

بررسی اثر ترتیب اجرای ۱۲ هفته تمرین ترکیبی بر CTRP3، IL6، TNF- α و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع دو

زهرا سادات میرزنده دل^۱، دکتر سیدرضا عطار زاده حسینی^۱، ناهید بیژه^۱، دکتر علی اکبر رئوف^۲

(۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. (۲) کلینیک دیابت پارسین مشهد، مشهد، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، دکتر سیدرضا عطارزاده حسینی؛ e-mail: attarzadeh@um.ac.ir

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر ترتیب اجرای دوازده هفته تمرین ترکیبی بر CTRP3، TNF- α ، IL6 و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بود. **مواد و روش‌ها:** ۳۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در سه گروه ۱۲ نفری شامل گروه شاهد (با میانگین سنی 37.20 ± 3.11)، گروه تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی (با میانگین سنی 37.63 ± 3.69)، و گروه تمرین ترکیبی مقاومتی-هوازی (با میانگین سنی 38.77 ± 3.76) تقسیم شدند. تمرین ترکیبی شامل؛ تمرین هوازی با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد ضربان قلب بیشینه، تمرین مقاومتی با شدت ۶۰ تا ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه بود. متغیرهای آنترپومتر و سطوح سرمی TNF- α ، IL6، CTRP3 و شاخص مقاومت به انسولین قبل و بعد از دوره‌ی تمرینی اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر استفاده شد و سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** اثر اصلی در گروه‌های تمرینی کاهش معنادار در سطوح سرمی TNF- α ، IL6 و افزایش معنادار در سطوح CTRP3 نشان داد ($p=0/001$). اثر تعاملی بین گروه‌های تمرینی نسبت به گروه شاهد در پس آزمون در سطوح سرمی TNF- α و IL6 و دارای اختلاف معنادار بود ($p=0/001$)، اما بین گروه‌های تمرین ترکیبی تغییرات مشابه بود ($p=1/00$). اثر تعاملی CTRP3 افزایش معناداری را در پس آزمون بین گروه‌های شاهد و تمرین ترکیبی نشان داد ($p=0/001$) و بیشترین افزایش CTRP3 در گروه هوازی-مقاومتی بود ($p=0/004$). علی‌رغم بهبود شاخص مقاومت به انسولین در پس آزمون، اختلاف معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($p=0/08$). **نتیجه‌گیری:** استفاده از تمرین ترکیبی به ویژه با ترتیب تمرین هوازی-مقاومتی سبب کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی گردید. از این رو؛ تمرین ترکیبی به ویژه با ترتیب هوازی - مقاومتی برای بیماران دارای دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: تمرین ترکیبی، دیابت نوع دو، اعضای خانواده سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضد التهابی

دریافت مقاله: ۹۸/۴/۵ - دریافت اصلاحیه: ۹۸/۷/۲۴ - پذیرش مقاله: ۹۸/۷/۲۸

مقدمه

بیماری دیابت می‌تواند در نتیجه‌ی بروز اختلال ژنتیکی در پروتئین‌های گیرنده انسولینی، لیپوتوکسیسیتی، التهاب، هایپرگلیسمی، اختلال میتوکندریایی، افزایش رادیکال‌های آزاد، استرس شبکه سارکوپلاسمیک و یا چاقی بوجود آید.^{۱-۳} التهاب یکی از مهم‌ترین علل بروز بیماری دیابت است

دیابت نوع ۲ اختلال متابولیسمی مزمن است که با افزایش گلوکز خون و مقاومت به انسولین همراه است.^۱ شیوع دیابت تا سال ۲۰۲۵ معادل ۵/۴ درصد کل جمعیت دنیا خواهد بود.^۲

که با افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی همراه است.^۹ پیشرفت بیماری دیابت نوع ۲ یا بروز مقاومت به انسولین تحت تاثیر میانجی‌های پیش التهابی از جمله اینترلوکین-۶ (IL6) و فاکتور نکروزکننده توموری آلفا (TNF- α)^۱ و برخی آدیپوسایتوکاین‌ها است.^{۱۰-۱۲} TNF- α که از ماکروفاژها و مونوسیت‌ها ترشح می‌شود،^{۱۴} تحت تأثیر NF-kB^{۱۵} در فرایندهای تکثیر، تمایزایی، التهاب، مرگ و تنظیم ایمنی دخالت دارد. علی‌رغم اینکه سطوح طبیعی آن برای پاسخ ایمنی ضروری، افزایش مزمن این فاکتور در اثر فرایندهای التهابی در بیماری دیابت نوع دو نقش دارد.^{۱۵} گزارش شده است که میزان TNF- α در بیماران دیابتی بالاست^{۱۶} و به‌طور عمده از سلول‌های چربی سفید و ماکروفاژهای بافت چربی ترشح می‌گردد.^{۱۷،۱۸} IL6 پروتئین دیگری است که در تعامل با TNF- α و IL1 از برخی سلول‌های بدن به‌ویژه بافت عضلانی و چربی ترشح می‌شود.^{۱۹} هر دو سایتوکاین TNF- α و IL6 سبب اختلال در پیام‌رسانی انسولین می‌شوند. در مطالعات آزمایشگاهی، تزریق TNF- α باعث القای مقاومت به انسولین از طریق مسیرهای ERK1/2،^{۲۰} JNK و MAPK می‌شود که سبب تخریب مسیر سیگنال‌دهی با واسطه‌ی سوبستراهای گیرنده انسولین (IRS^{iv}) می‌شود. از سویی دیگر افزایش سطوح پلاسمایی IL6 منجر به بالارفتن SOCS-3 و کاهش بیان IRS1 می‌شود.^{۱۹،۲۰}

به‌تازگی نقش یکی از اعضای خانواده پروتئین وابسته به فاکتور نکروز توموری موسوم به CTRP-3^v که ساختاری مشترک با آدیپونکتین دارد و در بافت چربی و مونوسیت‌ها بیان و ترشح می‌شود، در متابولیسم و التهاب مشخص شده است.^{۲۱-۲۳} CTRP-3 یک آدیپوکاین ضدالتهابی قوی و مهارکننده‌ی مسیرهای التهابی ناشی از اسید چرب، لیپوپلی‌ساکاریدها، لیگاندهای TLR در بافت چربی و مونوسیت‌ها است. CTRP3 منجر به کاهش غلظت گلوکز در موش‌های مقاوم به انسولین می‌شود^{۲۲} و نیز اثر کاهشی روی سطوح TNF- α و IL6 دارد.^{۲۴} غلظت CTRP3 در افراد چاق نسبت به افراد سالم پایین‌تر است^{۲۵} و به‌عنوان بیومارکر

