

علوم زیستی ورزشی - پاییز ۱۳۹۸
دوره ۱۱، شماره ۳، ص: ۲۶۹ - ۲۵۳
تاریخ دریافت: ۹۵ / ۰۳ / ۰۴
تاریخ پذیرش: ۹۵ / ۱۰ / ۲۰

تأثیر ۳ ماه تمرین هوازی بر $TNF-\alpha$ و مقاومت به انسولین در مردان چاق دیابتی نوع دو

مجتبی ایزدی*^۱ - مسعود حاجی رسولی^۲ - داوود خورشیدی^۳

^۱استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، ساوه، ایران. ^۲دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران

چکیده

مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات هوازی بر تومور نکروز فاکتور آلفا ($TNF-\alpha$) و مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع دو انجام گرفت. ۳۰ مرد چاق بزرگسال ($30 \leq BMI \leq 36$) غیرفعال مبتلا به دیابت نوع دو به شیوه تصادفی در دو گروه تجربی ($n=15$) و کنترل ($n=15$) قرار گرفتند. گروه تجربی در یک دوره تمرینات هوازی سه ماهه به تعداد سه جلسه در هفته (HR_{max} (% ۶۰-۷۵) شرکت کردند. سطوح سرمی $TNF-\alpha$ ، گلوکز و مقاومت به انسولین در شرایط قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین اندازه گیری شد. از آزمون تی مستقل به منظور مقایسه سطوح پایه متغیرها از آزمون تی وابسته برای تعیین اثر برنامه تمرینی بر متغیرها استفاده شد. به منظور اطمینان از توزیع نرمال داده ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. مداخله تمرینی به کاهش معنادار گلوکز ($P=0/001$) و مقاومت به انسولین ($P=0/034$) و عدم تغییر $TNF-\alpha$ ($P=0/83$) منجر شد. با وجود عدم تغییر $TNF-\alpha$ ، ۳ ماه تمرین هوازی با بهبود چشمگیری در گلوکز و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو همراه است. بر پایه یافته های حاضر و سایر شواهد موجود، بهبود در نیمرخ گلیسمیک و مقاومت به انسولین احتمالاً ریشه در تغییر در سایر میانجی های هورمونی و متابولیکی دارد که نیازمند مطالعات بیشتر در این زمینه است.

واژه های کلیدی

التهاب سیستمیک، دیابت نوع دو، مقاومت به انسولین، ورزش هوازی.

مقدمه

منابع علمی اشاره کرده‌اند که مکانیسم‌های مؤثر در تعادل مثبت کالری مانند التهاب و رهایی آدیپوکین‌ها تعیین‌کننده پاتوفیزیولوژی ناهنجاری‌های متابولیکی در بیماری‌های مرتبط با چاقی‌اند (۱). چاقی و افزایش ذخایر چربی از عوامل اصلی شیوع سندروم مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو و آترواسکلروزیس هستند (۲). همچنین دیابت نوع دو به وسیله چاقی درونی و آدیپوکین‌های تنظیم‌کننده التهاب پیشگویی می‌شود و این فرضیه وجود دارد که بافت چربی احشایی بیان‌کننده سطوح بالاتر مولکول‌های التهابی در دیابت نوع دو است (۳).

مشخص شده است که افزایش برخی سایتوکین‌های التهابی مانند تومور نکروز فاکتور آلفا (TNF- α)، پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین شش (IL-6) و فیبرینوژن با گسترش دیابت به‌ویژه دیابت نوع دو همراهند (۴). TNF- α یک سایتوکین پیش‌التهابی است که به‌عنوان میانجی مقاومت به انسولین به‌ویژه در چاقی شناخته شده است (۵). افزایش ترشح TNF- α به‌ویژه از ماکروفاژها به افزایش التهاب موضعی منجر می‌شود، طوری که این سایتوکین التهابی به‌ویژه عملکرد قلبی-عروقی و مورفولوژی قلبی-عروقی را متأثر می‌کند (۶). این سایتوکین پیش‌التهابی اغلب به‌وسیله بافت چربی سنتز و ترشح می‌شود، از طرفی ماکروفاژها نیز در تولید آن دخالت دارند. ارتباط معناداری بین سطوح سیستمیک TNF- α با عوامل خطرزای قلبی-عروقی نظیر سطوح تری‌گلیسرید خون مشاهده شده است (۷). مشخص شده است که سطوح گلوکز ناشتا با TNF- α و بافت چربی احشایی در دیابتی‌های نوع دو مرتبط است و افزایش تولید این مولکول التهابی به‌وسیله بافت چربی احشایی توصیفی برای ارتباط بین چاقی احشایی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو است (۲). با وجود این، برخی مطالعات به عدم ارتباط بین TNF- α و شاخص‌های تعیین‌کننده دیابت نوع دو اشاره کرده‌اند (۸، ۹). به‌طوری که برخی محققان گزارش کرده‌اند که به‌غیر از لپتین و تا اندازه‌ای آدیپونکتین، سایر آدیپوکین‌ها نظیر TNF- α پیشگوی مستقل مقاومت به انسولین در افراد چاق و غیرچاق نیستند (۹). برخی مطالعات پیشین تأثیر برخی مداخلات بیرونی مانند رژیم غذایی بر سطوح سرمی میانجی‌های التهابی در جمعیت‌های چاق و دیابتی را دنبال کرده و بر کاهش التهاب

-
1. Atherosclerosis
 2. Tumor necrosis factor alpha
 3. C-reactive protein
 4. Interleukin 6
 5. Cardiovascular risk facto

