



Research Article

## The Effect of 8 Weeks of Combined Exercises with Supplemental Consumption of Mulberry Leaf Extract on the Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21, Glucose and Insulin in Elderly Men with Type 2 Diabetes

Seyed Hamed Ghiyami<sup>1</sup> , Roghayeh Afroundeh<sup>1,\*</sup> , Mohammad Javad Pourvaghar<sup>2</sup>   
, Abbas Sadeghi<sup>3</sup> , Leyla Katebi<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

<sup>2</sup> Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

<sup>3</sup> Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

<sup>4</sup> Department of Endocrine and Metabolism, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

\* **Corresponding author:** Roghayeh Afroundeh, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. E-mail: [arounde@uma.ac.ir](mailto:arounde@uma.ac.ir)

DOI: [10.61186/cmja.12.4.1](https://doi.org/10.61186/cmja.12.4.1)

### How to Cite this Article:

Ghiyami SH, Afroundeh R, Pourvaghar MJ, Sadeghi A, Katebi L. The Effect of 8 Weeks of Combined Exercises with Supplemental Consumption of Mulberry Leaf Extract on the Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21, Glucose and Insulin in Elderly Men with Type 2 Diabetes. *Complement Med J.* 2023;12(4):1-12. DOI: 10.61186/cmja.12.4.1

Received: 06 Nov 2022

Accepted: 28 Jan 2023

### Keywords:

Combined Training  
Mulberry Leaf Extract  
FGF21  
Diabetes Mellitus

© 2023 Arak University of Medical Sciences

### Abstract

**Introduction:** Fibroblast growth factor 21 is proposed as a therapeutic target for type 2 diabetes. The aim of this study was the effect of 8 weeks of combined exercises along with the consuming of mulberry leaf extract on the serum levels of glucose, insulin and fibroblast growth factor 21, in elderly men with type 2 diabetes.

**Methods:** In this semi-experimental study, 40 elderly people (age:  $67.07 \pm 1.50$ ) living in Ardabil province with type 2 diabetes after obtaining written consent were randomly divided into five control groups (8 people) and a placebo group (8 people). The extract group (8 people), the training group (8 people) and the extract + training group (8 people) were divided. The exercises were performed in three sessions for eight weeks. 3000 mg of blackberry leaf extract was prescribed daily. Glucose, insulin and FGF21 values were measured before the intervention and 48 hours after the last training session. Paired t-test and analysis of covariance were used at a significance level of  $P < 0.05$ .

**Results:** A significant decrease in blood glucose levels ( $161.22 \pm 4.91$ ), insulin ( $9.91 \pm 0.80$ ) and a significant increase in FGF21 levels ( $66.61 \pm 7.06$ ) were observed in the training + extract group ( $P < 0.05$ ). A significant difference was observed in the levels of glucose ( $P = 0.001$ ), insulin ( $P = 0.003$ ) and FGF21 ( $P = 0.001$ ) between the groups, and these changes were greater in the extract + exercise group than the training and extract groups.

**Conclusions:** Combined exercises along with the consuming of Mulberry leaf extract can improve blood glucose, insulin and FGF21 in the elderly with type 2 diabetes.

### INTRODUCTION

Mortality due to diabetes problems is also significantly higher among the elderly. One of the potential factors of insulin resistance in old

age and type 2 diabetes is fibroblast growth factor 21. Fibroblast growth factor 21 is a liver-derived endocrine hormone with multifaceted acute and chronic metabolic effects, mainly

produced by the liver and adipose tissues [7]. Compared to healthy people, the concentration of FGF21 in blood circulation is increased in type 2 diabetic patients [12, 11]. Regular exercise and herbal medicines are effective therapeutic strategies for preventing and treating metabolic disorders such as type 2 diabetes in the elderly [17]. Some studies using combined exercise (aerobic and resistance) have reported significantly reduced blood sugar responses in treating type 2 diabetes [18-20]. Medical studies on blackberry tree leaves have anti-hypertensive [26], anti-oxidative [28], anti-diabetes [29], and liver protection [30] effects. Due to the lack of information and contradictory results about the effects of combined exercises on glucose and insulin FGF21 levels and that no study has been done regarding the effect of blackberry leaf extract independently and combined with combined exercises on the indicators of this research, and that the investigation of these factors It is likely to provide new insights and important understanding of the association and prevention of diabetes, insulin resistance, and related diseases. This study aimed to investigate the effect of eight weeks of combined exercises (aerobic + resistance) along with the consumption of blackberry leaf extract on the serum concentration of glucose, insulin, and FGF21 in elderly men with type 2 diabetes.

## METHODS

The current study was semi-experimental with a pre-test and post-test design. The statistical population of this study included all elderly men aged 65 to 70 years with type 2 diabetes in

Ardabil province. The subjects were randomly divided into five groups of 8 people, including the group of combined exercises (aerobic + resistance) and the group of combined exercises (aerobic + resistance). + blackberry leaf extract, blackberry leaf extract group, placebo group, and control group. The combined training program (aerobic + resistance) was for eight weeks, three training sessions per week, and each session lasted for 90 minutes with at least one day of rest between sessions. Each training session included a 10-minute warm-up period (including muscle stretching and walking) and aerobic exercises for 10 to 30 minutes with an intensity between 50 and 70% of the maximum heart rate [40] and through the Sen-220 formula. The exercise+extract groups and the extract group took 1000 mg (two 500 mg capsules) of blackberry leaf extract containing 10 mg of deoxynogirimycin (DNG) 3 times a day with meals (3000 grams in total) for eight weeks under supervision. A doctor specializing in diabetes took it [31]. Evaluation of HbA1C, fasting glucose, insulin, insulin resistance, and fibroblast growth factor in two stages, one day before the first training session (pre-test) and 48 hours after the end of the eighth week of training (post-test), after 10-12 hours of fasting. Done. According to the pre-test differences, analysis of covariance was used to examine the difference between groups and Bonferroni's post hoc test. All statistical calculations were performed using SPSS version 23 statistical software at a significance level of  $P < 0.05$ .

## RESULTS

**Table 1.** The results of analysis of covariance and paired t test in order to investigate intragroup and intergroup effects

	Mean $\pm$ SD		Within+ group Comparison			between + group Comparison		
	pre-test	post-test	t	P value	$\Delta\%$	F	P value	eta
<b>Glucose (mg/dl)</b>						32.46	† 0.001	0.793
placebo	185.20 $\pm$ 7/09	184.95 $\pm$ 7.67	0.09	0.92	-0.13			
Control	185.93 $\pm$ 7.41	185.82 $\pm$ 6.39	0.03	0.97	-0/05			
extract	186.96 $\pm$ 7.82	179.73 $\pm$ 5.23	62.2	*0.03	-3/89			
training	185.75 $\pm$ 6.31	165.11 $\pm$ 2.84	44.7	* 0.001	-11/11			
extract+ training	185.13 $\pm$ 7.59	161.22 $\pm$ 4.91	94.6	* 0.001	-9/12			
<b>Insulin (mu/l)</b>						4.91	†0.003	0.366
placebo	12.45 $\pm$ 1.46	12.32 $\pm$ 1.86	0.13	0.90	-1.04			
Control	12.06 $\pm$ 1.20	12.54 $\pm$ 1.97	0.69	0.51	3.96			
extract	12.54 $\pm$ 1.30	10.85 $\pm$ 1.62	71.3	*0.007	-13/47			
training	12.80 $\pm$ 1.70	10.30 $\pm$ 0.98	55.3	* 0.01	-53/19			
extract+ training	12.76 $\pm$ 1.21	9.91 $\pm$ 0.80	71.6	* 0.001	-22/33			
<b>FGF21 (pg·mL)</b>						13.86	†0.001	0.942
placebo	56.90 $\pm$ 6.84	56.60 $\pm$ 6.63	02/1	0.33	-0.52			
Control	57.58 $\pm$ 6.33	56.97 $\pm$ 6.22	83/1	0.10	1.52			
extract	56.89 $\pm$ 6.34	60.08 $\pm$ 5.84	-6/95	0.001	5.60			
training	56.67 $\pm$ 6.29	62.30 $\pm$ 6.35	-10/21	0.001	9.93			
extract+ training	56.68 $\pm$ 6.85	66.61 $\pm$ 7.06	-29/21	0.001	17.51			

\* Indicates P value between pre-test and post-test.

† indicates P value between groups.

$\Delta\%$  percentage of the average difference

Paired t-test shows that the levels of blood glucose and insulin in the exercise, extract, and

exercise+extract groups had a significant decrease after the intervention ( $P < 0.05$ ) (Table

2). In terms of change percentage, the extract + exercise group shows a greater decrease in blood glucose (12.9%) and insulin (22.33%) and a greater increase in FGF21 (17.51%) compared to the pre-test (Table 2). A significant difference in the levels of glucose ( $P = 0.001$ ,  $F = 32.46$ ), insulin ( $P = 0.003$ ,  $F = 4.91$ ), and FGF21 ( $P = 0.001$ ,  $F = 13.68$ ) with Analysis of covariance test were observed between groups. These changes are greater in the extract + exercise group than in the exercise and extract groups (Table 3).