جدید برای تشخیص زودرس دیابت نوع دو شناخته می‌شود.^{۲۳،۲۶}

تاثیر انجام فعالیت ورزشی بر بهبود دیابت نوع ۲ که منجر به تنظیم منفی سایتوکاین پیش التهابی پلاسمایی و تنظیم مثبت سایتوکاین ضد التهابی می‌شود، گزارش شده است.^{۲۷،۲۸} از سوی دیگر، تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی در برنامه‌های تمرینی به‌علت اختصاصی بودن اثراشان، برای عملکرد بدنی مطلوب در افراد سالم و بیمار توصیه شده است.^{۲۹} به‌نظر می‌رسد، مکانیسم‌های سازگاری مولکولی القا شده توسط تمرین مقاومتی و استقامتی متفاوت است و انجام هر کدام از این روش‌ها مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی و بیان ژنی را فعال می‌کند. تمرین مقاومتی سبب افزایش سطح مقطع تار عضلانی می‌شود و روی انتقال اکسیژن به میتوکندری اثر می‌گذارد. از سوی دیگر تمرین استقامتی به بهبود متابولیسم کمک می‌کند. همچنین، برخی یافته‌های به‌دست آمده نشان می‌دهند که ترتیب استقامتی-مقاومتی سبب کاهش استرس متابولیکی و تقویت محیط آنابولیکی، افزایش قدرت عضلات پایین‌تنه و تغییر بیشتر اقتصاد عصبی می‌شود.^{۳۰} به‌نظر می‌رسد ساز و کاری که سبب سرکوب سیگنال‌دهی درون سلولی توسط تمرین هوازی و مقاومتی می‌شود، مسیر آبخشاری Akt/mTOR/S6K در مقابل AMPK/PGC1 α باشد که هر کدام نقش‌های متفاوتی دارند.^{۳۱} علی‌رغم چالش‌های موجود بین تمرین ترکیبی (فرضیه تداخل)، سازگاری فعالیت‌های ورزشی روی تنظیم منفی بیان ژن TNF- α و IL6 در بافت چربی آشکار شده است.^{۳۲،۳۳} این تغییرات یعنی تنظیم منفی بیان ژن TNF- α و IL6 در موش‌های چاق نیز مشاهده گردید.^{۳۴-۳۶} چندین مطالعه اثر کاهشی تمرین ترکیبی بر سطوح التهابی TNF- α و IL6 در بافت چربی و افزایش سطوح عوامل ضدالتهابی را گزارش کرده‌اند.^{۳۷} هرچند در برخی مطالعات دیگر هیچ‌گونه تأثیری مشاهده نشد.^{۳۸،۳۹} مطالعات در رابطه با اثر تمرین ترکیبی روی تغییرات CTRP3 اندک است، با این حال اثر مثبت تمرین هوازی و ترکیبی بر CTRP3 در افراد چاق و میان‌سال گزارش شده است.^{۲۱،۴۰} نتایج نشان می‌دهد تمرین ترکیبی بر روی کاهش سطوح فاکتورهای پیش التهابی در بیماران دارای دیابت نوع ۲ اثر دارد؛ اما گزارشی در رابطه با عامل ضدالتهابی CTRP3 در بیماران دیابتی نوع ۲ و اثر ترتیب مختلف تمرین ترکیبی وجود ندارد. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی

i- Tumor Necrosis Factor- α

ii- Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells

iii- Extracellular Regulated Kinase

iv- Insulin Receptor Substrate

v- C1q/TNF-Related Protein 3

تأثیر یک دوره تمرین ترکیبی با ترتیب‌های مختلف بر سطوح سرمی IL6، TNF-α و CTRP3 در زنان دارای دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود. جامعه‌ی آماری مطالعه، زنان مبتلا به دیابت نوع دو شهرستان مشهد بود که بر اساس شرایط ورود به پژوهش انتخاب شدند. معیارهای ورود به پژوهش شامل دامنه سنی ۴۰ تا ۵۰ سال، عدم ابتلا به دیگر بیماری‌ها از جمله بیماری قلبی-عروقی، کبدی و اختلال کلیوی و تیروئیدی، عدم سابقه‌ی فعالیت ورزشی در شش ماه اخیر و شاخص توده‌ی بدنی بین ۲۷ تا ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. معیارهای عدم ورود به پژوهش یا خروج از آن شامل عدم حضور دو جلسه‌ای در تمرین، مصرف مکمل‌های ورزشی دیگر، عدم شرکت در مراحل خون‌گیری، شرکت در فعالیت‌های ورزشی دیگر بودند. تعداد ۳۶ نفر داوطلبانه به صورت نمونه‌ی در دسترس در این مطالعه شرکت کردند که این تعداد براساس نرم‌افزار جی پاور سطح پتانسیل ۰/۸؛ خطای الفا ۰/۰۵، اندازه اثر ۰/۳ انتخاب شد. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی در سه گروه شاهد (۱۲ نفر)، تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی (۱۲ نفر) و تمرین ترکیبی مقاومتی-هوازی (۱۲ نفر) تقسیم‌بندی شدند. به کلیه‌ی شرکت‌کنندگان اطلاعات کامل درباره چگونگی و نحوه اجرای روند پژوهش و همچنین نتایج احتمالی، توسط پژوهشگر داده شد و از آن‌ها خواسته شد پس از مطالعه، رضایت‌نامه شرکت در پژوهش را امضاء و نیز پرسش‌نامه فعالیت جسمانی GPPAQ^۱ را تکمیل نمایند. پس از گروه‌بندی شرکت‌کنندگان؛ در روز اول شاخص‌های آنتروپومتریک آزمودنی‌ها نظیر قد ایستاده، وزن و ترکیب بدنی آن‌ها با حضور در آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت، از طریق آزمون بروس تعدیل شده^۲، اوج اکسیژن مصرفی (VOpeak) برآورد گردید. به دنبال ۷۲ ساعت استراحت، میزان قدرت یک تکرار بیشینه هر حرکت برای هر شرکت‌کننده با استفاده از فرمول برزیسکی^۳ برآورد گردید. همچنین با تهیه نمونه‌های خونی، تغییرات سطوح سرمی متغیرهای TNF-α، IL6، CTRP3، انسولین و گلوکز خون اندازه‌گیری گردید.

برنامه‌ی تمرین برای مدت دوازده هفته با تواتر سه روز در هفته و با پروتکل‌های تمرین مقاومتی و هوازی به صورت هم‌زمان در جلسه تمرینی انجام شد. در پایان دوره‌ی تمرینی متغیرهای ترکیب بدنی و خونی مجدد اندازه‌گیری گردید. مطالعه‌ی حاضر با کد اخلاق IR.MUMS.REC.1397.204 از دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گرفت.

اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریک

در این پژوهش با استفاده از قد سنج ساخت شرکت سکا، قد هر شرکت‌کننده به صورت جداگانه اندازه‌گیری گردید. سپس برای اندازه‌گیری توده‌ی عضله اسکلتی و توده‌ی چربی بدن از دستگاه تجزیه و تحلیل ترکیب بدن (In Body 720 ساخت کشور کره جنوبی) با وارد کردن متغیرهایی از جمله وزن، قد و جنسیت انجام شد.