مزمین به‌ویژه در افراد چاق و بیماری‌های وابسته به‌واسطه برنامه‌های تمرینی هوازی و مقاومتی به‌ویژه در آنهایی که از سطوح بالای میانجی‌های التهابی برخوردارند، تأکید کرده‌اند (۱۱،۱۰). پترسون (۲۰۰۶) با استناد به یافته‌های خود بیان کرد که ورزش منظم به‌واسطه سرکوب TNF- α و افزایش اینترلوکین ۱۰^۱ به کاهش مقاومت انسولین ناشی از TNF- α در بیماران دیابتی نوع دو منجر می‌شود (۱۲). در مطالعه دیگری نیز سه ماه تمرین استقامتی به کاهش سطوح رزیستین، TNF- α و گلوکز در مردان مبتلا به دیابت نوع دو منجر شد (۱۳). از طرفی، مطالعاتی نیز عدم تغییر سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α را به‌واسطه برنامه‌های تمرینی طولانی‌مدت در مردان و زنان چاق دیابتی یا غیردیابتی گزارش کرده‌اند (۱۵، ۱۴). به‌طوری‌که در مطالعه نسبتاً جدیدی، درحالی‌که ۱۲ هفته تمرین هوازی با کاهش معنادار وزن بدن در بیماران دیابتی نوع دو همراه بود، اما سطوح TNF- α دستخوش تغییر معناداری نشد (۱۶). در برخی مطالعات نیز، پاسخ سایتوکین‌های التهابی به تمرینات ورزشی از الگوی مشابهی پیروی نمی‌کند، به‌طوری‌که در یک مطالعه اخیر، ۸ هفته تمرین هوازی با کاهش معنادار TNF- α و رزیستین و بهبود حساسیت انسولین و بدون تغییر در سطوح سرمی پروتئین واکنشگر C همراه بود (۱۷). محققان تناقض در یافته‌های موجود را به نوع و مدت یا شدت برنامه تمرینی، سن، نوع جمعیت مورد مطالعه و سطح بیماری یا تغییرات وزن و ترکیب بدن در پاسخ به تمرین ورزشی نسبت داده‌اند. در مطالعات مذکور، اگرچه جمعیت‌های مورد مطالعه را افراد چاق دیابتی و غیردیابتی تشکیل داده‌اند، یافته‌ها اغلب متناقض گزارش شده‌اند. از این‌رو، ارائه نتیجه‌گیری کلی از مطالعات حاضر اندکی دشوار به‌نظر می‌رسد. بر پایه وجود تناقض در یافته‌ها، مطالعه حاضر نیز با هدف تعیین اثر یک دوره تمرینات هوازی طولانی‌مدت بر سطوح سرمی TNF- α و مقاومت به انسولین در مردان بزرگسال دیابتی نوع دو انجام گرفت.

روش کار

مطالعه نیمه‌تجربی حاضر با هدف تعیین اثر سه ماه تمرین هوازی بر سطوح سرمی TNF- α و همچنین گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین انجام گرفت.

افراد مورد مطالعه مردان بزرگسال چاق ($30 \leq \text{BMI} \leq 36$) مبتلا به دیابت نوع دو از شهرستان ساوه بودند که به شیوه هدفمند و با تأیید پزشک متخصص و داشتن معیارهای ورود و خروج در مطالعه

شرکت کردند. پس از آشنایی آزمودنی‌ها از اهداف طرح توسط مجریان، فرم رضایت‌نامه توسط آنها تکمیل شد. معیارهای ورود و خروج: افراد مورد مطالعه غیرورزشکار، غیرسیگاری و غیرالکلی بودند، به طوری که در طول شش ماه گذشته در هیچ برنامه تمرینی منظمی شرکت نداشتند. آزمودنی‌ها همچنین در طول شش ماه گذشته دارای رژیم غذایی نبودند، به طوری که نوسان وزن آنها بیش از یک کیلوگرم تجاوز نکرده بود. حداقل زمان ابتلا به دیابت سه سال در نظر گرفته شد. وجود سابقه سایر بیماری‌های مزمن مانند آسم، بیماری‌های تنفسی، کلیوی، گوارشی و سرطان و همچنین استفاده از مکمل‌های نیروزا از معیارهای خروج از مطالعه بود. آن دسته از بیمارانی که قادر به عدم استفاده از داروهای کاهش قند خون (گلی‌بن‌کلامید، ۵ میلی‌گرم، روزانه ۱ تا ۲ قرص) در فاصله زمانی ۱۲ ساعت قبل از نمونه‌گیری خون نبودند، از شرکت در مطالعه منع شدند.

شاخص‌های آنتروپومتریکی: در شروع مطالعه شاخص‌های آنتروپومتریکی افراد اندازه‌گیری شد، طوری که وزن افراد در وضعیت حداقل پوشش با ترازوی قدسنج دیجیتالی ساخت تایوان با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد. قد افراد با ترازوی قدسنج و به صورت پابره‌نه اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدن (BMI) از تقسیم وزن بدن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر مربع) محاسبه شد. با استفاده از متر پارچه‌ای غیرقابل ارتجاع اندازه محیط شکم و دور باسن در حجیم‌ترین قسمت اندازه‌گیری شد. همچنین نسبت دور شکم به باسن با تقسیم محیط شکم به محیط باسن محاسبه شد. درصد چربی بدن نیز به وسیله دستگاه سنجش ترکیب بدن (مدل Omron، انگلیس) اندازه‌گیری شد (۱۸). اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریکی در شرایط پس از برنامه تمرینی نیز تکرار شد.

اندازه‌گیری شاخص‌های کلینیکی: از افراد خواسته شد که به مدت ۴۸ ساعت قبل اجرای نمونه‌گیری خون از هر گونه فعالیت بدنی سنگین خودداری ورزند. برای اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی در هر دو شرایط قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، عمل خون‌گیری پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتای شبانه بین ساعت‌های ۸ تا ۹ صبح انجام گرفت، به طوری که مقدار ۵ میلی‌لیتر از سیاهرگ دست چپ هر آزمودنی در وضعیت نشسته و در حالت استراحت توسط متخصص علوم آزمایشگاهی گرفته شد. میزان گلوکز خون ناشتا به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون شماره کاتالوگ ۱۷۰۱۵۰، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. برای جداسازی سرم، نمونه‌های خون با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم حاصل تا زمان اندازه‌گیری انسولین و $TNF-\alpha$ در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری انسولین و $TNF-\alpha$ سرم به روش الیزا به ترتیب با استفاده

کیت آزمایشگاهی (Enzyme-linked و (Demeditec insulin ELIZA DE2935, Germany) Immunosorbent Assay for quantitative detection of human TNF- α) ضریب تغییرات درون‌آزمون و برون‌آزمون برای انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد با حساسیت ۱/۷۶ μ IU/ml و برای TNF- α به ترتیب ۶/۰ و ۷/۴ درصد با حساسیت ۵/۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. با استفاده از اندازه‌های انسولین و گلوکز ناشتا، مقاومت به انسولین در هر بیمار اندازه‌گیری شد (۱۹).