### **CONCLUSION**

This study showed that twelve weeks of combined training with the consumption of blackberry leaf extract significantly decreased

glucose and insulin and increased FGF21 in the training, extract, and extract + training groups. Also, our research has limitations; firstly, larger studies on the glyceemic effects of blackberry leaf extract are needed to produce generalizable results. Second, immediate postprandial glucose assessment was not performed in our patients. Although our data suggest a potential benefit of blackberry leaf extract (dose 3g) in glyceemic control, definitive conclusions regarding efficacy and safety cannot be made until more evidence from larger 6- to 12-month trials is available. It is also suggested that future studies be conducted with larger samples in different populations, and to achieve more external validity, the carbohydrate tolerance test should be performed.



## تأثیر ۸ هفته تمرینات ترکیبی به همراه مصرف مکمل عصاره برگ شاه‌توت بر سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، گلوکز و انسولین در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع دو

سید حامد قیامی تکلیمی<sup>۱</sup>، رقیه افرونده<sup>۱\*</sup>، محمدجواد پوروقار<sup>۲</sup>، عباس صادقی<sup>۳</sup>، لیلا کاتبی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

<sup>۲</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

<sup>۳</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

<sup>۴</sup> گروه غدد درون‌ریز و متابولیسم گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول: رقیه افرونده، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. ایمیل: [afrounde@uma.ac.ir](mailto:afrounde@uma.ac.ir)

DOI: 10.61186/cmja.12.4.1

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۵	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۰۸	مقدمه: فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ به عنوان هدف درمانی برای دیابت نوع ۲ پیشنهاد می‌شود. هدف از این مطالعه تأثیر ۸ هفته تمرینات ترکیبی به همراه مصرف عصاره برگ شاه‌توت بر سطوح سرمی گلوکز، انسولین و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱، در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.
واژگان کلیدی:	روش کار: در این مطالعه نیمه‌تجربی ۴۰ سالمند (سن: ۱/۵۰ ± ۶۷/۰۷) مبتلا به دیابت نوع ۲ ساکن استان اردبیل پس از اخذ رضایت نامه کتبی آگاهانه به طور تصادفی ساده در پنج گروه کنترل (۸ نفر)، گروه دارونما (۸ نفر)، گروه عصاره (۸ نفر)، گروه تمرین (۸ نفر) و گروه عصاره + تمرین (۸ نفر) تقسیم شدند. تمرینات سه جلسه به مدت هشت هفته انجام شد. روزی ۳۰۰۰ میلی‌گرم عصاره برگ شاه‌توت تجویز شد. مقادیر گلوکز، انسولین و FGF21 پیش از مداخله و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین اندازه‌گیری شد. از آزمون تی زوجی و تحلیل کوواریانس در سطح معنی داری $P < 0.05$ استفاده شد.
تمرینات ترکیبی	یافته‌ها: معنادار سطوح گلوکز خون ( $4/91 \pm 161/22$ )، انسولین ( $0/80 \pm 9/91$ ) و افزایش معنادار سطح FGF21 ( $7/06 \pm 66/61$ ) در گروه تمرین+عصاره مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). اختلاف معناداری در سطوح گلوکز ( $P = 0/001$ )، انسولین ( $P = 0/003$ ) و FGF21 در گروه تمرین+عصاره مشاهده شد که این تغییرات در گروه عصاره + تمرین نسبت به گروه‌های تمرین و عصاره بزرگ‌تر است.
عصاره برگ شاه‌توت	نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی در کنار مصرف عصاره برگ شاه‌توت می‌تواند باعث بهبود گلوکز خون، انسولین و FGF21 در سالمندان مبتلا به دیابت نوع ۲ شود.
فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱	
دیابت شیرین	
تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.	

### مقدمه

پیری با از دست دادن قدرت عضلانی و افزایش چاقی مشخص می‌شود و این تغییرات اغلب با افزایش مقاومت به انسولین همراه است (۱). مقاومت به انسولین در پاسخ به بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع ۲ رخ می‌دهد. توسعه دیابت نوع ۲ ارتباط نزدیکی با افزایش سن دارد و در افراد سالمند شایع است. سالمندی یک عامل مستقل خطرناک برای عدم تحمل گلوکز است (۲). کمبود نسبی انسولین ناشی از اختلال در عملکرد سلول‌های بتا است (۳) مرگ‌ومیر ناشی از مشکلات دیابت نیز در میان سالمندان به طور قابل توجهی بیشتر است. افراد سالمند دو برابر بیشتر از جمعیت عمومی مبتلا به دیابت، از خدمات اضطراری برای کاهش قند خون استفاده می‌کنند (۱). در واقع، افت قند خون در افراد مسن دیابتی با افزایش بی‌ثباتی وضعیتی و افتادن، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع، درد، بی‌ثباتی هموستاتیک و زوال عقل و بستری شدن در بیمارستان‌ها همراه است (۴، ۵). علائم ناشی از این سندرم‌ها منجر به ضعف، از دست دادن استقلال و کیفیت زندگی می‌شود که خود موانع

مهمی برای درمان و مراقبت از سالمندان مبتلا به دیابت نوع ۲ است. تجمع چربی اضافی در کبد، که از نظر بالینی به عنوان استئاتوز کبدی شناخته می‌شود، چاقی و دیابت نوع ۲ را مشخص می‌کند (۶). یکی از عوامل بالقوه مقاومت به انسولین در سالمندی و دیابت نوع ۲ فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21) است. FGF21 یک هورمون غدد درون‌ریز است به عنوان یک هیپاتوکاین و میوکاین در متابولیسم و جذب گلوکز درگیر می‌باشد. FGF21 تابع یک شبکه نظارتی پیچیده است. محرک‌های مختلفی برای القای بیان FGF21 در بافت‌های مختلف یافت شده است. با این حال، منشأ اصلی FGF21 در گردش کبد گزارش شده است. نقص‌های اساسی در آسیب‌شناسی دیابت نوع ۲ شامل مقاومت انسولین در عضله و کبد است. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ یک هورمون غدد درون‌ریز مشتق از کبد با اثرات حاد و مزمن چند وجهی بر متابولیسم است که عمدتاً توسط کبد و بافت‌های چربی تولید می‌شود و به عنوان یک هیپاتوکاین و میوکاین در متابولیسم و جذب

برگ شاه‌توت باعث کنترل هیپر گلیسمی بعد از غذا می‌شود و در پیشگیری از استئاتوز کبدی که در حال تبدیل شدن به یک مشکل اجتماعی است مؤثر می‌باشد (۳۶). انجمن دیابت آمریکا برای سالمندان دیابتی ترجیحاً ۳۰۰ دقیقه فعالیت بدنی، حداقل سه بار در هفته به صورت ترکیبی از دو روش هوازی و مقاومتی به صورت منظم توصیه می‌کند (۳۷). در یک متآنالیز گزارش شده است که تمرینات هوازی و مقاومتی همزمان با هم دارای مزایای اضافی برای بهبود حساسیت به انسولین و کاهش توده بدن و غلظت قند خون ناشتا در مقایسه با تمرینات هوازی یا مقاومتی هستند (۳۸). با توجه به کمبود اطلاعات و ضدونقیض بودن نتایج در مورد تأثیرات تمرینات ترکیبی بر گلوکز، سطح انسولین FGF21 و اینکه هیچ مطالعه‌ای در رابطه با اثرگذاری عصاره برگ شاه‌توت به صورت مستقل و همراه با تمرینات ترکیبی بر روی شاخص‌های این تحقیق انجام نشده و اینکه بررسی این فاکتورها احتمالاً بیش جدید و درک مهمی در مورد ارتباط و پیشگیری از دیابت، مقاومت به انسولین و بیماری‌های مرتبط فراهم می‌کند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات ترکیبی (هوازی + مقاومتی) به همراه مصرف عصاره برگ شاه‌توت بر غلظت سرمی گلوکز، انسولین و FGF21 در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