اندازه‌گیری اکسیژن مصرفی اوج

برای تعیین اوج اکسیژن مصرفی از آزمون پروتکل استاندارد بروس تعدیل شده استفاده شد. از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا جایی که مقدور است مراحل آزمون را تکمیل نمایند؛ در صورتی که هر شرکت‌کننده به حداکثر ضربان قلب بیشینه و واماندگی ارادی می‌رسید، آزمون متوقف می‌شد و اوج اکسیژن مصرفی از طریق فرمول زیر برآورد می‌شد. لازم به ذکر است در مراحل انجام آزمون، شرکت‌کنندگان برای دوییدن تا سر حد واماندگی مورد تشویق قرار می‌گرفتند.^۴

$$VO_{peak} = 2/327 \times T(\text{minutes} + 9/48)$$

اندازه‌گیری یک تکرار بیشینه

هفتاد و دو ساعت پس از تعیین اکسیژن مصرفی بیشینه، یک تکرار بیشینه قدرت عضلانی در حرکات انتخابی برآورد گردید. به دنبال ده دقیقه برنامه‌ی تمرین گرم کردن (دوچرخه‌سواری با شدت تنظیمی توسط شرکت‌کنندگان و پس از آن اجرای یک ست ده تکراری با وزنه و شدت خودانتخابی) میزان یک تکرار بیشینه حرکات منتخب از طریق فرمول برزیسکی برآورد گردید.

$$((\text{تعداد تکرار} \times 0.278) - (0.278 / \text{وزن به کیلوگرم})) = \text{یک تکرار بیشینه}$$

پروتکل تمرین هوازی

پروتکل تمرین هوازی شامل ۱۰ کوشش یک دقیقه‌ای بود که با استراحت فعال بین هر دقیقه جدا می‌شد.^{۴۲،۴۳} میزان

i - General practice physical activity questionnaire

شدت دویدن روی نوار گردان در محدوده ۸۰ تا ۹۵ درصد ضربان قلب بیشینه و همچنین میزان شدت دوره‌های استراحت فعال در محدوده ۴۰ تا ۶۰ درصدی از ضربان قلب بیشینه تنظیم شد.^{۴۴} هر سه هفته یکبار به میزان ۵ درصد بر شدت فعالیت افزوده شد. مدت زمان هر برنامه‌ی تمرین هوازی ۲۵ تا ۳۰ دقیقه به طول می‌انجامید.

پروتکل تمرین مقاومتی

برنامه‌ی تمرین مقاومتی بر اساس توصیه‌ی ACSMⁱ در ارتباط با بیماری دیابتی و برگرفته از پروتکل سیلواⁱⁱ و همکارانش بود که به مدت دوازده هفته با تکرار سه جلسه در هفته انجام گرفت. شرکت‌کنندگان شش حرکت پرس پا، پرس سینه، جلو ران، لت پول، پشت ران، پرس سرشانه را با شدت ۶۰ تا ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه، بین ۱۵ تا ۱۸ تکرار و مدت استراحت ۶۰ تا ۱۲۰ ثانیه بین هر ست و ۹۰ تا ۱۵۰ ثانیه بین هر حرکت اجرا کردند.^{۴۵} لازم به ذکر است که در سه هفته ابتدایی، برنامه‌ی تمرین مقاومتی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه شروع شد و سپس سه هفته یکبار به میزان ۵ درصد بر میزان یک تکرار بیشینه اضافه گردید. شرکت‌کنندگان پیش از شروع تمرین اصلی، ۱۰ تا ۱۵ دقیقه به گرم کردن می‌پرداختند و سپس برنامه‌ی اصلی (تمرین هوازی و مقاومتی) بین ۴۵ تا ۵۰ دقیقه انجام می‌گرفت و در انتهای برنامه‌ی تمرینی، ۱۰ دقیقه برنامه‌ی سرد کردن انجام می‌گرفت. همچنین از گروه شاهد خواسته شد که در طول دوره‌ی تمرین در هیچ پژوهش دیگری شرکت نکنند و به فعالیت روزانه خود بپردازند.

نحوه‌ی اندازه‌گیری شاخص‌های خونی

برای تهیه نمونه‌ی خونی، از شرکت‌کنندگان تقاضا شد که در وضعیت ناشتایی به میزان حداقل ۱۰ تا ۱۲ ساعت برای خون‌گیری به آزمایشگاه مراجعه کنند. و هله‌های خون‌گیری پیش از دوره تمرینی و پس از آن انجام گرفت. خون‌گیری

توسط فرد متخصص به میزان ۵ سی‌سی از ورید آنتی‌کوبیتال بازویی انجام شد. سپس با جداسازی سرم، سطوح سرمی TNF- α ، IL6، CTRP3 اندازه‌گیری شد. برای محاسبه مقاومت به انسولین نیز ابتدا میزان گلوکز خون و انسولین پایه اندازه‌گیری شد و سپس از طریق فرمول هما (گلوکز ناشتا $\times$ انسولین ناشتا) محاسبه گردید. (۲۲/۵) خونگیری ۴۸ ساعت پیش دوره از تمرین و ۴۸ ساعت پس از دوره تمرینی با حضور در آزمایشگاه انجام گرفت. از هر شرکت‌کننده خواسته شد که در صبح روز خونگیری در وضعیت ناشتایی باشد. برای اندازه‌گیری مقادیر TNF- α ، IL6، CTRP3 از کیت‌های تجاری EASTBIOPHARM ساخت کشور چین و به روش الایزا با حساسیت‌های ۱/۵۲ نانوگرم در لیتر برای TNF- α ، ۰/۰۹۲ نانوگرم در میلی‌لیتر برای IL6 و ۰/۰۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر برای CTRP3 استفاده شد.