پروتکل تمرینی: برنامه تمرینات هوازی در قالب سه جلسه ۴۵ تا ۶۰ دقیقه‌ای در هفته به مدت سه ماه در دامنه شدت HRmax (% ۶۰-۷۵) انجام گرفت. به طوری که شدت تمرین در جلسات اول در کمترین زمان (۴۵ دقیقه) و شدت (HRmax ۶۰٪) انجام گرفت و با افزایش تعداد جلسات تمرین بر زمان تمرین و شدت تمرین افزوده شد. هر جلسه با مرحله گرم کردن (۵ تا ۱۰ دقیقه)، سپس فعالیت‌های هوازی در قالب دویدن روی سطح صاف و فعالیت هوازی گروهی و سپس سرد کردن (۵ دقیقه) خاتمه می‌یافت. ضربان قلب هدف با استفاده از ضربان نگار پولار ساخت فنلاند کنترل و ثبت می‌شد. الگوی اجرای برنامه تمرینی مطابق با دستورالعمل انجمن دیابت آمریکا انجام گرفت (۲۰).

آنالیز آماری: محاسبه آماری داده‌های حاصل با استفاده از نسخه شماره ۱۵ نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. برای مقایسه سطوح پایه متغیرها از آزمون تی مستقل و برای تعیین سطح معناداری تغییر متغیرها به واسطه برنامه تمرینی نسبت به سطوح پایه از آزمون تی وابسته استفاده شد. سطح معناداری تفاوت‌ها $\alpha < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

در مطالعه حاضر، اثر سه ماه ورزش هوازی بر سطوح سرمی TNF- α و مقاومت به انسولین اندازه‌گیری شد. جدول ۱ اطلاعات مربوط به شاخص‌های آنترپومتریکی و شاخص‌های بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه را در دو شرایط پیش و پس‌آزمون نشان می‌دهد. بر پایه یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل، تفاوت معناداری در سطوح پایه هر یک از شاخص‌های آنترپومتریکی و شاخص‌های بیوشیمیایی بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد ($P \geq 0.05$).

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنتروپومتریکی و شاخص‌های کلینیکی در شرایط قبل و بعد از مداخله تمرینی در گروه‌های تجربی و کنترل

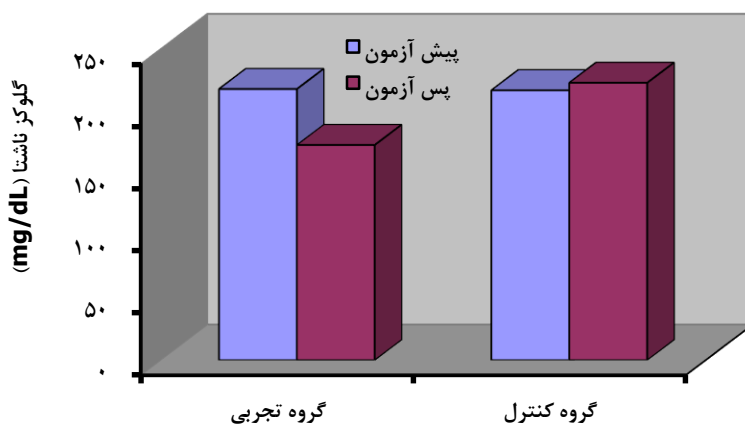
متغیر	گروه تجربی		گروه کنترل		ارزش ρ
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	
وزن (کیلوگرم)	۹۳/۷ ± ۶/۶	۸۸/۶ ± ۶/۴	۹۴/۷ ± ۴/۷۹	۹۴/۵ ± ۴/۲۳	۰/۴۱۴
دور شکم (cm)	۱۰۶ ± ۶/۴	۱۰۲ ± ۶/۴	۱۰۶ ± ۵	۱۰۶ ± ۵	۰/۵۳۱
دور باسن (cm)	۱۰۴ ± ۴/۸	۹۸ ± ۳/۶	۱۰۳ ± ۴/۳۰	۱۰۳ ± ۴/۱۵	۰/۳۵۱
نسبت دور شکم به باسن (WHR)	۱/۰۲ ± ۰/۰۲	۱/۰۲ ± ۰/۰۳	۱/۰۲ ± ۰/۰۱	۱/۰۳ ± ۰/۰۱	۰/۸۵۳
شاخص توده بدن (kg/m^2)	۳۱/۱۷ ± ۱/۹۳	۲۹/۴۸ ± ۱/۸۸	۳۱/۵۷ ± ۳/۳۵	۳۱/۵۲ ± ۱/۳۰	۰/۳۲۱
درصد چربی بدن (%)	۳۱/۱ ± ۱۳/۳۳	۲۵/۶۲ ± ۱/۸۷	۳۱/۱ ± ۱/۰۸	۳۱/۱ ± ۰/۹۹	۰/۴۱۲
TNF- α (pg/ml)	۳۶/۱ ± ۳/۹۷	۳۶/۱۴ ± ۱/۸	۳۶/۴ ± ۶/۴	۳۷ ± ۶/۱	۰/۳۵۲
گلوکز (mg/dl)	۲۱۸ ± ۴۵	۱۷۳ ± ۳۶	۲۱۷ ± ۴۱	۲۲۳ ± ۴۳	۰/۵۱۱
انسولین ($\mu\text{IU/ml}$)	۸/۳۸ ± ۱/۲۷	۸/۱۳ ± ۱/۶۳	۸/۲۹ ± ۱/۰۷	۸/۲۳ ± ۱/۱	۰/۶۲۳
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۴/۴۶ ± ۰/۸۱	۳/۴۳ ± ۱/۱	۴/۴۱ ± ۰/۷۸	۴/۵۱ ± ۰/۹۶	۰/۴۱۳