## روش کار

این مطالعه حاصل بخشی از طرح پژوهشی مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی به تاریخ ۱۴۰۰/۰۳/۰۹ می‌باشد و با کد اخلاق به شماره IR.UMA.REC.1401.033 در کمیته اخلاق دانشگاه محقق اردبیلی به ثبت رسید. مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. جامعه آماری مطالعه حاضر شامل تمام مردان سالمند ۶۵ الی ۷۰ سال مبتلا به دیابت نوع ۲ در استان اردبیل بودند که به مرکز دیابت شهرستان اردبیل مراجعه نموده و دارای پرونده پزشکی بودند. تعداد ۴۰ نفر از نمونه‌های تحقیق از میان این جامعه آماری به صورت هدفمند و با توجه به معیارهای ورود به مطالعه به شیوه تصادفی ساده انتخاب شدند. داوطلبان شرکت کننده در این طرح با نوع مطالعه، اهداف و روش اجرا، فواید و خطرات احتمالی آشنا و با کسب رضایت‌نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل شرکت کنندگان ۶۵ ساله به بالا، عدم ابتلا به بیماری کووید ۱۹، داشتن دیابت نوع ۲ بین یک تا ده سال، مصرف نکردن بیش از یک نوع قرص خوراکی ضد دیابتی در شبانه‌روز (همه آزمودنی‌ها متفورمین به میزان یکسان مصرف می‌کردند)، عدم تحت درمان با انسولین، داشتن سطح پایه هموگلوبین گلیکوزیله بین ۶/۶ تا ۹/۹ درصد، گلوکز خون ناشتای ۱۶۰ تا ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر، نداشتن بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی و چشمی، نداشتن هرگونه عوارض دیابت (نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی)، عدم مصرف دخانیات، توانایی انجام حرکات ورزشی، شرکت نکردن در برنامه ورزشی منظم حداقل ۶ ماه پیش از شروع اجرای مطالعه بود. معیارهای خروج از پژوهش هم شامل عدم تمایل و شرکت آزمودنی‌ها در پژوهش، مصرف مکمل‌های غذایی، عدم مصرف منظم عصاره و دارونما، حضور نامنظم در جلسات تمرینی، تغییر در درمان روتین بیمار طبق نظر پزشک (تغییر در دوز و نوع داروهای مصرفی) و آسیب‌دیدگی بود. علاوه بر این، شرکت‌کنندگان در بین افراد غیرفعال بودند، زیرا طبق پرسشنامه‌های کوتاه‌مدت

گلوکز درگیر بوده و غلظت تری‌گلیسیرید پلاسمایی را کاهش می‌دهد (۷). همچنین، نشان داده شده است که عضله اسکلتی یکی از منابع مهم FGF21 است و اثرات مستقیمی بر افزایش جذب گلوکز عضلانی اسکلتی دارد (۸). FGF21 حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد و تولید گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد (۹، ۱۰). در مقایسه با افراد سالم غلظت FGF21 در گردش خون در بیماران دیابتی نوع دوم افزایش می‌یابد (۱۱، ۱۲). به‌طور کلی به نظر می‌رسد که بین فاکتور رشد فیبروبلاست در گردش خون و سایر متغیرهای متابولیکی، مانند قند خون، انسولین و حساسیت به انسولین در دیابت نوع ۲ رابطه وجود دارد. گزارش شده است فاکتور رشد فیبروبلاست تحت تأثیر دیابت نوع ۲ قرار گرفته و باعث ایجاد آسیب‌های کبدی می‌شود (۱۳، ۱۴). مدیریت دیابت در افراد مسن به دلیل دشواری در شخصی‌سازی اهداف گلیسمی، استراتژی‌های درمان، بیماری‌های هم‌زمان، مصرف هم‌زمان چند دارو با هم و خطر کاهش قند خون، به ویژه برای پزشکان پیچیده و چالش‌برانگیز است. با توجه به عوارض متعدد ناشی از دیابت، این بیماری مدیریت درمان مناسبی را می‌طلبد (۱۵). برای مدیریت و درمان دیابت نوع ۲ ورزش، رژیم غذایی و دارو پیشنهاد شده است (۱۶). تمرینات ورزشی منظم و مصرف داروهای گیاهی استراتژی‌های درمانی مؤثری برای پیشگیری و درمان اختلالات متابولیک مانند دیابت نوع ۲ در سالمندان هستند (۱۷). فعالیت بدنی به عنوان یک درمان اساسی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاملاً ثابت شده است. برخی از مطالعات که از تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) استفاده می‌کنند کاهش قابل توجهی در پاسخ‌های قند خون در درمان دیابت نوع ۲ گزارش کرده‌اند (۱۸-۲۰). نتایج مطالعات در مورد تأثیر فعالیت بدنی بر FGF21 متناقض بوده است. برخی مطالعات افزایش سطح سرمی FGF21 (۲۱، ۲۲)، برخی کاهش FGF21 (۲۳) و برخی عدم تغییر را به دنبال فعالیت بدنی گزارش کردند (۲۴) شواهدی درباره اهمیت عصاره‌های گیاهی در مدیریت دیابت نوع ۲ در حال ظهور است (۲۵). مطالعات پزشکی بر روی برگ‌های درخت شاه‌توت اثرات ضد فشارخون بالا (۲۶)، ضد چاقی (۲۷)، ضد اکسیداتیو (۲۸)، ضد دیابت (۲۹) و محافظت از کبد (۳۰) را گزارش کرده است. عصاره برگ شاه‌توت به عنوان عصاره گیاهی کاهنده قند خون در مبتلایان به دیابت بررسی شده است (۳۱). برگ شاه‌توت برای تحریک تولید انسولین در درمان بیماران دیابتی استفاده می‌شود (۳۲). ترکیبات برگ شاه‌توت شامل ۱- دیوکسی‌نوژیریماسین (DNJ)، فلاونوئید (روتین، کوئرستین، کامفرول، آسترگالین) و استرول‌ها (ارگوسترول، کامپسترول، بتا-سیتوسترول) است. گزارش شده است مصرف عصاره برگ شاه‌توت باعث بهبود قند خون در سالمندان دیابتی می‌شود (۳۱). مشاهده شده است کوئرستین یکی از ترکیبات عصاره برگ شاه‌توت مسیر ضدالتهابی و مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۳۳) و احتمالاً با کاهش استرس اکسیداتیو و حفظ یکپارچگی سلول بتای پانکراس همراه است (۳۴). پیشرفت بیماری دیابت به صورت یک چرخه معیوب در بدن پیش می‌رود و به تدریج آثار مخرب خود را به بافت‌های دیگر بدن از جمله قلب، کبد اعمال کرده و بیمار را ناتوان می‌کند. با توجه به آثار مثبت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و محافظتی عصاره برگ شاه‌توت مصرف این عصاره می‌تواند از پیشرفت عامل پیشبرنده این بیماری جلوگیری کرده و آن را مدیریت کند (۳۵). نتایج مطالعات نشان داده که مصرف عصاره

تعیین شد. همچنین، در ابتدای چهار هفته دوم تمرین مجدد<sup>۱</sup> RM۱ تکرار گردید تا افزایش قدرت آزمودنی‌ها نیز لحاظ شد (۳۹). برنامه تمرین ترکیبی (هوازی+مقاومتی)، به مدت ۸ هفته، هر هفته سه جلسه تمرین و هر جلسه به مدت ۹۰ دقیقه و با حداقل یک روز استراحت بین هر جلسه بود. هر جلسه تمرینی شامل یک دوره ۱۰ دقیقه‌ای گرم شدن (شامل کشش عضلات، پیاده‌روی) و تمرینات هوازی به مدت ۱۰ الی ۳۰ دقیقه با شدت بین ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه (۴۰) و از طریق فرمول سن-۲۲۰ گردید. بعد از انجام تمرینات هوازی، بین ۳ الی ۵ دقیقه استراحت صورت گرفت و در ادامه، تمرینات مقاومتی را به مدت ۳۰ الی ۴۰ دقیقه با شدت بین ۴۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه توسط آزمودنی‌ها انجام شد. تمرینات مقاومتی برای هر شرکت کننده دربرگیرنده عضلات بزرگ بالاتنه و پایین تنه بود، به گونه‌ای که می‌توانست در هر ایستگاه هر حرکت را ۱۲-۸ بار تکرار کند. در پایان، برای بازگرداندن بدن به حالت اولیه و سرد کردن بدن، ۱۰ دقیقه پیاده‌روی و کشش‌های عضلانی توسط آزمودنی‌ها انجام شد. استراحت بین ست‌ها ۱ دقیقه و بین ایستگاه‌ها ۲ دقیقه در نظر گرفته شد (۳۷، ۴۱) (جدول ۱). کلیه جلسات تمرینی تحت نظارت مربیان علوم ورزشی، پرستار و محققین انجام گرفت. یک دفترچه گزارش نیز برای اهداف نظارت ارائه شد. از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا سطح دشواری تمرین و همچنین هرگونه عوارض یا عوارض جانبی که ممکن است رخ داده باشد را ثبت کنند. دفترچه گزارش هر دو هفته مورد ارزیابی قرار گرفت.