روش تجزیه و تحلیل اندازه‌گیری داده‌ها

پس از اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک، در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد برای توصیف داده‌ها و سپس در بخش آمار استنباطی با رعایت برابری واریانس داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر برای تجزیه و تحلیل متغیرهای پژوهشی استفاده گردید. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ لحاظ گردید و کلیه تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

یافته‌ها

جدول ۱ آمار توصیفی میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های سن، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی به ترتیب گروه‌ها را نشان می‌دهد.

i- The American College of Sports Medicine

ii-Silva protocol

جدول ۱- یافته‌های مربوط به ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و آنتروپومتریکی شرکت‌کنندگان

متغیرها	گروه	پیش‌آزمون میانگین و انحراف استاندارد	پس‌آزمون میانگین و انحراف استاندارد	درصد تغییرات
سن (سال)	گروه شاهد	۳۸/۲۰±۳/۱۱		
	تمرین هوازی- مقاومتی	۳۷/۶۳±۳/۶۹		-
	تمرین مقاومتی- هوازی	۳۸/۷۷±۳/۷۶		-
قد (سانتی‌متر)	گروه شاهد	۱۵۷/۸۰±۴/۱۳		
	تمرین هوازی- مقاومتی	۱۵۹/۶۳±۳/۱۰		-
	تمرین مقاومتی- هوازی	۱۵۶/۸۵±۱/۶۷		-
وزن (کیلوگرم)	گروه شاهد	۷۵/۵۷±۱۰/۸۲	۷۵/۶۳±۱۰/۶۵	۱/۳
	تمرین هوازی- مقاومتی	۷۱/۷۰±۱۱/۴۳	۶۷/۳۸±۱۲/۰۸	*۶/۰
	تمرین مقاومتی- هوازی	۷۵/۶۷±۶/۴۱	۷۳/۳۸± ۶/۲۱	*۳/۰
شاخص توده‌ی	گروه شاهد	۳۰/۹۰±۳/۸۹	۳۱/۲۹±۴/۱۹	۱/۲
بدنی (کیلوگرم	تمرین هوازی- مقاومتی	۲۹/۴۲±۳/۶۹	۲۶/۷۸±۳/۷۵	*۸/۹
مترمربع)	تمرین مقاومتی- هوازی	۳۰/۱۰±۳/۹۵	۲۸/۹۷±۳/۶۳	*۳/۷
توده‌ی عضله	گروه شاهد	۲۲/۸۸±۲/۴۷	۲۲/۵۸±۲/۴۲	۱/۳
اسکلتی (کیلوگرم)	تمرین هوازی- مقاومتی	۲۲/۵۰±۳/۳۵	۲۳/۰۶±۳/۲۲	۲/۴۸
	تمرین مقاومتی- هوازی	۲۰/۲۵±۱/۵۹	۲۲/۵۸±۱/۱۸	*۱۱/۵
درصد چربی بدنی	گروه شاهد	۴۳/۷۹±۶/۷۶	۴۳/۹۳±۶/۴۸	۰/۳
	تمرین هوازی- مقاومتی	۴۰/۷۳±۸/۲۸	۳۸/۸۹±۷/۱۷	*۴/۵
	تمرین مقاومتی- هوازی	۴۳/۹۷±۵/۹۹	۴۲/۳۸±۵/۳۷	*۳/۶

*معناداری پیش‌آزمون-پس‌آزمون ≤ 0.05

TNF- α

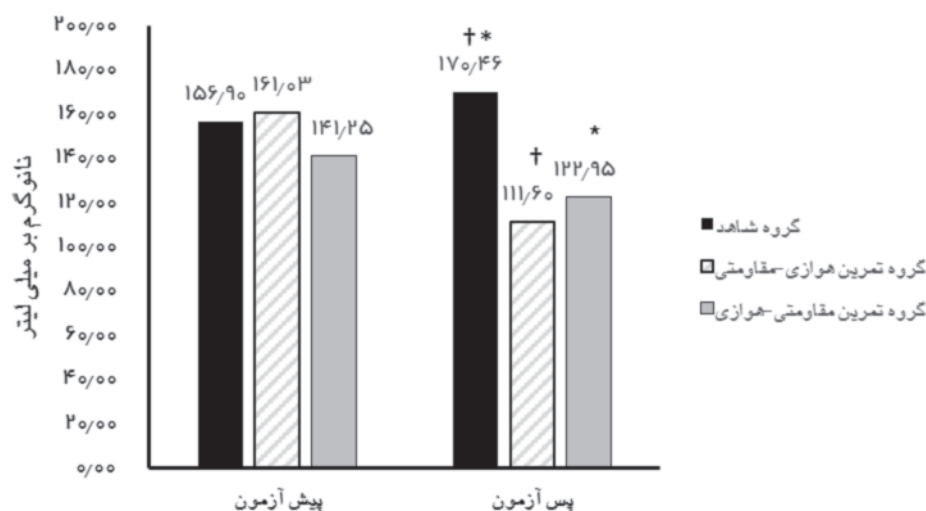
نتایج آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر در رابطه اثر اصلی (زمان) و اثر تعاملی (زمان×گروه) اختلاف معناداری را نشان داد ($p=0.001$). همان‌طور که نتایج در جدول ۲ و نمودار ۱ آمده است کاهش معناداری در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون در سطوح سرمی TNF- α در گروه‌های تمرین ترکیبی مشاهده می‌شود.

از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر برای آزمون کردن متغیرهای پژوهشی استفاده شد. در ابتدا طبیعی بودن متغیرهای TNF- α ، IL6، CTRP3 و مقاومت به انسولین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که داده‌ها دارای توزیع طبیعی می‌باشند. سپس با استفاده آزمون کرویت مالکی فرض کرویت در تمام متغیرها تأیید شد.

جدول ۲- یافته‌های مربوط به تغییرات $TNF-\alpha$, $IL6$, $CTRP3$ و مقاومت به انسولین شرکت‌کنندگان

متغیر	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	درصد تغییرات	اثر اصلی (زمان)	اندازه اثر	اثر تعاملی (گروه×زمان)	اندازه اثر
$TNF-\alpha$ (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	گروه شاهد	۱۵۶/۹۰±۳۱/۶۴	۱۷۰/۴۶±۱۸/۳۸	۸/۳۹				
	تمرین هوازی-مقاومتی	۱۶۱/۰۳±۲۲/۷۰	۱۱۱/۶۰±۹/۱۹	*۳۱/۰۵	†۰/۰۰۱	۰/۴۸۰	‡۰/۰۰۱	۰/۶۳۹
	تمرین مقاومتی-هوازی	۱۴۱/۲۵±۲۳/۰۲	§۱۲۲/۹۵±۱۴/۹۵	*۱۲/۹	†۰/۰۰۱	۰/۴۸۰	‡۰/۰۰۱	۰/۶۳۹
$IL6$ (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	گروه شاهد	۱۹/۴۲±۲/۷۱	۱۹/۹۹±۲/۰۲	۲/۹۳				
	تمرین هوازی-مقاومتی	۱۷/۵۷±۲/۲۳	§۱۱/۸۹±۲/۷۲	*۳۲/۳۲	†۰/۰۰۱	۰/۶۰۴	‡۰/۰۰۱	۰/۵۶۶
	تمرین مقاومتی-هوازی	۲۰/۱۸±۴/۴۴	§۱۶/۸۳±۳/۹۲	*۱۶/۶۰	†۰/۰۰۱	۰/۶۰۴	‡۰/۰۰۱	۰/۵۶۶
$CTRP3$ (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	گروه شاهد	۳۳۸/۳۵±۲۴/۱۶	۳۳۵/۵۰±۳۶/۷۲	۰/۸۴				
	تمرین هوازی-مقاومتی	۳۹۹/۹۸±۵۸/۴۲	§۴۷۲/۸۳±۱۵/۶۳	*۱۸/۲۱	†۰/۰۰۱	۰/۵۹۵	‡۰/۰۰۱	۰/۴۸۷
	تمرین مقاومتی-هوازی	۳۶۷/۰۸±۴۰/۱۳	§۴۱۱/۲۴±۳۰/۳۷	*۱۲/۰۳	†۰/۰۰۱	۰/۵۹۵	‡۰/۰۰۱	۰/۴۸۷
مقاومت به انسولین	گروه شاهد	۳/۰۵±۱/۲۴	۳/۴۹±۱/۲۳	۱۴/۴۲				
	تمرین هوازی-مقاومتی	۳/۵۷±۱/۱۳	۱/۴۲±۰/۴۳	*۶۰/۲۲	†۰/۰۰۱	۰/۴۸۷	‡۰/۰۰۱	۰/۴۷۷
	تمرین مقاومتی-هوازی	۴/۳۲±۱/۳۷	۲/۴۴±۰/۷۷	*۴۳/۵۱	†۰/۰۰۱	۰/۴۸۷	‡۰/۰۰۱	۰/۴۷۷