از طرفی، مقایسه بین سطوح پیش و پس آزمون متغیرها نشان داد که سه ماه تمرینی هوازی به کاهش معنادار وزن بدن، شاخص توده بدن، درصد چربی بدن، محیط شکم، محیط باسن اما عدم تغییر معنادار در نسبت دور شکم به باسن منجر شد. این متغیرها در گروه کنترل دستخوش تغییر معناداری نشدند (جدول ۱)

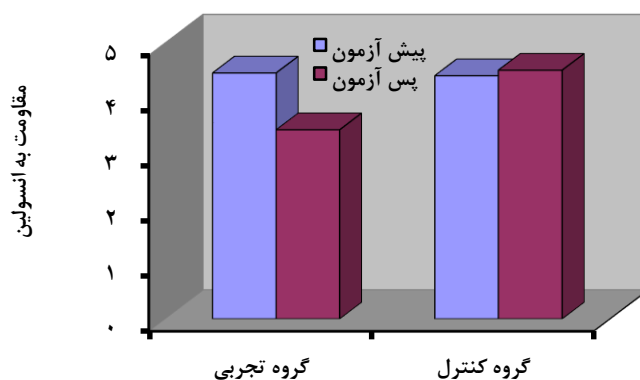
گفتیم که هدف اصلی مطالعه تعیین اثر برنامه تمرینی بر سطوح سرمی TNF- α در دیابتی‌های نوع دو است. یافته‌های آماری تفاوت معناداری را در سطوح سرمی TNF- α بین دو نمونه‌گیری پیش و پس آزمون نشان نداد. به عبارتی، سه ماه تمرین هوازی به تغییر معناداری در سطوح سرمی TNF- α مردان دیابتی نوع دو نسبت به سطوح پایه (پیش آزمون) منجر نشد ($P = ۰/۸۳$).

سطوح گلوکز ناشتا در گروه تجربی در پاسخ به سه ماه تمرین هوازی به مقدار معناداری کاهش یافت

($P = 0/001$)، اما در گروه کنترل که در برنامه تمرینی شرکت نداشتند، دستخوش تغییر معناداری نشد (نمودار ۱). با وجود عدم تغییر معنادار انسولین ($P = 0/78$)، اما سه ماهه تمرین هوازی با بهبود معنادار مقاومت به انسولین در گروه تجربی همراه بود ($P = 0/034$). به عبارتی مقاومت به انسولین بیماران دیابتی پس از برنامه تمرینات هوازی سه ماهه به طور معناداری نسبت به سطوح پایه کاهش یافت (نمودار ۲).



نمودار ۱. الگوی تغییرات گلوکز ناشتا به واسطه برنامه تمرینات هوازی سه ماهه در گروه تجربی و کنترل



نمودار ۲. الگوی تغییرات مقاومت به انسولین به واسطه برنامه تمرینات هوازی سه ماهه در گروه تجربی و کنترل

همچنین مقایسه بین گروهی در همه متغیرها در دو شرایط قبل و پس از آزمون که برگرفته از آزمون تی مستقل است، در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲. مقایسه بین گروهی متغیرها در دو شرایط قبل و پس از آزمون (آزمون تی مستقل)

متغیر	پیش آزمون		پس آزمون		ارزش ρ
	گروه تجربی	گروه کنترل	گروه تجربی	گروه کنترل	
وزن (کیلوگرم)	۹۳/۷ ± ۶/۶	۹۴/۷ ± ۴/۷۹	۸۸/۶ ± ۶/۴	۸۸/۶ ± ۶/۴	۰/۰۰۳
دور شکم (cm)	۱۰۶ ± ۶/۴	۱۰۶ ± ۵	۱۰۲ ± ۶/۴	۱۰۲ ± ۶/۴	۰/۰۱۱
دور باسن (cm)	۱۰۴ ± ۴/۸	۱۰۳ ± ۴/۲۰	۹۸ ± ۳/۶	۹۸ ± ۳/۶	۰/۰۰۹
نسبت دور شکم به باسن (WHR)	۱/۰۲ ± ۰/۰۲	۱/۰۲ ± ۰/۰۱	۱/۰۲ ± ۰/۰۲	۱/۰۲ ± ۰/۰۲	۰/۳۴۲
شاخص توده بدن (kg/m^2)	۳۱/۱۷ ± ۱/۹۳	۳۱/۵۷ ± ۱/۳۵	۲۹/۴۸ ± ۱/۸۸	۲۹/۴۸ ± ۱/۸۸	۰/۰۰۶
درصد چربی بدن (%)	۳۱/۱۳ ± ۱/۳۳	۳۱/۱ ± ۱/۰۸	۲۵/۶۲ ± ۱/۸۱	۲۵/۶۲ ± ۱/۸۱	۰/۰۰۰
TNF- α (pg/ml)	۳۶/۱ ± ۳/۹۷	۳۶/۴ ± ۶/۴	۳۶/۱ ± ۱۴/۸	۳۶/۱ ± ۱۴/۸	۰/۲۱۹
گلوکز (mg/dl)	۲۱۸ ± ۴۵	۲۱۷ ± ۴۱	۱۷۳ ± ۳۶	۱۷۳ ± ۳۶	۰/۰۰۰
انسولین ($\mu\text{IU/ml}$)	۸/۳۸ ± ۱/۲۷	۸/۲۹ ± ۱/۰۷	۸/۱۳ ± ۲/۶۳	۸/۱۳ ± ۲/۶۳	۰/۳۲۳
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۴/۴۶ ± ۰/۸۱	۴/۴۱ ± ۰/۷۸	۳/۴۳ ± ۱/۱	۳/۴۳ ± ۱/۱	۰/۰۱۲