بین‌المللی فعالیت بدنی (IPAQ) بیش از ۲ ساعت در هفته در هیچ فعالیت بدنی متوسط تا شدید شرکت نداشتند. با توجه به اینکه افراد شرکت کننده در این پژوهش سالمندان دیابتی هستند و در معرض خطر افتادن و مستعد بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشند، مجوز پزشک متخصص قلب و عروق و ارتوپد جهت شرکت در تمرینات، برای این دسته از افراد صادر شد. پس از اخذ مجوز پزشکی، یک قرار ملاقات برای ارزیابی پایه داده شد. آزمودنی‌ها به صورت تصادفی در پنج گروه ۸ نفری، شامل گروه تمرینات ترکیبی (هوازی +مقاومتی)، گروه تمرینات ترکیبی (هوازی + مقاومتی)+ عصاره برگ شاه‌توت، گروه عصاره برگ شاه‌توت، گروه دارونما و گروه کنترل قرار گرفتند. به شرکت‌کنندگان در پنج گروه مطالعه توصیه شد که برنامه دارویی و غذایی خود را ادامه دهند. به علت شیوع پاندمی کووید ۱۹ همه اقدامات پیشگیری از قبیل ضد عفونی نمودن ابزار، تهویه مناسب محل تمرین، تب سنجی روزانه، رعایت فاصله اجتماعی و... انجام شد. از سوی دیگر، گروه کنترل هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند و به آن‌ها آموزش داده شد که طبق معمول به زندگی روزمره خود ادامه دهند. همچنین، از آزمودنی‌ها و پزشکان درخواست شد تا ما را از تغییرات برنامه‌های درمانی آن‌ها مطلع سازند.

### پروتکل تمرینی

پیش از شروع برنامه تمرینی در جلسات آشنایی، مقادیر یک تکرار بیشینه (1RM) به روش تکرارهای زیر بیشینه تا سر حد خستگی

جدول ۱. برنامه تمرینات ترکیبی (هوازی+مقاومتی)

گروه / نوع تمرین	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸
تمرین ترکیبی								
هوازی								
مدت (دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۳۰	۳۰
شدت (ضربان قلب بیشینه)	۵۰٪	۶۰-۵۰٪	۶۰-۵۰٪	۷۰-۶۰٪	۷۰-۶۰٪	۷۰-۶۰٪	۷۰-۶۰٪	۷۰-۶۰٪
مقاومتی (یک تکرار بیشینه)	شدت ۴۰-۶۰٪ یک تکرار بیشینه							شدت ۶۰-۷۰٪ یک تکرار بیشینه

### نحوه مصرف عصاره و دارونما

گروه‌های تمرین+عصاره و گروه عصاره ۱۰۰۰ میلی گرم (دو عدد کپسول ۵۰۰ میلی گرمی) عصاره برگ شاه‌توت ساخت شرکت نانجینگ نوتری هرب (Nanjing NutriHerb BioTech Co) کشور چین که حاوی ۱۰ میلی گرم دیوکسی نوزیریمایسین (DNG) می‌باشد، را ۳ بار در روز همراه با وعده‌های غذایی (درمجموع ۳۰۰۰ گرم) برای مدت ۸ هفته تحت نظارت پزشک متخصص دیابت مصرف کردند. روش استفاده شده برای تجویز میزان دوز مورد استفاده برگرفته از پژوهش ریچ و همکاران (۲۰۱۷) بود (۳۱). گروه دارونما نیز روزانه سه بار در روز دو کپسول دارونما (قرص حاوی آرد گندم) مشابه عصاره، دریافت کردند (۴۲). به منظور نظارت بر مصرف کپسول‌ها به طور روزانه با آزمودنی‌ها تماس گرفته و مقادیر مصرفی موردنظر پیگیری می‌شد. همه کپسول‌ها غیر شفاف بودند. به افراد در مورد مصرف ۱-۲ ساعت قبل از ورزش جهت جلوگیری از افت قند خون، حفظ سطح آب‌رسانی، علائم و نشانه‌های افت قند خون توصیه شد (۴۰). همچنین مشاوره یکسان در مورد رژیم غذایی به همه بیماران ارائه شد.

### اندازه‌گیری شاخص‌های انتروپومتریک

در تحقیق حاضر قد ایستاده آزمودنی‌ها بدون کفش و توسط قد سنج محاسبه شد. وزن آن‌ها توسط ترازوی سکا و با حداقل لباس ممکن اندازه‌گیری گردید. جهت محاسبه شاخص توده بدن بیماران، وزن آن‌ها بر حسب کیلوگرم بر توان دوم قد آن‌ها به متر تقسیم گردید.

### اندازه‌گیری پارامترهای خونی

خون‌گیری در دو مرحله، یک روز قبل از اولین جلسه تمرین (پیش‌آزمون) و ۴۸ ساعت پس از پایان هفته هشتم تمرین (پس‌آزمون)، بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، انجام شد. قبل از هر نوبت خون‌گیری، آزمودنی‌ها چند دقیقه در حالت نشسته به استراحت پرداخته و سپس به ترتیب در کمترین زمان از ورید کوبیتال آرنج دست چپ آن‌ها ۱۰ سی سی خون، مابین ساعت ۸ الی ۹ صبح، توسط متخصص علوم آزمایشگاهی دریافت شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده برای تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی به آزمایشگاه‌های پزشکی معتبر ارسال شد. در نهایت پس از اتمام خون‌گیری، نمونه‌های خون برای ۲۰ دقیقه در دمای اتاق جهت لخته شدن قرار داده شدند و سپس لوله‌های حاوی نمونه برای مدت

تأیید آن؛ برای بررسی میزان اختلاف میانگین‌ها در پیش‌آزمون گروه‌ها از تحلیل واریانس تک راهه و اختلاف میانگین‌ها نسبت به پیش‌آزمون، از آزمون آماری t زوجی استفاده شد. با توجه به تفاوت‌های پیش‌آزمون، از تحلیل کوواریانس برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. درصد تغییرات از طریق محاسبه (اختلاف پیش آزمون از پس آزمون؛ تقسیم بر پس آزمون، ضربدر ۱۰۰) به دست آمد. اندازه اثر هر آنالیز به صورت مجذور eta گزارش شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی داری  $P < 0.05$  انجام شد.

### نتایج

در مجموع ۴۰ شرکت کننده به ترتیب در تحلیل نهایی وارد شدند. **جدول ۱** ویژگی‌های فردی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها قبل از مداخلات را نشان می‌دهد. میانگین سنی کل آزمودنی‌ها مطالعه ۶۷،۰۷ سال بود. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه در تمام اندازه‌گیری‌های پایه شامل سن، وزن، قد، شاخص توده بدن (BMI)، درصد چربی، گلوکز ناشتا، HbA1c و مدت‌زمان دیابت وجود نداشت. ( $P < 0.05$ ) (جدول ۲).

۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰-۳۰۰ سانتی‌متر بر دقیقه و سرم جداسازی شده در چهار میکروتوب مجزا در دمای ۲۰- نگهداری شدند. سطح فاکتور رشد فیبروبلاستی (R&D Systems) طبق پروتکل سازنده با استفاده از کیت‌های تجاری ایلیزا شرکت‌های اندازه‌گیری شدند. همچنین، انسولین خون نیز با روش RIA (Radioimmunoassay) و با استفاده از کیت تجاری ایمونوکلئو ساخت شرکت (Stillwater, MN) کشور آمریکا اندازه‌گیری گردید. ارزیابی HbA1c با استفاده از کیت بیوسیستم ساخت کشور اسپانیا و روش رنگ سنجی آنزیمی مورد سنجش قرار گرفت. غلظت سرمی گلوکز ناشتا به روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از آنالیزور گلوکز (Instruments, Irvine, CA Beckman) اندازه‌گیری گردید. مقاومت به انسولین با استفاده از معادله HOMA و بر اساس حاصلضرب غلظت گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر) در غلظت انسولین ناشتا (میکرو واحد بر میلی‌لیتر) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ به دست آمد (۳۳).

### روش آماری

در این پژوهش تمامی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده است. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد و با توجه به جدول ۲. تفاوت داده‌های پایه بین گروه‌های مطالعه

متغیر	انحراف معیار ± میانگین			
	دارونما	کنترل	عصاره	تمرین
سن (سال)	۶۷/۰۰ ± ۱/۳۰	۶۷/۸۷ ± ۱/۴۵	۶۷/۲۵ ± ۱/۶۶	۶۶/۵۰ ± ۱/۴۱
قد (سانتی متر)	۱۷۴/۸۷ ± ۳/۵۲	۱۷۴/۱۲ ± ۳/۱۸	۱۷۴/۰۰ ± ۴/۶۹	۱۷۴/۸۷ ± ۳/۳۱
وزن (کیلوگرم)	۷۲/۰۰ ± ۲/۵۶	۷۱/۷۵ ± ۳/۰۵	۷۲/۸۷ ± ۳/۱۳	۷۳/۶۲ ± ۲/۸۷
شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)	۲۳/۵۲ ± ۰/۸۸	۲۳/۶۶ ± ۰/۶۷	۲۴/۰۱ ± ۰/۷۴	۲۴/۱۰ ± ۰/۸۹
چربی (درصد)	۲۴/۵۰ ± ۲/۴۴	۲۵/۵۰ ± ۲/۹۷	۲۵/۰۰ ± ۲/۷۲	۲۴/۱۲ ± ۱/۵۵
گلوکز ناشتا (mg/dl)	۱۸۵/۲۰ ± ۷/۰۹	۱۸۵/۹۳ ± ۷/۴۱	۱۸۶/۹۶ ± ۷/۸۲	۱۸۵/۷۵ ± ۶/۳۱
HbA1c (درصد)	۷/۲۰ ± ۰/۴۶	۷/۲۰ ± ۰/۵۰	۷/۱۶ ± ۰/۳۸	۷/۱۵ ± ۰/۳۲
مدت زمان دیابت (سال)	۷/۶۶ ± ۱/۳۱	۷/۶۲ ± ۱/۵۹	۷/۸۷ ± ۱/۵۵	۷/۵۰ ± ۱/۶۰