* معناداری بین پیش‌آزمون-پس‌آزمون (آزمون تی همبسته)، † معناداری اثر اصلی در زمان، ‡ معناداری اثر تعاملی بین زمان و گروه‌ها، § معناداری بین گروه شاهد با دو گروه‌های تمرین ترکیبی، ¶ معناداری بین گروه تمرین ترکیبی



نمودار ۱- نتایج مربوط به تغییرات پیش‌آزمون-پس‌آزمون سطوح سرمی $TNF-\alpha$ در گروه‌های تمرین ترکیبی

* معناداری بین گروه شاهد و تمرین هوازی-مقاومتی، † معناداری بین گروه شاهد و تمرین مقاومتی-هوازی، ‡ معناداری بین گروه تمرین هوازی-مقاومتی و تمرین مقاومتی-هوازی

همچنین نتایج آزمون بونفرونی پس از تفکیک اثر تعاملی نشان داد، بین گروه‌ها در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معناداری وجود دارد ($p=0/001$). بین گروه شاهد و

گروه‌های تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی و مقاومتی-هوازی نیز اختلاف معنادار ($p=0/004$) بود، اما تغییرات بین دو گروه تمرین ترکیبی یکسان بود ($p>0/05$).

$IL6$

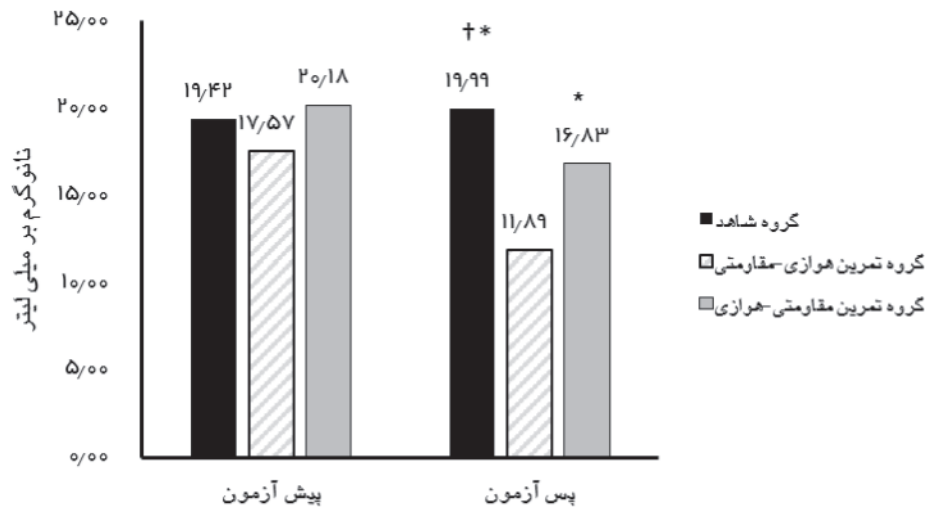
نتایج در رابطه اثر اصلی (زمان) و اثر تعاملی (زمان×گروه) در میزان سطوح سرمی $IL6$ اختلاف معناداری

همچنین نتایج آزمون بونفرونی پس از تفکیک اثر تعاملی نشان داد، بین گروه‌ها در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معناداری وجود دارد ($p=0/001$). بین گروه شاهد و

گروه‌های تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی و مقاومتی-هوازی

پیش‌آزمون در سطح سرمی IL6 گروه‌ها مشاهده شد.
(جدول ۳)

را نشان داد ($p=0/001$). همان‌طور که در جدول ۲ و نمودار ۲ آمده است، کاهش معناداری در پس‌آزمون نسبت به



نمودار ۲- نتایج مربوط به تغییرات پیش‌آزمون-پس‌آزمون سطوح سرمی IL6 در گروه‌های تمرین ترکیبی

* معناداری بین گروه شاهد و تمرین هوازی-مقاومتی، † معناداری بین گروه شاهد و تمرین مقاومتی-هوازی،

پس از تفکیک، نتایج اثر تعاملی در آزمون بونفرونی نشان داد که بین گروه‌ها در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معناداری وجود دارد ($p<0/05$). به عبارت دیگر بین گروه شاهد و گروه‌های تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی

پس از تفکیک، نتایج اثر تعاملی در آزمون بونفرونی نشان داد که بین گروه‌ها در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معناداری وجود دارد ($p<0/05$). به عبارت دیگر بین گروه شاهد و گروه‌های تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی

جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی جفت گروهی بین متغیرهای TNF- α ، IL6، CTRP3 و مقاومت به انسولین