بحث و نتیجه گیری

یافته اصلی مطالعه حاضر، عدم تغییر معنادار سطوح سرمی TNF- α متعاقب تمرینات هوازی است. به عبارتی سه ماه تمرین هوازی به تعداد ۳ جلسه در هفته به تغییری در سطوح TNF- α در مردان چاق دیابتی نوع دو منجر نشد. عدم تغییر این سایتوکین التهابی در حالی گزارش می شود که برخی مطالعات پیشین از تأثیرات سودمند انواع متفاوت تمرین ورزشی روی TNF- α یا سایر سایتوکین های التهابی حمایت کرده اند، به طوری که در یک مطالعه اخیر، ۱۲ هفته تمرین هوازی در قالب ۳ جلسه در هفته با کاهش معناداری در سطوح TNF- α و IL-6 در مردان و زنان چاق دیابتی نوع دو همراه بود (۲۱). همچنین در مطالعه دیگری، دو برنامه تمرین هوازی مجزا با شدت های متوسط و خفیف به مدت ۱۲ هفته توسط زنان

و مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو به کاهش معنادار هموگلوبین گلیکوزیله، TNF- α و دیگر میانجی‌های التهابی مانند IL-6 منجر شد، با این تفاوت که میزان بهبود در گروه تمرین با شدت متوسط به مراتب بیشتر از گروه با تمرین با شدت پایین بود (۶). کاهش معنادار آن در پاسخ به تمرینات ورزشی در بیماران دیابتی و قلبی-عروقی نیز گزارش شده است (۲۲). از طرفی، برخی مطالعات نیز همسو با یافته‌های حاضر، عدم تغییر TNF- α را متعاقب تمرینات ورزشی نسبتاً طولانی‌مدت گزارش کرده‌اند. برای مثال، در مطالعه‌ای، ۱۲ هفته تمرین هوازی به تعداد ۳ جلسه در هفته توسط بیماران دیابتی نوع دو، با وجود کاهش معنادار گلوکز خون و مقاومت انسولین و بهبود نیمرخ چربی، اما سطوح TNF- α متعاقب مداخله ورزشی دستخوش تغییر معناداری نشد (۲۳). همچنین در مطالعه‌ی زوپینی^۱ و همکاران (۲۰۰۷)، با وجود کاهش معنادار HDL به واسطه‌ی تمرینات هوازی ۱۲ هفته‌ای در بیماران دیابتی نوع دو، اما سطوح TNF- α و آدیپونکتین سرم تغییر معناداری پیدا نکردند (۲۴).

اخیراً مشخص شده که ماکروفاژها بخش مهمی از بافت چربی هستند که منبع اصلی ترشح سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین شش و TNF- α به‌شمار می‌روند. از طرفی، افزایش سطوح این فاکتورهای مشتق از ماکروفاژها در گردش خون افراد چاق به التهاب مزمن مرتبط با مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو منجر می‌شود (۲۵). این پروتئین‌ها که به آدیپوکین‌ها معروف‌اند، مرکز تعادل دینامیکی متابولیسم انرژی و عهده‌دار کنترل هر دو جذب و هزینه‌ی انرژی و حساسیت انسولین هستند (۲۵). بین آنها، TNF- α از مهم‌ترین سایتوکین‌های التهابی است (۲۶). TNF- α سایتوکین التهابی مؤثر در افزایش مقاومت به انسولین به‌ویژه در حضور چاقی است (۲۵). اندازه‌گیری TNF- α تا اندازه‌ای توجیهی برای افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران با کاهش HDL-C^۲ است (۲۷). علاوه بر تأثیر روی ارگان‌های متفاوت، TNF- α همچنین نقش مهمی در پاتوژنز چاقی و مقاومت به انسولین دارد (۲۸). این سایتوکین التهابی با تخریب علائم میانجی‌های گیرنده‌های انسولین به مقاومت به انسولین منجر می‌شود (۲۹). دیگر مکانیسم‌های معرفی شده برای TNF- α شامل تنظیم منفی ژن‌هایی که جهت عملکرد نرمال انسولین مورد نیازند است. افزایش آن همچنین به تنظیم منفی بیان ژن‌هایی که به‌طور مستقیم عملکرد انسولین را متأثر می‌کنند و سبب افزایش اسیدهای چرب آزاد به‌واسطه‌ی تحریک لیپولیز می‌شود، منجر می‌شود (۳۰).

