marrero DG. The role of significant others in adolescent diabetes: a qualitative study. Diabetes Educ 2006; 32(2): 243-252.
3. Shokrzadeh M, Mohammad pour A, Geerami M, Daryai M, Abbasi RM, Rajabi sahn sarae M. Evaluation of slc30a8 gene polymorphism (rs13266634) distribution in patients with diabetes type 2 in west mazandaran-iran. Jandishapur Scientific Medical Journal 2018; 17(1): 63-70 (Persian).
4. Azizi F. Diabetes care and prevention in Iran. Diabetes Voice 2005; 50(4): 15-17.
5. Babler E, Strickland C. Helping adolescents with type 1 diabetes "figure it out". Journal of Pediatric Nursing 2016; 31(2): 123-131.
6. Kaminsky LA, Dewey D. Psychological correlates of eating disorder symptoms and body image in adolescents with type 1 diabetes. Can J Diabetes 2013; 37(6): 408-414.
7. Carpenter CC, Griggs RC, Loscalzo J. Cecil essentials of medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 467-481.
8. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. 15th ed. Harrison's principles of internal medicine; 2001.
9. Campaigne BN, Lampman RM. Exercise in the clinical management of diabetes. Human Kinetics Publishers; 1994.
10. Pishdad GR. Low incidence of type 1 diabetes in Iran. Diabetes Care 2005; 28(4): 927-928.
11. Delvecchio M, Zecchino C, Salzano G, Faienza MF, Cavallo L, De Luca F, Lombardo F. Effects of moderate-severe exercise on blood glucose in Type 1 diabetic adolescents treated with insulin pump or glargine insulin. J Endocrinol Invest 2009; 32(6): 519-524.

12. Sardar MA, Gaeini A, Ramezani J. The effect of 8-weeks of regular physical activity on blood glucose, body mass index, maximal oxygen uptake (Vo2max) and risk factors cardiovascular diseases in patients with type of 1 diabetes mellitus. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2008; 10(2): 91-97.
13. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2014; 114(6): 890-894.
14. Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, Hanas R, Riddell MC. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10(suppl 12): 154-168.
15. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily. *Proc Nati Acad Sci Usa* 1997; 94(21): 11514-11519.
16. 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. *Circ Res* 2006; 98(3): 342-350.
17. Kempf T, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009; 5(4): 537-547.
18. 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. *Circ Res* 2006; 98(3): 351-360.
19. Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, et al. Gdf-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med* 2011; 17(5): 581-588.
20. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, Bonaterra GA, Schmiedt W, Unsicker K, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (gdf-15/mic-1) in oxdl-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res* 2004; 318(2): 325-333.
21. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(1): 203-210.
22. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: Relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010; 122(14): 1387-1395.
23. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 2011; 123(19): 2101-2110.
24. Mirmohammadi S, Moghaddasi Y, Yazdani J, Yousefinejad R, Esfandyari Y, Gorgani M, Habibpour M. Correlation between airborne manganese concentration at the workstations in the iron foundry and manganese concentration in workers' blood. *Med Pr* 2017; 68(4): 449-458.

25. B Lindahl. The story of growth differentiation factor 15: another piece of the puzzle. *Clin Chem* 2013; 59(11): 1550-1552.
26. Kahli A, Guenancia C, Zeller M, Grosjean S, Stamboul K, Rochette L, et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are associated with cardiac and renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Plos One* 2014; 9(8): e105759.
27. Zhang M, Lu S, Wu X, Chen Y, Song X, Jin Z, et al. Multimarker approach for the prediction of cardiovascular events in patients with mild to moderate coronary artery lesions a 3-year follow-up study. *Int Heart J* 2012; 53(2): 85-90.
28. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 490842.
29. Eho J, Hwang SJ, Wollert KC, G Larson M, Cheng S, Kempf T, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease. *Clinical Chemistry* 2013; 59(11): 1613-1620.
30. Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1567-1572.
31. Zimmers TA, X Jin, Hsiao EC, McGrath SA, Esquela AF, Koniaris LG. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock* 2005; 23(6): 543-548.
32. van Huyen JPD, Cheval L, Bloch Faure M, Ferance belair M, Heudes D, Bruneval P et al. GDF15 triggers homeostatic proliferation of acid-secreting collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(10): 1965-1974.
33. Simonson MS, Tiktin M, Debanne SM, Rahman M, Berger B, et al. The renal transcriptome of db/db mice identifies putative urinary biomarker proteins in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(7): F820-F829.
34. Li H, Gao F, Xue Y, Qian Y. Value of plasma growth differentiation factor-15 in diagnosis and evaluation of type 2 diabetic nephropathy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34(3): 387-390.
35. Tsai VW, Husaini Y, Sainsbury A, Brown DA, Breit SN. The MIC-1/GDF15-GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. *Cell Metabolism* 2018; 28(3): 353-368.
36. Xu G, Thielen L, Chen J, Jo S, Shalev A. GDF15 Is Induced by T1D-Associated Cytokines and ER Stress and Promotes Beta-Cell Apoptosis. *Diabetes* 2018; 67(Supplement 1).
37. Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JF, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. *Mol Metab* 2018; 9: 187-191.
38. Baek SJ, Eling T. Growth differentiation factor 15 (GDF15): A survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 2019; 198: 46-58.