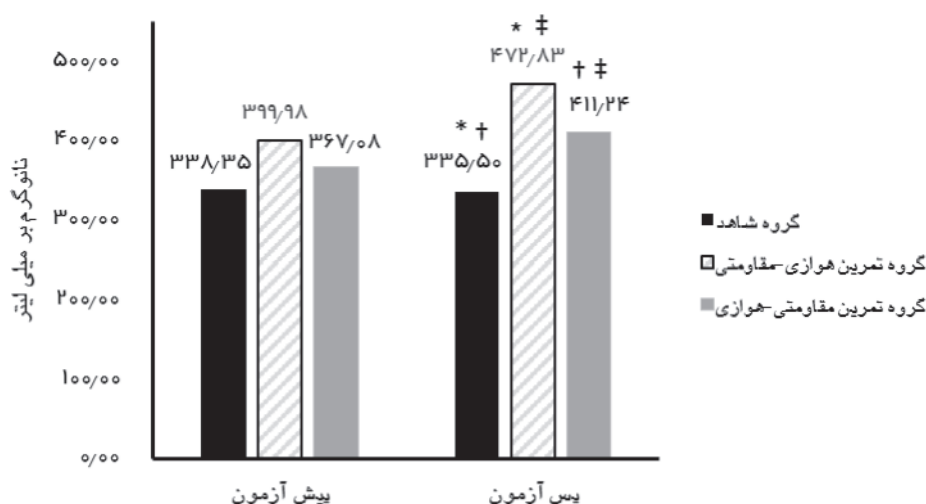
متغیرها	گروه‌ها	آزمون بونفرونی
		سطح معناداری
TNF- α	شاهد و تمرین هوازی-مقاومتی	*0/006
	شاهد و تمرین مقاومتی-هوازی	*0/004
	تمرین هوازی-مقاومتی و تمرین مقاومتی-هوازی	1/00
CTRP	شاهد و تمرین هوازی-مقاومتی	*0/001
	شاهد و تمرین مقاومتی-هوازی	*0/006
	تمرین هوازی-مقاومتی و تمرین مقاومتی-هوازی	*0/003
IL6	شاهد و تمرین هوازی-مقاومتی	*0/003
	شاهد و تمرین مقاومتی-هوازی	1/000
	تمرین هوازی-مقاومتی و تمرین مقاومتی-هوازی	*0/030
شاخص مقاومت به انسولین	شاهد و تمرین هوازی-مقاومتی	0/147
	شاهد و تمرین مقاومتی-هوازی	1/000
	تمرین هوازی-مقاومتی و تمرین مقاومتی-هوازی	0/088

*معناداری پیش‌آزمون-پس‌آزمون $\leq 0/05$

CTRP3

نتایج آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر نشان داد که اثر اصلی (زمان) و اثر تعاملی (زمان×گروه) اختلاف معنادار وجود دارد ($p=0/001$). همان‌طور که در جدول ۲ و نمودار ۳ آمده است افزایش معناداری در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون در سطح سرمی CTRP3 در گروه‌ها مشاهده شد.

پس از تفکیک، نتایج اثر تعاملی در آزمون بونفرونی نشان داد بین گروه‌ها در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معناداری وجود دارد ($p=0/001$). همچنین میزان CTRP3 در گروه‌های تمرین ترکیبی نسبت به گروه شاهد دارای اختلاف معنادار بود ($p=0/001$). بین گروه تمرین ترکیبی نیز اختلاف معنادار مشاهده گردید ($p=0/002$). (جدول ۳)



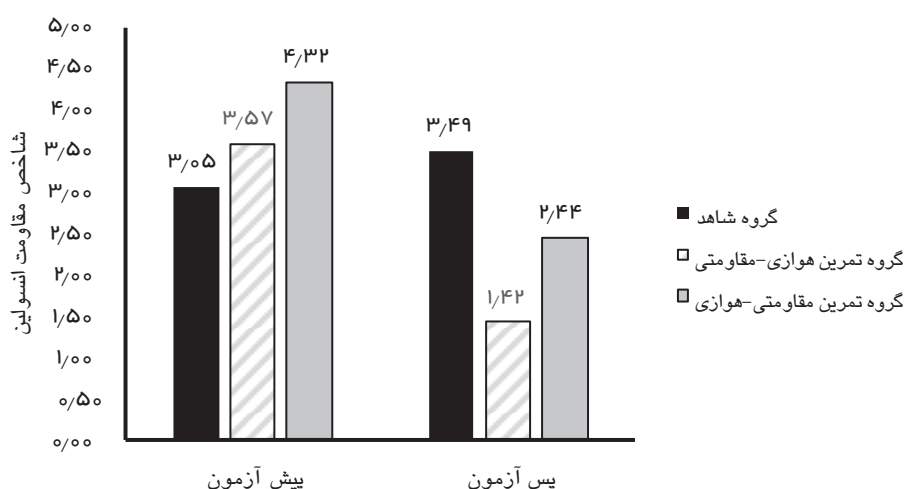
نمودار ۳- نتایج مربوط به تغییرات پیش‌آزمون-پس‌آزمون سطوح سرمی CTRP3 در گروه‌های تمرین ترکیبی

* معناداری بین گروه شاهد و تمرین هوازی-مقاومتی، † معناداری بین گروه شاهد و تمرین مقاومتی-هوازی، ‡ معناداری بین گروه تمرین هوازی-مقاومتی و تمرین مقاومتی-هوازی

نمودار ۴ آمده است، علی‌رغم کاهش قابل‌توجه در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون اختلاف معناداری بین گروه‌ها پس از تفکیک نتایج اثر تعاملی در آزمون بونفرونی مشاهده نشد ($p=0/088$).

مقاومت انسولینی

نتایج آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر نشان داد که اثر اصلی (زمان) و اثر تعاملی (زمان×گروه) اختلاف معنادار وجود دارد ($p=0/001$). همان‌طور که در جدول ۲ و



نمودار ۴- نتایج مربوط به تغییرات پیش‌آزمون-پس‌آزمون شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های تمرین ترکیبی

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه شاهد نقش موثری در کاهش فاکتورهای پیش التهابی و افزایش فاکتورهای ضدالتهابی به ویژه CTRP3 دارد. هرچند تأثیر ترتیب تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی نسبت به تمرین ترکیبی مقاومتی-هوازی در کاهش IL6 و TNF- α مشابه بود، اما در گروه تمرین هوازی-مقاومتی در مقایسه با گروه تمرینی دیگر افزایش معنادار CTRP3 مشاهده شد.

نشان داده شده است که انسولین با تأثیر در سطح سلول از طریق اتصال به گیرنده‌ی خود منجر به تحریک و فسفوریله شدن چندین پیش ساز به ویژه خانواده‌ی IRS شده و رویدادهای سیگنالینگ پایین دستی درون سلولی را راه اندازی می کند. مهار مسیر سیگنالینگ پایین دستی گیرنده انسولینی، مکانیسم اولیه بروز مقاومت به انسولین است.^{۴۶} نتایج آزمایشگاهی در ارتباط با سلول های کشت داده شده، نشان می دهد که افزایش TNF- α ، تحریک فسفوریلاسیون باقیمانده سرینی IRS-1 را کاهش می دهد که منجر به کاهش فسفوریلاسیون تیروزین در پاسخ به انسولین می گردد.^{۴۷} از سوی دیگر IL6 علی رغم تأثیر دوگانه‌ی خود (ضد التهابی و پیش التهابی)، منجر به ایجاد وضعیت دیابتی در برخی از بافت ها به ویژه کبد و بافت چربی می شود؛ در نتیجه با اختلال در مسیر سیگنال دهی انسولین (کاهش فسفوریله شدن تیروزین در پروتئین IRS-1 و IRS-2) همراه است. IL6 با افزایش فعالیت فاکتور رونویسی STAT3ⁱ از طریق پروتئین تنظیمی mTOR، منجر به بیان بیش از حد انسولین و در نتیجه مهار فعالیت سیگنال دهی آن در کبد می شود. این تغییرات با افزایش بیان SOCS3ⁱⁱ همراه است و فعالیت مهار PKBⁱⁱⁱ را در پی دارد و اثر منفی روی بیان GLUT4^{iv}، IRS-1 و PPAR- γ ^v دارد.^{۴۸} بیان ژن IL6 توسط TNF- α افزایش می یابد که سهم آن را در توسعه مقاومت به انسولین تقویت می کند.^{۴۹} همچنین با فراخوانی ماکروفاژها در بافت به ویژه بافت چربی، باعث افزایش التهاب می شود که با پیشرفت مقاومت به انسولین، با دیابت شیرین نوع ۲ همراه