\* تفاوت معنی‌داری

جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس و t زوجی به منظور بررسی اثرات درون گروهی و بین گروهی

متغیر / گروه‌ها	انحراف معیار ± میانگین		تغییر درون گروهی		تغییر بین گروهی	
	پیش آزمون	پس آزمون	t	P Value	F	P Value
گلوکز (mg/dl)						
دارونما	۱۸۵/۲۰ ± ۷/۰۹	۱۸۴/۹۵ ± ۷/۶۷	۰/۰۹	۰/۹۲	۳۲/۴۶	*** / ۰/۰۱
کنترل	۱۸۵/۹۳ ± ۷/۴۱	۱۸۵/۸۲ ± ۶/۳۹	۰/۰۳	۰/۹۷		
عصاره	۱۸۶/۹۶ ± ۷/۸۲	۱۷۹/۷۳ ± ۵/۲۳	۲/۶۲	* / ۰/۰۳		
تمرین	۱۸۵/۷۵ ± ۶/۳۱	۱۶۵/۱۱ ± ۲/۸۴	۷/۴۴	* / ۰/۰۱		
عصاره+تمرین	۱۸۵/۱۳ ± ۷/۵۹	۱۶۱/۲۲ ± ۴/۹۱	۶/۹۴	* / ۰/۰۱		
انسولین (mu/l)						
دارونما	۱۲/۴۵ ± ۱/۴۶	۱۲/۳۲ ± ۱/۸۶	۰/۱۳	۰/۹۰	۴/۹۱	*** / ۰/۰۳
کنترل	۱۲/۰۶ ± ۱/۲۰	۱۲/۵۴ ± ۱/۹۷	-۰/۶۹	۰/۵۱		
عصاره	۱۲/۵۴ ± ۱/۳۰	۱۰/۸۵ ± ۱/۶۲	۳/۷۱	* / ۰/۰۷		
تمرین	۱۲/۸۰ ± ۱/۷۰	۱۰/۳۰ ± ۰/۹۸	۳/۵۵	* / ۰/۰۱		
عصاره+تمرین	۱۲/۷۶ ± ۱/۲۱	۹/۹۱ ± ۰/۸۰	۶/۷۱	* / ۰/۰۱		
FGF21 (pg/mL)						
دارونما	۵۶/۹۰ ± ۶/۸۴	۵۶/۶۰ ± ۶/۶۳	۱/۰۲	۰/۳۳	۱۳/۸۶	*** / ۰/۰۱
کنترل	۵۷/۵۸ ± ۶/۳۳	۵۶/۹۷ ± ۶/۲۲	۱/۸۳	۰/۱۰		
عصاره	۵۶/۸۹ ± ۶/۳۴	۶۰/۰۸ ± ۵/۸۴	-۶/۹۵	۰/۰۰۱		
تمرین	۵۶/۶۷ ± ۶/۲۹	۶۲/۳۰ ± ۶/۳۵	-۱۰/۲۱	۰/۰۰۱		
عصاره+تمرین	۵۶/۶۸ ± ۶/۸۵	۶۶/۶۱ ± ۷/۰۶	-۲۱/۲۹	۰/۰۰۱		

\* مقدار P را بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان می‌دهد. \*\* مقدار P را بین گروه‌ها نشان می‌دهد. \*\*\* درصد اختلاف میانگین

جدول ۴. اختلاف میانگین بین گروه‌های مطالعه

گروه‌ها	انسولین (mg/dl)	انسولین (mu/l)	FGF21 (pg/ml)
دارونما	کنترل	-۰/۷۹۶	۰/۲۹۶
دارونما	عصاره	۵/۴۰	-۳/۴۸*
دارونما	تمرین	۱۹/۸۹*	-۵/۹۱*
دارونما	تمرین + عصاره	۲۳/۷۱*	-۱۰/۲۱*
کنترل	عصاره	۶/۱۹	-۲/۷۸*
کنترل	تمرین	۲۰/۶۶*	-۶/۲۱*
کنترل	تمرین + عصاره	۲۴/۵۱*	-۱۰/۵۱*
عصاره	تمرین	۱۴/۴۹*	-۲/۴۲*
عصاره	تمرین + عصاره	۱۸/۳۱*	-۶/۷۳*
تمرین	تمرین + عصاره	۳/۸۲	-۴/۳۰*

آزمون تعقیبی بنفرونی تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها.

به دیابت نوع ۲ شده است که با کاهش مقاومت به انسولین همراه بود. ویزواری و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند هشت هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار FGF21 می‌شود که با بهبود مقادیر حساسیت به انسولین، قند خون ناشتا و HbA1c همراه بود (۴۶). شب‌خیز و همکاران گزارش کردند ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی منجر به کاهش قابل‌توجهی در غلظت FGF21 در مردان مسن با و بدون دیابت نوع ۲ شده است که با مطالعه ما مغایرت دارد، از طرفی کاهش مقاومت به انسولین در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ معنی‌دار نبود و تفاوت معنی‌داری در کاهش FGF21 ناشی از تمرینات مقاومتی بین مردان مسن با و بدون دیابت نوع ۲ وجود نداشت (۴۷). مشخص نیست که آیا این یافته‌های متناقض به تفاوت در مدت مداخله، پروتکل تمرین، مدت، زمان، شدت، کاهش وزن یا جنسیت شرکت‌کنندگان و همچنین عواملی مانند سلامت آزمودنی مربوط می‌شود یا خیر. در رابطه با مکانیزم اثر بهبود گلوکز و انسولین، ناشی از تمرینات ترکیبی در مطالعه حاضر می‌توان گفت تمرینات هوازی با کاهش توده چربی و افزایش لیپولیز و اکسژن مصرفی و جذب بهتر گلوکز (۴۸، ۴۹) و فعالیت‌های مقاومتی از طریق انقباض عضلانی، افزایش قدرت، هایپرتروفی عضلات، افزایش سطح مقطع فیبرهای عضلانی نوع اول و اکسژن‌رسانی بهتر از طریق تراکم مویرگی، انتقال و فعال‌سازی GLUT-4، افزایش ظرفیت ذخیره‌سازی گلیکوژن، انتقال گلوکز خون به سلول‌ها و بهبود عملکرد انسولین به بیماران دیابتی کمک می‌کند (۵۰-۵۲). این فرضیه که هایپرتروفی عضله یا توده عضلانی بزرگ‌تر با بهبود حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز همراه است قبلاً شناخته‌شده بود (۵۳). FGF21 با مکانیسم‌های مختلف دفع گلوکز را تحریک می‌کند و در نتیجه هموستاز قند خون را حفظ می‌کند. FGF21 می‌تواند جذب گلوکز را با تنظیم مثبت GLUT4 افزایش دهد که به طور بالقوه یک عامل درمانی برای دیابت نوع ۲ است. فرض بر این است که FGF21 با افزایش جذب گلوکز توسط عضلات و بافت چربی دارای پتانسیل درمانی برای درمان دیابت نوع ۲ باشد (۱۴). افزایش بیان FGF21 می‌تواند به عنوان یک پاسخ تطبیقی در نظر گرفته شود که به هموستاز گلوکز در افرادی که به طور منظم در معرض بارهای قندی قرار دارند کمک می‌کند. در مطالعه حاضر افزایش FGF21 در راستای کاهش گلوکز و انسولین بود. نشان داده شده است اثرات مثبت تمرین بر پارامترهای متابولیک بیماران دیابتی ممکن است تا حدی از طریق پروتئین‌های بیوژنیک

آزمون تی زوجی نشان می‌دهد سطوح گلوکز خون و انسولین در گروه‌های تمرین، عصاره و تمرین+عصاره پس از مداخله کاهش معنادار داشته‌اند ( $P < 0.05$ ) (جدول ۲). از نظر درصد تغییر، گروه عصاره + تمرین کاهش بیشتری در مقادیر گلوکز خون (۱۲/۹ درصد)، انسولین (۲۲/۳۳ درصد) و افزایش بیشتری در مقدار FGF21 (۱۷،۵۱ درصد) نسبت به پیش‌آزمون نشان می‌دهد (جدول ۲). اختلاف معناداری را در سطوح گلوکز ( $F=32/46, P=0/001$ )، انسولین ( $F=4/91, P=0/003$ ) و FGF21 ( $F=13/68, P=0/001$ ) با انجام آزمون تحلیل کوواریانس بین گروه‌ها مشاهده شد. این تغییرات در گروه عصاره + تمرین نسبت به گروه‌های تمرین و عصاره بزرگ‌تر است (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی به صورت اختلاف میانگین بین گروه‌ها در تمامی شاخص‌ها به صورت دوجه‌دو گزارش شده است (جدول ۴).

## بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات ترکیبی (مقاومتی+ هوازی) همراه با مصرف عصاره برگ شاه‌توت (MLE) را در سالمندان مبتلا به دیابت نوع ۲ ارزیابی می‌کند. یافته‌های اصلی مطالعه حاضر این بود که هشت هفته مداخله باعث کاهش معنی‌دار مقادیر گلوکز، انسولین و افزایش معنی‌دار FGF21 شده است. علاوه بر این، گروه عصاره + تمرین تغییرات بزرگ‌تری نسبت به گروه تمرین و گروه عصاره در کاهش گلوکز، انسولین و افزایش FGF21 نشان داد. مطالعاتی که تأثیر ورزش بر سطوح FGF21 را بررسی کرده‌اند در جمعیت‌های متفاوت بوده و نتایج این مطالعات تا حدودی متناقض بوده است. با فرض حالت مقاومت به FGF21 در بیماری‌های متابولیک، مطالعات توانسته‌اند نشان دهند که کاهش اختلالات متابولیک از طریق افزایش حساسیت FGF21 در بافت چرب با ورزش امکان‌پذیر است (۴۴). مطابق با نتایج ما مالین و همکاران با بررسی ۱۲ هفته تمرین هوازی در مردان و زنان سالمند کاهش انسولین کبدی را گزارش کردند (۴۵). نشان داده شده است که انسولین بیان FGF21 را در عضلات القا می‌کند که به گردش FGF21 کمک می‌کند. شولتز و همکاران مشاهده کردند شش هفته تمرینات هوازی با تغییرات اندک در ترکیب بدن هیچ تأثیری بر سطح سرمی گلوکز و انسولین در زنان مسن چاق نداشت (۴۴). کیهانیان و همکاران مشاهده کردند، تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنادار FGF21 نسبت به ورزش هوازی در مردان چاق مبتلا



سطح FGF21 بررسی نکرده است. فعالیت هیپوگلیسمی در گروه عصاره برگ شاه‌توت را می‌توان به محتوای فیبر بالا وجود پایه‌های تریگونلین در برگ‌های توت نسبت داد. عصاره برگ توت همچنین حاوی ترکیبات دیگری با فعالیت هیپوگلیسمی قابل توجه است (۶۱). DNJ به عنوان یک مهارکننده رقابتی آلفا گلوکوزیداز روده‌ای، بر هضم و جذب کربوهیدرات‌ها تأثیر می‌گذارد و در نتیجه باعث سرکوب هیپرگلیسمی پس از غذا می‌شود. به طور خاص DNJ باعث مهار آلفا-گلیکوزیداز می‌شود و گزارش شده که از افزایش سطح گلوکز خون جلوگیری می‌کند (۳۵). فلاونوئیدهای جدا شده از عصاره برگ شاه‌توت فعالیت‌های ضد دیابتی خوبی از خود نشان دادند که شامل مکانیسم‌های فعال‌سازی گیرنده گاما با تکثیرکننده‌های پراکسی زوم (۶۲) [PPAR $\gamma$ ] و مهار  $\alpha$ -گلوکوزیداز (۶۳) بود. نتایج نشان می‌دهد که مصرف عصاره برگ شاه‌توت ممکن است حساسیت به انسولین را با تنظیم مجدد ترشح آدیپونکتین بهبود بخشد (۶۴). مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که مصرف عصاره برگ شاه‌توت دارای فعالیت‌های هیپوگلیسمی و کاهش چربی خون هستند و نقش مهمی در تنظیم ترشح آدیپوکتین‌ها دارند (۲۵). شواهد محدود در مورد اثربخشی گیاهان مختلف بر کنترل قند خون بر ارزش بالقوه مصرف عصاره برگ شاه‌توت برای کنترل قند خون مشاهده شده در مطالعه ما تأکید می‌کند. از طرفی اثرات ضد دیابتی اعمال شده توسط برگ توت ممکن است به فرآیند استخراج بستگی داشته باشد (۲۵).

در این مطالعه گلوکز (۳،۸۹٪) و انسولین (۱۳،۴۷٪) در گروه عصاره برگ شاه‌توت تحت تأثیر قرار گرفت، نتایج ما یک اثر کاهش‌دهنده مثبت عصاره برگ گلوکز خون در حالت ناشتا در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین در درمان تک‌درمانی را پیشنهاد می‌کند. با توجه به تغییر گلوکز و انسولین در این مطالعه مصرف عصاره برگ شاه‌توت این پتانسیل را دارد که به نتایج بالینی مثبت بلندمدت در این بیماران تبدیل شود. نتایج ما نشان می‌دهد که استفاده از عصاره در سالمندان مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبتاً بی‌خطر است. به نظر می‌رسد مصرف عصاره برگ شاه‌توت ۳۰۰۰ میلی‌گرم در روز همراه با وعده‌های غذایی در کنار تمرینات ترکیبی در سالمندان مبتلا به دیابت نوع ۲ بی‌خطر است. سازگاری‌های افزایشی قابل توجه در تمرینات ترکیبی نشان می‌دهد که این نوع ورزش ممکن است برای بیماران دیابتی سالمند ارجح باشد و این نوع تمرین ورزشی در کنار مصرف عصاره برگ شاه‌توت ممکن است مورد تأکید قرار گیرد. با این حال، گنجاندن سالمندان دیابتی را می‌توان توجیه کرد، زیرا سالمندی یک عامل مستقل خطرناک برای عدم تحمل گلوکز است بنابراین نشان دهنده جمعیتی با احتمال افزایش خطر برای ایجاد تغییرات متابولیک هستند. با این حال، مطالعات قبلی نشان داده است که مصرف عصاره برگ شاه‌توت در کنترل قند خون پس تست تحمل کربوهیدرات (۲۰۰ گرم برنج سفید پخته) مؤثر است (۲۵). نقاط قوت مطالعه حاضر همگنی بین گروه‌های پژوهشی در ابتدای مطالعه، حضور آزمودنی‌ها در تمامی جلسات آموزشی از ابتدا تا انتهای مطالعه بود.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که دوازده هفته تمرین ترکیبی همراه با مصرف عصاره برگ شاه‌توت به طور معنی‌داری باعث کاهش گلوکز، انسولین و

میتوکندری و تنظیم‌کننده‌های گلوکز مانند FGF21 اعمال شود. فعالیت بدنی باعث افزایش ترشح گلوکاگون و اسیدهای چرب آزاد می‌شود که به طور همزمان باعث افزایش ترشح FGF21 از سلول‌های کبدی می‌شود (۲۱). علاوه بر این، FGF21 جذب گلوکز مستقل از انسولین را در بافت‌های چربی از طریق بیان GLUT1 و تنظیم لیپولیز افزایش می‌دهد (۵۴). این پروتئین همچنین ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری را در بافت چربی افزایش می‌دهد که با افزایش مصرف اکسیژن و تنظیم مثبت ژن‌های متابولیک کلیدی مشخص می‌شود (۵۵). در کبد FGF21 به هموستاز کمک می‌کند (۵۶). با توجه به اینکه FGF21 بر حساسیت به انسولین تأثیر می‌گذارد، تغییرات در پاسخ به تمرین ممکن است تا حدی بهبود مقاومت به انسولین نشان داده شده در افراد سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ در این مطالعه را توضیح دهد. افزایش FGF21 در اختلالات متابولیک احتمالاً یک مکانیسم جبرانی برای کاهش گلوکز، انسولین، تری‌گلیسیرید و FFAs در گردش است (۵۷). اگرچه ما اسیدچرب‌های در گردش را اندازه‌گیری نکردیم با این حال، این احتمال وجود دارد که FGF21 در مطالعه حاضر به عنوان یک مکانیسم جبرانی به منظور بهبود متابولیسم و حساسیت به انسولین افزایش پیدا کرده است (۵۷).

از نتایج دیگر مطالعه حاضر اثر معنادار عصاره شاه‌توت و پاسخ بزرگ‌تر اثر همزمان تمرین + عصاره بر فاکتورهای متابولیکی مرتبط با دیابت نوع ۲ بود. همسو با مطالعه حاضر ریچ و همکاران در یک مطالعه آزمایشی تصادفی و کنترل‌شده گزارش کردند مصرف ۱ میلی‌گرم عصاره برگ شاه‌توت در مقابل دارونما که سه بار در روز همراه با غذا تجویز می‌شد، می‌تواند گزینه مناسبی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ باشد (۳۱). چنانگ و همکاران گزارش کردند مصرف ۲،۵ و ۵ گرم عصاره برگ شاه‌توت منجر به بهبود کنترل قند خون پس از غذا در افراد سالم شده است (۵۸). مودرا و همکاران گزارش کردند که مصرف عصاره برگ توت در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ پاسخ گلوکز خون پس از چالش با ساکارز را به تأخیر می‌اندازد (۵۹). مطالعات بر روی جمعیت‌های انسانی نشان داد که FGF21 به طور موقت پس از چالش گلوکز، فروکتوز یا ساکارز افزایش می‌یابد. فروکتوز در مقایسه با گلوکز واکنش FGF21 زودتر و قوی‌تری را (۷۵ گرم ایجاد می‌کند. پاسخ FGF21 پس از چالش فروکتوز یا ساکارز (دی ساکارید گلوکز و فروکتوز) در محدوده مشابهی قرار دارد. جالب توجه است که پاسخ FGF21 سرم به مصرف قند ساده در افراد مبتلا به سندرم متابولیک در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته است (۳۰).