1. Zoppini
2. High- density lipoprotein cholesterol

بر پایه یافته‌های موجود، تغییر در TNF- α با درجه چاقی و سطوح هاپیرانسولینی مرتبط است (۳۲). مطالعات روی انسان‌ها و حیوانات چاق به این نکته اشاره کرده‌اند که افزایش ترشح TNF- α به وسیله بافت چربی با کاهش حساسیت انسولین همراه است (۳۳، ۳۲). از طرفی، کاهش وزن در جمعیت‌های چاق سالم یا بیمار با کاهش تولید TNF- α و کاهش مقاومت به انسولین همراه است (۳۴). از این رو، انتظار می‌رود که کاهش وزن به واسطه مداخلات درونی یا بیرونی به‌ویژه در جمعیت‌های چاق سالم یا بیمار با کاهش سطوح سیستمیک این سایتوکین التهابی همراه باشد. با وجود این، اگرچه برخی مطالعات پیشین به کاهش معنادار TNF- α و سایر سایتوکین‌های التهابی در پاسخ به برنامه‌های تمرینی طولانی‌مدت اشاره کرده‌اند (۳۶، ۳۵، ۲۱). اما همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، برخی مطالعات اخیر عدم تغییر این سایتوکین التهابی را متعاقب برنامه‌های تمرینی طولانی‌مدت در جمعیت‌های چاق سالم یا بیمار گزارش کرده‌اند (۳۷، ۱۳). اگرچه مطالعات مذکور به لحاظ نوع برنامه تمرینی و جمعیت مورد مطالعه کاملاً مشابه با مطالعه ما نیستند، اما اغلب از برنامه‌های تمرینی طولانی‌مدت روی افراد چاق دیابتی یا غیردیابتی گزارش شده‌اند. برای مثال، در یک مطالعه اخیر، ۱۲ ماه تمرین ورزشی به تعداد ۳ جلسه ۹۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب ۱۵ دقیقه کششی، ۳۰ دقیقه تمرین هوازی، ۳۰ دقیقه تمرین مقاومتی و ۱۵ دقیقه سرد کردن به تغییری در TNF- α و آدیپونکتین، گلوکز و فشارخون در افراد چاق سالم منجر نشد (۳۸). از طرفی، یافته‌های یک مطالعه اخیر نشان داد که ۱۶ هفته زدن سریع، به افزایش سطوح سرمی TNF- α در غیاب تغییر IL-6 و آدیپونکتین در افراد چاق یا دارای اضافه‌وزن منجر می‌شود (۳۹). در مطالعه‌ای دیگر نیز، ۸ هفته تمرین هوازی به تعداد ۵ روز در هفته سطوح TNF- α ، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین یک بتا^۱ را در موش‌های صحرایی دستخوش تغییر معناداری نکرد (۴۰). وجود یافته‌های متناقض در مطالعات پیشین و مطالعه حاضر شاید تا اندازه‌ای ریشه در نوع و شدت برنامه تمرینی یا تغییرات در وزن و درصد چربی بدن در پاسخ به دوره‌های تمرینی داشته باشد، به طوری که برخی مطالعات پیشین به این نکته اشاره کرده‌اند که بهبود سایتوکین‌های التهابی یا ضدالتهابی تنها در صورتی امکان‌پذیر است که برنامه تمرینی با کاهش معنادار وزن بدن (حداقل ۵ درصد) همراه باشد (۴۱). به طوری که ارتباط معناداری بین سطوح سرمی TNF- α با وزن، توده چربی و بدون چربی متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی در مردان چاق گزارش شده است (۴۲). برای مثال، در یک مطالعه اخیر، ۱۲ ماه تمرین ورزشی در غیاب

کاهش وزن بدن به تغییری در هیچ‌یک از سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی و پروفایل چربی در افراد چاق منجر نشد (۳۸). با وجود این، در مطالعه حاضر، اگرچه سه ماه تمرین هوازی با کاهش معنادار وزن بدن و سایر شاخص‌های آنروپومتریکی و ترکیب بدن مانند درصد چربی بدن در دیابتی‌های نوع دو چاق مورد مطالعه همراه بود، به تغییر معناداری در سطوح سرمی TNF- α منجر نشد. از طرفی، برخی مطالعات دیگر، حداقل کاهش ۱۰ درصدی وزن بدن را لازمه بهبود سایتوکین‌های التهابی یا ضدالتهابی معرفی نکرده‌اند (۴۳). بر پایه این شواهد، در توجیه عدم تغییر معنادار TNF- α در مطالعه حاضر شاید بتوان گفت که تمرینات هوازی با کاهش ۳/۵ درصدی وزن بدن (کمتر از ۵ درصد) نسبت به وزن اولیه دیابتی‌های مورد مطالعه همراه بود. از طرفی، عدم تغییر سطوح سرمی TNF- α در پاسخ به برنامه تمرینی را شاید بتوان به عدم کنترل رژیم غذایی نسبت داد، چراکه این مطالعه با هدف صرفاً تأثیر برنامه تمرینی در غیاب کنترل رژیم غذایی بر متغیرهای مذکور انجام گرفت. برای مثال، کاهش معناداری در TNF- α و IL-6 به همراه افزایش آدیپونکتین سرم متعاقب کاهش وزن ناشی از دو ماه تمرین هوازی در ترکیب با رژیم غذایی در گروه دیگری از بیماران چاق مانند بیماران آسم چاق گزارش شده است (۳۵).

علی‌رغم شواهد موجود، تأثیرات ضدالتهابی یا ضدالتهابی تمرین ورزشی را نمی‌توان صرفاً با تکیه بر تغییرات TNF- α یا هر یک از دیگر سایتوکین‌های التهابی یا ضدالتهابی به‌تنهایی گزارش کرد، چراکه گاهی تفاوت‌های زیدی در پاسخ سایتوکین‌های التهابی یا ضدالتهابی به یک دوره تمرینات ورزشی معین به چشم می‌خورد. برای مثال، در مطالعه نسبتاً جدیدی، علی‌رغم عدم تغییر IL-10 به‌عنوان یک سایتوکین ضدالتهابی متعاقب ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در زنان چاق، اما سطوح سرمی TNF- α ، CRP و لپتین سرم به مقدار معناداری کاهش یافت (۱۰). در مطالعه‌ای دیگر، سه شیوه تمرینی مختلف در قالب ۱۲ هفته تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی در غیاب تغییر IL-6 به کاهش معنادار TNF- α در افراد چاق منجر شدند (۲۱). در مطالعه دانگزا^۱ و همکاران (۲۰۱۳) نیز، با وجود عدم تغییر CRP، کاهش معناداری در TNF- α و اینترلوکین شش متعاقب ۱۲ هفته تمرین مقاومتی و هوازی در مردان چاق میانسال مشاهده شد (۴۴). با استناد به شواهد مذکور، این امکان وجود دارد که ارزش‌های ضدالتهابی تمرینات هوازی در مطالعه حاضر به‌واسطه تغییر در سایر سایتوکین‌های التهابی یا ضدالتهابی مؤثر واقع شده باشد، چراکه در مطالعه حاضر، تمرینات هوازی با کاهش معناداری در سطوح گلوکز و مقاومت انسولین همراه بوده است.

شایان ذکر است که عدم اندازه‌گیری سایر سایتوکین‌های التهابی از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر است.