می شود.^{۵۰} از سوی دیگر، نقش چاقی در بروز التهاب به واسطه استرس سارکوپلاسمیک و ROS^{vi} در فعالیت مسیرهای سیگنال دهی التهابی آشکار شده است. چندین کیناز سرین/ترئونینی از جمله JNK^{vii}، IKK^{viii} و PKC- θ ^{ix} که نقش مهمی در مقاومت به انسولین دارند، توسط تحریک عوامل التهابی فعال می شوند. فعالیت این کینازها منجر به هم پوشانی مسیرهای ایمنی و متابولیسم می شود که در بروز مقاومت به انسولین نقش دارند.^{۴۶} همچنین، ارتباط بین میانجی های مختلف التهابی و دیابت شیرین نوع ۲ که با افزایش سطوح غیرطبیعی برخی سایتوکاین ها همراه است، گزارش شده است.^{۵۱} پاپکو^x و همکاران (۲۰۱۰)، اثر سایتوکاین های پیش التهابی TNF- α و IL6 در افزایش التهاب و در نهایت توسعه دیابت نوع ۲ را در افراد چاق گزارش کردند. همچنین سانگ و همکاران (۲۰۰۶)، نقش افزایش سایتوکاین های التهابی را در افزایش دیابت نوع ۲ تأیید کردند.^{۵۲}

در بیشتر برنامه های تمرین ورزشی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، میل به انجام تمرین ترکیبی با ترتیب های مختلف بوده است. در مقاله ی مروری مارمت^{xi} و همکارانش (۲۰۱۷)، گزارش شد که تمرین ترکیبی نسبت به تمرین هوازی و مقاومتی به تنهایی در افزایش قدرت عضلانی، بیوژنز میتوکندریایی، فعالیت آنزیم های میتوکندریایی به ویژه سیتрат سنتاز و افزایش اکسید کردن اسیدهای چرب آزاد بلند زنجیر موثرتر است.^{۵۳} نتایج پژوهش حاضر مخالف با نتایج رنجبر^{xii} و همکاران (۱۳۹۵) بود که انجام تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی دایره ای به مدت هشت هفته و ۵ جلسه در هر هفته را بر تغییرات IL6 و TNF- α در مردان چاق دارای دیابت بی تأثیر دانستند. آن ها علت احتمالی را به نقش دوگانه IL6 در افزایش حساسیت انسولینی نسبت دادند. همچنین با توجه به ارتباط قوی چاقی با IL6 و TNF- α ، چاقی شرکت کنندگان و نیز مدت دوره ی تمرینی را روی تغییرات سایتوکاین های پیش التهابی موثر دانستند.^{۲۸}

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تمرین ترکیبی با ترتیب مختلف به یک اندازه سبب کاهش IL6 و TNF- α می گردد.

vi -Reactive oxygen species

vii- c-Jun N-terminal kinases

viii- The I κ B kinase

ix -Protein kinase C theta

x -Popko

xi -Marmett

xii -Ranjbar

i -Signal transducer and activator of transcription 3

ii-Suppressor Of Cytokine Signaling 3

iii- Protein kinase B

iv- Glucose transporter type 4

v -Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

به نظر می‌رسد، مسیر سیگنال‌دهی AMPK/PGC1 α سبب کاهش سایتوکاین‌های التهابی شده است.^{۵۴} مطالعات در زمینه‌ی تغییرات سایتوکاین‌های پیش التهابی، نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. در این راستا یوسفی‌پور^۱ و همکاران (۱۳۹۱)، مخالف با نتایج پژوهش حاضر، نقش هشت هفته تمرین ترکیبی را بر تغییرات سطوح سرمی IL6 در افراد دارای دیابت نوع ۲ بی‌تاثیر دانستند. غفاری^۲ و همکاران (۱۳۹۶) نیز گزارش کردند، هشت هفته تمرین ترکیبی روی سطوح سرمی IL6 و TNF- α در زنان دیابت نوع ۲ تاثیر معناداری ندارد. این پژوهشگران نتایج حاصل را به عدم تغییر در توده‌ی بدنی و درصد چربی، شیوه‌ی اندازه‌گیری و متغیرهای تمرینی نسبت دادند. عدم تغییر در توده‌ی بدنی به‌ویژه درصد چربی به دنبال تمرین ترکیبی نشان‌دهنده این است که عدم کاهش سلول‌های چربی می‌تواند عملکرد بافت را نسبت به حساسیت انسولین مختل نماید و در نتیجه، انجام فعالیت‌های ورزشی در تعدیل آدیپوسایتوکاین‌ها و التهاب ایجاد شده بی‌نتیجه باشد. از سوی دیگر با توجه به نیمه‌عمر کوتاه TNF- α ، استراحت به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی می‌تواند بر نتایج ایجاد شده اثر بگذارد. لذا توصیه شده است که گیرنده‌های پروتئینی TNF- α اندازه‌گیری شود. در نهایت مجموع نتایج مطالعات نشان دادند که دوره‌های تمرینی کوتاه‌مدت هشت هفته‌ای با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد تاثیری روی تغییرات آدیپوسایتوکاین‌ها، وزن بدن، چربی بدنی و شاخص توده‌ی بدنی ندارد. غفاری و همکاران (۱۳۹۵) پیشنهاد کردند که افزایش حجم تمرین در غالب تعداد جلسات هفتگی می‌تواند در تغییرات TNF- α بسیار موثر باشد.^{۵۵،۵۶}

توور^۳ و همکارانش (۲۰۱۱)، عدم تغییر عوامل پیش التهابی از جمله CRP، IL6 و TNF- α و افزایش عوامل ضد التهابی مانند TGF- β 1 با انجام هشت هفته تمرین ترکیبی در بهبود دیابت نوع ۲ را نشان دادند. این محققین علت نتایج به‌دست آمده را صرف‌نظر از ویژگی‌های فردی، برنامه‌ی تمرین، سن و جنس شرکت‌کننده‌ها به عدم تغییرات وزن بدن و توده‌ی چربی، مدت و شدت برنامه‌ی تمرین ترکیبی نسبت دادند.^{۵۷} به نظر می‌رسد، مدت و شدت برنامه‌ی تمرین ترکیبی (بیش از ۸۰ درصد اکسیژن مصرفی برای تمرین هوازی)، بر

تغییرات توده‌ی چربی و نیز کاهش وزن در افراد دارای دیابت نقش مهمی در کاهش فاکتورهای التهابی دارد.