تیان و همکاران گزارش کردند، عصاره آبی برگ شاه‌توت باعث کاهش التهاب و مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی نوع ۲ می‌شود. آن‌ها نتیجه گرفتند که عصاره برگ شاه‌توت از طریق برهمکنش بین مسیر سیگنالینگ TLR2، مسیر سیگنالینگ انسولین، هیپرگلیسمی و التهاب را کاهش می‌دهد (۶۰). به نظر می‌رسد کوثرستین موجود در عصاره برگ شاه‌توت در بهبود مسیر ضدالتهابی و مقاومت به انسولین مؤثر است. مصرف عصاره برگ توت با محتوای DNJ غنی شده باعث کاهش قند خون حاد پس از مصرف غذا به روشی وابسته به دوز شد (۵۹). تاند و همکاران گزارش کردند پودر برگ توت (MLP) مؤثرتر از عصاره اتانولی برگ توت (MLE) باعث کنترل قند خون در موش‌های دیابتی می‌شود. هیچ مطالعه‌ای تاکنون اثر عصاره برگ شاه‌توت رو بر

فرم رضایت‌نامه شرکت در این مطالعه را پُر کرده و تمامی مقاصد مطالعه برای آزمودنی‌ها به طور کامل شرح داده شده است.

#### حامی مالی

بخشی از هزینه‌های مطالعه حاضر توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی تأمین شد.

#### مشارکت نویسندگان

مفهوم پردازی و طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها، تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها: رقیه افرونده، سید حامد قیامی، محمد جواد پوروقار، عباس صادقی؛ لایلا کاتبی تهیه پیش‌نویس مقاله؛ سید حامد قیامی. بازبینی مطالب: رقیه افرونده، محمد جواد پوروقار، عباس صادقی؛ تأیید نهایی مطالعه: رقیه افرونده.

#### تشکر و قدردانی

محققین این پژوهش، از کلیه آزمودنی‌هایی که در این پژوهش شرکت نموده‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند. از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی که در این تحقیق ما را همراهی نمودند، سپاسگزاریم.

#### تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان در این مقاله هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

#### References

- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2650-2664. doi: 10.2337/dc12-1801 pmid: 23100048
- Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(1):E7-12. doi: 10.1152/ajpendo.00366.2002 pmid: 12485807
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239-2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2 pmid: 28190580
- Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1825-1829. doi: 10.1001/archinte.163.15.1825 pmid: 12912719
- Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1993-1997. doi: 10.2337/dc09-0264 pmid: 19549734
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):603-608. doi: 10.2337/diabetes.54.3.603 pmid: 15734833
- Kharitononkov A, Shyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627-1635. doi: 10.1172/JCI23606 pmid: 15902306
- Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Akerstrom T, et al. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2009;58(12):2797-2801. doi: 10.2337/db09-0713 pmid: 19720803
- Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, Bui HH, Miyachi Y, Kusminski CM, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab*. 2013;17(5):790-797. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.019 pmid: 23663742

افزایش FGF21 در گروه‌های تمرین، عصاره و عصاره + تمرین شد. همچنین تحقیق ما محدودیت‌هایی دارد، اولاً مطالعات بزرگ‌تر در مورد اثرات گلیسمی عصاره برگ شاه‌توت برای تولید نتایج قابل‌تعمیم موردنیاز است. دوماً، ارزیابی گلوکز بلافاصله پس از غذا در بیماران ما انجام نشد. گرچه داده‌های ما مزایای بالقوه مصرف عصاره برگ شاه‌توت (دوز ۳ گرم) را در کنترل قند خون نشان می‌دهد، اما تا زمانی که شواهد بیشتری از کارآزموده‌های بزرگ‌تر ۶ تا ۱۲ ماهه در دسترس نباشد، نمی‌توان نتیجه‌گیری قطعی در مورد اثربخشی و ایمنی گرفت. همچنین پیشنهاد می‌شود که مطالعات آتی، با نمونه‌های بزرگ‌تری در جمعیت‌های مختلف انجام شود و برای دستیابی به اعتبار بیرونی بیشتر تست تحمل کربوهیدرات صورت گیرد.

#### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه حاصل بخشی از رساله مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی با کد اخلاق به شماره IR.UMA.REC.1401.033 در کمیته اخلاق دانشگاه محقق اردبیلی می‌باشد. نویسندگان این مقاله طبق پروتکل‌های اخلاقی مطالعات هلسینکی عمل نموده و اطلاعات افراد شرکت‌کننده در این مطالعه به طور کاملاً ناشناس باقی می‌ماند و بعد از مطالعه نیز تمامی این اطلاعات محفوظ خواهد ماند. همچنین، تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه

- Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2013;18(3):333-340. doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.005 pmid: 24011069
- Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Rejlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(10):2042-2051. doi: 10.1007/s00125-017-4373-5 pmid: 28721439
- Lin Z, Gong Q, Wu C, Yu J, Lu T, Pan X, et al. Dynamic change of serum FGF21 levels in response to glucose challenge in human. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1224-1228. doi: 10.1210/jc.2012-1132 pmid: 22539584
- Peter A, Kovarova M, Staiger H, Machann J, Schick F, Konigsrainer A, et al. The hepatokines fetuin-A and fetuin-B are upregulated in the state of hepatic steatosis and may differently impact on glucose homeostasis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(3):E266-E273. doi: 10.1152/ajpendo.00262.2017 pmid: 29138227
- Zhu J, Wan X, Wang Y, Zhu K, Li C, Yu C, et al. Serum fetuin B level increased in subjects of nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Endocrine*. 2017;56(1):208-211. doi: 10.1007/s12020-016-1112-5 pmid: 27628583
- Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2007;459(2):214-222. doi: 10.1016/j.abb.2006.12.034 pmid: 17316549
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079. doi: 10.2337/dc16-1728 pmid: 27926890
- Ebadi M. Pharmacodynamic basis of herbal medicine: CRC press2006.
- Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J, et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients

- with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;**103**(7):972-977. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.026 pmid: 19327425
19. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;**56**(2):115-123. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00368-0 pmid: 11891019
  20. Larose J, Sigal RJ, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier MS, et al. Effect of exercise training on physical fitness in type II diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;**42**(8):1439-1447. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181d322dd pmid: 20639722
  21. Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, Lehmann R, Weigert C, Plomgaard P. Exercise-Induced Secretion of FGF21 and Follistatin Are Blocked by Pancreatic Clamp and Impaired in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;**101**(7):2816-2825. doi: 10.1210/jc.2016-1681 pmid: 27163358
  22. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Meza-Arana CE, Brito-Cordova G, Gomez-Perez FJ, Mehta R, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*. 2012;**7**(5):e38022. doi: 10.1371/journal.pone.0038022 pmid: 22701542
  23. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;**75**(4):464-469. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04078.x pmid: 21521346
  24. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)*. 2014;**38**(5):707-713. doi: 10.1038/ijo.2013.158 pmid: 23979219
  25. Tond SB, Fallah S, Salemi Z, Seifi M. Influence of mulberry leaf extract on serum adiponectin, visfatin and lipid profile levels in type 2 diabetic rats. *Brazilian Arch Biol Technol*. 2016;**59**. doi: 10.1590/1678-4324-2016160297
  26. Naowaboot J, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Kukongviriyapan U, Nakmareong S, Itharat A. Mulberry leaf extract restores arterial pressure in streptozotocin-induced chronic diabetic rats. *Nutr Res*. 2009;**29**(8):602-608. doi: 10.1016/j.nutres.2009.06.002 pmid: 19761895
  27. Oh KS, Ryu SY, Lee S, Seo HW, Oh BK, Kim YS, et al. Melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonism and anti-obesity effects of ethanolic extract from *Morus alba* leaves in diet-induced obese mice. *J Ethnopharmacol*. 2009;**122**(2):216-220. doi: 10.1016/j.jep.2009.01.020 pmid: 19330910
  28. Kim DS, Kang YM, Jin WY, Sung YY, Choi G, Kim HK. Antioxidant activities and polyphenol content of *Morus alba* leaf extracts collected from varying regions. *Biomed Rep*. 2014;**2**(5):675-680. doi: 10.3892/br.2014.294 pmid: 25054010
  29. Park JM, Bong HY, Jeong HI, Kim YK, Kim JY, Kwon O. Postprandial hypoglycemic effect of mulberry leaf in Goto-Kakizaki rats and counterpart control Wistar rats. *Nutr Res Pract*. 2009;**3**(4):272-278. doi: 10.4162/nrp.2009.3.4.272 pmid: 20098579
  30. Dushay JR, Toschi E, Mitten EK, Fisher FM, Herman MA, Maratos-Flier E. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol Metab*. 2015;**4**(1):51-57. doi: 10.1016/j.molmet.2014.09.008 pmid: 25685689
  31. Riche DM, Riche KD, East HE, Barrett EK, May WL. Impact of mulberry leaf extract on type 2 diabetes (Mul-DM): A randomized, placebo-controlled pilot study. *Complement Ther Med*. 2017;**32**:105-108. doi: 10.1016/j.ctim.2017.04.006 pmid: 28619294
  32. Jeszka-Skowron M, Flaczyk E, Jeszka J, Krejpcio Z, Król E, Buchowski MS. Mulberry leaf extract intake reduces hyperglycaemia in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats fed high-fat diet. *J Funct Food*. 2014;**8**:9-17. doi: 10.1016/j.jff.2014.02.018
  33. Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tsimihodimos V, Petraki MP, Vezyraki P, Elisaf MS, et al. Effect of Plant Polyphenols on Adipokine Secretion from Human SGBS Adipocytes. *Biochem Res Int*. 2011;**2011**:285618. doi: 10.1155/2011/285618 pmid: 21949907
  34. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res*. 2005;**51**(2):117-123. doi: 10.1016/j.phrs.2004.06.002 pmid: 15629256
  35. Asai A, Nakagawa K, Higuchi O, Kimura T, Kojima Y, Kariya J, et al. Effect of mulberry leaf extract with enriched 1-deoxynojirimycin content on postprandial glycemic control in subjects with impaired glucose metabolism. *J Diabetes Investig*. 2011;**2**(4):318-323. doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00101.x pmid: 24843505
  36. Uchiyama H, Komatsu KI, Nakata A, Sato K, Mihara Y, Takaguri A, et al. Global Liver Gene Expression Analysis on a Murine Hepatic Steatosis Model Treated with Mulberry (*Morus alba* L.) Leaf Powder. *Anticancer Res*. 2018;**38**(7):4305-4311. doi: 10.21873/anticancer.12729 pmid: 29970566
  37. Ferrioli E, Pessanha FP, Marchesi JC. Diabetes and exercise in the elderly. *Med Sport Sci*. 2014;**60**:122-129. doi: 10.1159/000357342 pmid: 25226807
  38. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;**29**(11):2518-2527. doi: 10.2337/dc06-1317 pmid: 17065697
  39. Touvra AM, Volaklis KA, Spassis AT, Zois CE, Douda HD, Kotsa K, et al. Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor-beta1 in patients with type 2 diabetes. *Hormones (Athens)*. 2011;**10**(2):125-130. doi: 10.14310/horm.2002.1302 pmid: 21724537
  40. Shenoy S, Guglani R, Sandhu JS. Effectiveness of an aerobic walking program using heart rate monitor and pedometer on the parameters of diabetes control in Asian Indians with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2010;**4**(1):41-45. doi: 10.1016/j.pcd.2009.10.004 pmid: 19945929
  41. Seyedzadeh SH, Cheragh-Birjandi S, Hamedani Nia MR. The Effects of Combined Exercise Training (Resistance-Aerobic) on Serum Kinesin and Physical Function in Type 2 Diabetes Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy (Randomized Controlled Trials). *J Diabetes Res*. 2020;**2020**:6978128. doi: 10.1155/2020/6978128 pmid: 32215272
  42. Aliniya N, Elmieh A, Fadaei Chafy MR. Interaction Effect of Combined Exercise and Supplementation With *Portulaca Oleracea* on Liver Enzymes in Obese Postmenopausal Women With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Complement Med J*. 2020;**10**(1):68-79. doi: 10.32598/cmja.10.1.960.1
  43. Ahmadzad S, Haghighi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *Eur J Endocrinol*. 2007;**157**(5):625-631. doi: 10.1530/EJE-07-0223 pmid: 17984242
  44. Schultes B, Frick J, Ernst B, Stefan N, Fritsche A. The effect of 6-weeks of aerobic exercise training on serum fetuin-A levels in non-diabetic obese women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;**118**(10):754-756. doi: 10.1055/s-0030-1253418 pmid: 20496312
  45. 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**(11):2085-2090. doi: 10.1249/MSS.0000000000000338 pmid: 24637346
  46. Vizvari E, Farzanegi P, Abbas Zade H. Effect of Moderate Aerobic Exercise on Serum Levels of FGF21 and Fetuin A in Women with Type 2 Diabetes. *Med Laborat J*. 2020;**14**(6):17-22. doi: 10.52547/mlj.14.6.17
  47. Shabkhiz F, Khalafi M, Rosenkranz S, Karimi P, Moghadami K. Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled clinical trial. *Eur J Sport Sci*. 2021;**21**(4):636-645. doi: 10.1080/17461391.2020.1762755 pmid: 32345132
  48. Inagaki T. Research Perspectives on the Regulation and Physiological Functions of FGF21 and its Association with

- NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;**6**:147. doi: 10.3389/fendo.2015.00147 pmid: 26441837
49. Cox JH, Cortright RN, Dohm GL, Houmard JA. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985). 1999;**86**(6):2019-2025. doi: 10.1152/jappl.1999.86.6.2019 pmid: 10368369
50. Hovanec N, Sawant A, Overend TJ, Petrella RJ, Vandervoort AA. Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus: strength of the evidence. *J Aging Res*. 2012;**2012**:284635. doi: 10.1155/2012/284635 pmid: 22988507
51. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 1981;**30**(12):1000-1007. doi: 10.2337/diab.30.12.1000 pmid: 7030826
52. Ruderman N. Handbook of exercise in diabetes: American Diabetes Association 2002.
53. Miller WJ, Sherman WM, Ivy JL. Effect of strength training on glucose tolerance and post-glucose insulin response. *Med Sci Sports Exerc*. 1984;**16**(6):539-543. pmid: 6392812
54. Li X, Ge H, Weiszmann J, Hecht R, Li YS, Veniant MM, et al. Inhibition of lipolysis may contribute to the acute regulation of plasma FFA and glucose by FGF21 in ob/ob mice. *FEBS Lett*. 2009;**583**(19):3230-3234. doi: 10.1016/j.febslet.2009.09.012 pmid: 19751733
55. Zhu S, Ma L, Wu Y, Ye X, Zhang T, Zhang Q, et al. FGF21 treatment ameliorates alcoholic fatty liver through activation of AMPK-SIRT1 pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014;**46**(12):1041-1048. doi: 10.1093/abbs/gmu097 pmid: 25355486
56. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic Adaptation in Obesity and Type II Diabetes: Myokines, Adipokines and Hepatokines. *Int J Mol Sci*. 2016;**18**(1). doi: 10.3390/ijms18010008 pmid: 28025491
57. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;**27**(3):286-297. doi: 10.1002/dmrr.1177 pmid: 21309058
58. Chung HI, Kim J, Kim JY, Kwon O. Acute intake of mulberry leaf aqueous extract affects postprandial glucose response after maltose loading: Randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *J Funct Food*. 2013;**5**(3):1502-1506. doi: 10.1016/j.jff.2013.04.015
59. Mudra M, Ercan-Fang N, Zhong L, Furne J, Levitt M. Influence of mulberry leaf extract on the blood glucose and breath hydrogen response to ingestion of 75 g sucrose by type 2 diabetic and control subjects. *Diabetes Care*. 2007;**30**(5):1272-1274. doi: 10.2337/dc06-2120 pmid: 17303787
60. Tian S, Wang M, Liu C, Zhao H, Zhao B. Mulberry leaf reduces inflammation and insulin resistance in type 2 diabetic mice by TLRs and insulin Signalling pathway. *BMC Complement Altern Med*. 2019;**19**(1):326. doi: 10.1186/s12906-019-2742-y pmid: 31752797
61. Mohammadi J, Naik PR. Evaluation of hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model. *Indian J Pharmacol*. 2008;**40**(1):15-18. doi: 10.4103/0253-7613.40483 pmid: 21264155
62. Xu L, Yu M, Niu L, Huang C, Wang Y, Wu C, et al. Phenolic compounds isolated from *Morus nigra* and their alpha-glucosidase inhibitory activities. *Nat Prod Res*. 2020;**34**(5):605-612. doi: 10.1080/14786419.2018.1491041 pmid: 30369248
63. Volpato GT, Calderon IM, Sinzato S, Campos KE, Rudge MV, Damasceno DC. Effect of *Morus nigra* aqueous extract treatment on the maternal-fetal outcome, oxidative stress status and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2011;**138**(3):691-696. doi: 10.1016/j.jep.2011.09.044 pmid: 21986227
64. Naowaboot J, Chung CH, Pannangpetch P, Choi R, Kim BH, Lee MY, et al. Mulberry leaf extract increases adiponectin in murine 3T3-L1 adipocytes. *Nutr Res*. 2012;**32**(1):39-44. doi: 10.1016/j.nutres.2011.12.003 pmid: 22260862