عدم تغییر $TNF-\alpha$ علی‌رغم کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین در مطالعه حاضر در حالی مشاهده شده است که اغلب مطالعات پیشین به‌نوعی به ارتباط مستقیم و همسو بین $TNF-\alpha$ و مقاومت یا حساسیت انسولین اشاره کرده‌اند (۵، ۳)، طوری‌که این مطالعات همواره بر این نکته اشاره کرده‌اند که اختلال یا افزایش رهایی $TNF-\alpha$ به‌عنوان یک سایتوکین التهابی با افزایش مقاومت به انسولین و سطوح گلوکز خون همراه است (۳۰)، طوری‌که برخی مطالعات، هایپوگلیسمی یا کاهش قند خون را به‌واسطه درمان با مهارکننده‌های $TNF-\alpha$ گزارش کرده‌اند (۴۵). در این میان، برخی مطالعات نیز افزایش مقاومت به انسولین ناشی از $TNF-\alpha$ را عهده‌دار افزایش سطوح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) در بیماران دیابتی معرفی کرده‌اند، به‌طوری‌که در مطالعه‌ای نوعی ارتباط معنادار بین افزایش تدریجی $TNF-\alpha$ در طول دو سال با افزایش HbA1C در بیماران دیابتی نوع دو مشاهده شد (۴۶) که به‌نوعی از ارتباط نزدیک بین افزایش $TNF-\alpha$ و افزایش شدت دیابت نوع دو حمایت می‌کند. در مطالعه حاضر، ۳ ماه تمرین هوازی در غیاب تغییر $TNF-\alpha$ به کاهش معنادار گلوکز و مقاومت به انسولین در مردان دیابتی نوع دو انجامید. با توجه به تأثیرات بالقوه $TNF-\alpha$ روی مقاومت به انسولین، کاهش گلوکز و مقاومت به انسولین را به سایر ویژگی‌های ضدالتهابی تمرینات هوازی نسبت داد، به‌طوری‌که فعالیت ورزشی می‌تواند به تأثیرات ضدالتهابی موضعی در سطح عضله اسکلتی نه در سطوح گردش خون منجر شود (۴۷).

این امکان نیز وجود دارد که علی‌رغم عدم تغییر سطوح سیستمیک سایتوکین‌های التهابی، فعالیت ورزشی با کاهش بیان این سایتوکین‌ها همراه باشد. به‌عبارتی، عدم تغییر $TNF-\alpha$ متعاقب تمرینات ورزشی ممکن است حاکی از آن باشد که مزایای سودمند فعالیت ورزشی بیشتر در رسپتورهای آن نمایان شود تا سطوح سرمی یا پلاسمایی آن. طوری‌که در مطالعه‌ای، محققان دریافتند که فعالیت ورزشی هوازی به کاهش بیان $TNF-\alpha$ و IL-6 در عضلات اسکلتی، اما نه سطوح سیستمیکی آنها منجر می‌شود (۴۷). در این زمینه، در یک مطالعه غیرورزشی آزمایشگاهی، کاهش بیان ژن $TNF-\alpha$ در سلول‌های عضلانی موش‌ها به کاهش مقاومت به انسولین در موش‌های مقاوم به انسولین منجر شد (۴۸). این محققان اشاره کرده‌اند که کاهش بیان $TNF-\alpha$ در سلول‌های عضلانی با اثرگذاری بر فسفریلاسیون IRS1 و AKT سبب حفظ مسیر پیام‌رسانی انسولین و بهبود حساسیت انسولین حتی در حضور سطوح بالای اسیدهای چرب می‌شود. شایان ذکر است که بیان $TNF-\alpha$ در بافت چربی افراد چاق و مقاوم به انسولین افزایش می‌یابد (۳۱).

همچنین آشکار شده است که تغییرات در بیان TNF- α در بافت چربی به طور مستقیم با درجه چاقی و سطوح هایپرانسولینی مرتبط است (۲۰، ۱۹). با وجود شواهد مذکور، هنوز اتفاق نظر کلی در خصوص تعیین اثر برنامه‌های تمرینی مختلف بر سطوح سایتوکین‌های التهابی در بیماران دیابتی نوع دو یا سایر جمعیت‌های چاق سالم یا بیمار وجود ندارد. با توجه به وجود تناقض در یافته‌های مطالعات در این زمینه، محققان تفاوت در این یافته‌ها را به تنوع در نوع برنامه تمرینی یا ابزار اندازه‌گیری، میزان تغییرات وزن، زمان نمونه‌گیری، سطح آمادگی اولیه، نوع جمعیت مورد مطالعه و تغییرات در حجم پلازما نسبت داده‌اند (۴۹، ۵۰).

نتیجه‌گیری کلی: بر پایه یافته‌ها مطالعه حاضر، ۳ ماه تمرین هوازی به تعداد ۳ جلسه تمرین هوازی اگرچه به تغییری در سطوح سرمی TNF- α در مردان بزرگسال مبتلا به دیابت نوع دو منجر نمی‌شود، با بهبود گلوکز و مقاومت انسولین در این بیماران همراه است. این یافته‌ها به این نکته اشاره می‌کند که تمرینات هوازی نسبتاً طولانی مدت مستقل از تغییر در نیمرخ التهابی قادر به بهبود شدت بیماری در دیابتی‌های نوع دو است. از این رو، اجرای تمرینات هوازی جهت بهبود نیمرخ گلیسمیک در بیماران دیابتی نوع دو پیشنهاد می‌شود.

منابع و مأخذ

1. Klötting N FM, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M. Insulin sensitive obesity. *American Journal of Physiology Endocrinol Metabolic*. 2010. [Epub ahead of print].
2. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):332-41.
3. Samaras K BN, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity* 2010;18(5):884-9.
4. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3171-82.
5. Stefanyk LE, Dyck DJ. The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):255-9.
6. Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci*. 2013;13(4):857-63.
7. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Båvenholm P, Ericsson CG, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism*. 1998;47(1):113-8.

8. Nilsson-Ohman J, Fredrikson GN, Nilsson-Berglund LM, Gustavsson C, Bengtsson E, Smith ML, et al. Tumor necrosis factor-alpha does not mediate diabetes-induced vascular inflammation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1465-70.
9. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res.* 2002;10(11):1104-10.
10. Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(11):2099-110.
11. You T AN, Disanzo BL, Lamonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Med.* 2013;43(4):243-56.
12. Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem.* 2006;42:105-17.
13. Wenning P, Kreutz T, Schmidt A, Opitz D, Graf C, Voss S, et al. Endurance exercise alters cellular immune status and resistin concentrations in men suffering from non-insulin-dependent type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(8):475-82.
14. Lebon J, Riesco E, Tessier D, Dionne IJ. Additive effects of isoflavones and exercise training on inflammatory cytokines and body composition in overweight and obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2014;21(8):869-75.
15. Oh EG, Bang SY, Kim SH, Hyun SS, Chu SH, Jeon JY, et al. Therapeutic lifestyle modification program reduces plasma levels of the chemokines CRP and MCP-1 in subjects with metabolic syndrome. *Biol Res Nurs.* 2013;15(1):48-55.
16. Arslan M, Ipekci SH, Kebapcilar L, Dogan Dede N, Kurban S, Erbay E, Gonen MS. Effect of Aerobic Exercise Training on MDA and TNF- α Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Sch Res Notices.* 2014:820387.
17. Many G, Hurtado ME, Tanner C, Houmard J, Gordish-Dressman H, Park JJ, et al. *Pediatr Exerc Sci.* Moderate-intensity aerobic training program improves insulin sensitivity and inflammatory markers in a pilot study of morbidly obese minority teens. *Pediatr Exerc Sci.* 2013;25(1):12-26.
18. Michael IP, John D, Smith G, Richard G. Accuracy of the Omron HBF-500 Body Composition Monitor in Male and Female College Students. *Int J Exerc Sci.* 2011;4(1):93-101.
19. Afreen AC, Krishnananda P. An Association of High Sensitive C Reactive Protein and Lipid Profile Parameters in South Indian Population. *International Journal of Scientific and Research Publications.* 2013;3(7):1-3.
20. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/ exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2518-39.
21. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes. *Afr Health Sci.* 2015;15(4):1142-8.
22. Pederson BK. Exercise and cytokines. *Immunology and Cell Biology.* 2000;5: 532-5.

23. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):837-43.
24. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, Muggeo M. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):543-9.
25. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-39.
26. Merghani TH, Alawad AO, Ballal MA. Plasma TNF- α in obese patient with diabetes and its relation to resting metabolic rate. *Journal of Diabetology*. 2014;5(1):1-6.
27. Yamagishi S, Adachi H, Matsui T, Nakamura K, Enomoto M, Fukami A, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an independent correlate of circulating tumor necrosis factor-alpha in a general population. *Clin Cardiol*. 2009;32(9):29-32.
28. Liang H, Yin B, Zhang H, Zhang S, Zeng Q, Wang J, et al. Blockade of Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 1-mediated TNF- α signaling protected wistar rats from diet-induced obesity and insulin resistance. *Endocrinology*. 2008;149(6):2943-51.
29. Skolnik EY, Marcusohn J. Inhibition of insulin receptor signaling by TNF: potential role in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996;7(2):161-73.
30. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabete. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(6):212-7.
31. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-15.
32. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
33. Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite SS, Colca JR, Palazuk BJ, Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Altered gene expression for tumor necrosis factor- α and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology*. 1994;134(1):264-70.
34. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- α in serum of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2907-10.
35. Abd El-Kader MS, Al-Jiffri O, Ashmawy EM. Impact of weight loss on markers of systemic inflammation in obese Saudi children with asthma. *Afr Health Sci*. 2013;13(3):682-8.
36. Zwetsloot KA, John CS, Lawrence MM, Battista RA, Shanely RA. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active, young men. *J Inflamm Res*. 2014;9(7):9-17.
37. AAuerbach P, Nordby P, Bendtsen LQ, Mehlsen JL, Basnet SK, Vestergaard H, et al. Differential effects of endurance training and weight loss on plasma adiponectin multimers

- and adipose tissue macrophages in younger, moderately overweight men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(5):490-8.
38. Bouchonville M, Armamento-Villareal R, Shah K, Napoli N, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Weight loss, exercise or both and cardiometabolic risk factors in obese older adults: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes* 2014;38(3):423-31.
39. Riesco E, Tessier S, Lacaille M, Pérusse F, Côté M, Després JP, et al. Impact of a moderate-intensity walking program on cardiometabolic risk markers in overweight to obese women: is there any influence of menopause? . *Menopause*. 2013;20(2):185-93.
40. Eisanezhad A, Hassan Saraf Z, Mahdavi M, Ghakhanlu R. The Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of TNF- α , IL - 1 β , IL-6 and Hsp70 in Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2013;4(15):91-106.
41. Cavagnoli DA, Esteves AM, Ackel-D'Elia C, Maeda MY, de Faria AP, Tufik S, de Mello MT. Aerobic exercise does not change C-reactive protein levels in non-obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(1):142-7.
42. Wei SS, Liang DD. The effect of exercises on TNF-alpha, IL-6 and adiponectin in different fat diet rats. 2013;29(3):280-2.
43. Johnson WD, Brashear MM, Gupta AK, Rood JC, Ryan DH. Incremental weight loss improves cardiometabolic risk in extremely obese adults. *Am J Med*. 2011;1124(10):931-8.
44. Donges CE, Duffield R, Guelfi KJ, Smith GC, Adams DR, Edge JA. Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(7):779-88.
45. Czajkowska JB, Shutty B, Zito S. Development of Low Blood Glucose Readings in Nine Non-patients with diabetes Treated With Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors. *J Med Case Rep*. 2012;6:5.
46. Lechleitner M, Herold M, Dzien-Bischinger C, Hoppichler F, Dzien A. Tumour necrosis factor-alpha plasma levels in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus-observations over 2 years. *Diabet Med*. 2002;19(11):949-53.
47. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):861-8.
48. Pashaei S, Bakhtiyari S, Haghani K, Maleki F A. Investigating the Effects of TNF- α knockdown Gene on Insulin Resistance in C2C12 Muscle Cells in the Presence and Absence of Palmitate. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;15(4):387-94.
49. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med*. 2010;44(9):620-30.

-
50. Kraemer RR, Aboudehen KS, Carruth AK, Durand RT, Acevedo EO, Hebert EP, et al. Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1320-5.