نتایج پژوهش حاضر، بهبود مقاومت به انسولین و کاهش گلوکز خون را نشان داد که می‌تواند تحت تاثیر تغییرات افزایشی GLUT4 مستقل از انسولین و بهبود گیرنده‌ها در سطح سلول‌های بافت چربی، کبد و عضله اسکلتی باشد. همچنین، تمرین ترکیبی به‌عنوان مداخله‌ی غیردارویی اثر مهاری در افزایش فاکتورهای التهابی TNF- α و IL6 داشت. از آنجایی که نتایج مقایسه درون گروهی در پژوهش حاضر، کاهش معنادار در توده‌ی چربی و وزن بدن و نیز افزایش توده‌ی عضله اسکلتی در گروه‌های تمرینی را نشان داد، به‌نظر می‌رسد، مدت و شدت برنامه‌ی تمرین ترکیبی صرف‌نظر از نوع ترتیب تمرینی، روی تغییرات سایتوکاین‌های التهابی اثر گذاشته است. هرچند نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تفاوت معناداری در ترتیب تمرین وجود ندارد، اما انجام تمرین با ترتیب هوازی-مقاومتی نقش موثرتری در بهبود سایتوکاین‌های پیش‌التهابی دارد. در این راستا، مبانی تداخل تمرین ترکیبی (AMPK در مقابل mTOR) نیز می‌تواند تا حدی اثرگذار باشد.

هم‌سو با نتایج پژوهش حاضر جرج^۴ و همکاران (۲۰۱۱)، اثر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را بررسی و گزارش کردند؛ تمرین ترکیبی در کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، افزایش بیان IRS-1 تا ۹۰ درصد اثر دارد. همچنین، شدت زیاد و مدت طولانی تمرین را در تغییرات سایتوکاین‌های التهابی موثر دانستند.^{۳۶} این افزایش IRS می‌تواند تحت تاثیر AMPK و انقباض عضلانی در هر دو نوع تمرین ترکیبی باشد.^{۵۸} لیو^۵ و همکاران (۲۰۱۵) نیز گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی در کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی IL18^۶ و کاهش معنادار TLR4^۷ و بیان mRNA و پروتئین NF-kB اثر دارد. آن‌ها پیشنهاد کردند که مکانیسم ضد التهابی تحت تاثیر تمرین با شدت متوسط و بلندمدت بودن دوره تمرینی می‌باشد.^{۵۹} نتایج پژوهش حاضر هم‌سو با نتایج لیو و همکارانش بود که اثر کاهشی سایتوکاین‌های التهابی را به دنبال ۱۲ هفته تمرین ترکیبی جدای از ترتیب تمرین گزارش کردند.

iv -Jorge

v- Liu

vi -Interleukin 18

vii- Toll-like receptor 4

i -Yousefipoor

ii -Ghafari

iii -Touvara

از دیگر نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، افزایش معنادار CTRP3 بود که به دنبال ۱۲ هفته تمرین ترکیبی با ترتیب مختلف مشاهده گردید. این در حالی بود که در تمرین ترکیبی با ترتیب تمرین هوازی-مقاومتی نسبت به مقاومتی-هوازی نیز تغییرات معنادار بود. با توجه به اینکه مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است؛ چوی^۱ و همکاران (۲۰۱۳)، تاثیر سه ماه تمرین ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) را در زنان چاق بررسی کردند و نتیجه گرفتند که تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب و نیز ۲۰ دقیقه تمرین مقاومتی برای پنج بار در هفته، میزان CTRP3 را به طور معناداری افزایش و مولفه های سندرم متابولیک و نیز مقاومت به انسولین را به طور معناداری کاهش می دهد. در نهایت این محققین گزارش کردند که تمرین سبب کاهش سطوح CTRP3 و افزایش CTRP5 می گردد.^{۴۰} هاسگاو^{۴۱} و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی اوج به مدت ۴۵ دقیقه در افزایش معنادار CTRP3 و آدیپونکتین در افراد میان سال اثر دارد. آن ها گزارش کردند که به دلیل ساختار مشابه CTRP3 و آدیپونکتین، تغییرات CTRP3 تحت تاثیر کاهش توده ی چربی احشایی و توده ی چربی بدنی است.^{۴۲} مشخص شده است که پس از رهايش آدیپونکتین از بافت چربی، با اتصال به گیرنده ی خود در سطح سلول عضله اسکلتی منجر به فعال سازی مسیر سیگنال دهی AMPK درون سلولی می شود. این تغییرات منجر به افزایش فعالیت اکسیداسیون اسیدچرب، افزایش انتقال گلوکز، بیوژنز میتوکندریایی و مهار مسیر mTOR می گردد.^{۶۰،۶۱} برخلاف نتایج پژوهش حاضر، علمداری^{۴۳} و همکاران (۱۳۹۵) تاثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره را بر تغییرات آدیپونکتین و CTRP3 بررسی کردند و بیان کردند علی رغم افزایش معنادار سطوح آدیپونکتین، تغییری در سطوح CTRP3 افراد دارای سندرم متابولیک حاصل نشد. این محققین در توجیه این تغییرات نوع و شدت تمرین ورزشی را عامل اصلی عدم افزایش معنادار CTRP3 دانستند. به نظر می رسد تغییرات CTRP3 با شدت و مدت زمان بالاتری به تمرین پاسخ می دهد. در پژوهش

حاضر، تمرین هوازی از نوع تناوبی با شدت ۸۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه بیانگر آن است که شدت تمرین نقش موثرتری داشته و این تغییرات در گروه تمرین ترکیبی با ترتیب تمرین هوازی-مقاومتی بسیار چشمگیر بود. گزارش شده است که تمرین های ورزشی به ویژه تمرین تناوبی با شدت بالا در بهبود دیابت شیرین نوع ۲ اثر مثبت دارد.^{۴۴} بنابراین انجام تمرین های ورزشی با شدت بالا از نوع هوازی تداومی و تناوبی و همچنین تمرین مقاومتی از طریق انقباض عضلانی و ایجاد تغییر در فعالیت آدیپونکتین منجر به فعال سازی مسیر AMPK می گردد. از سوی دیگر به دلیل ساختار مشابه CTRP3 و آدیپونکتین، به نظر می رسد که CTRP3 از مسیر سیگنال دهی AMPK، نقش ضد التهابی خود را ایفا می کند. CTRP3 آدیپوکاین شناخته شده جدیدی است که دارای چندین عملکرد از جمله کاهش سطوح گلوکز خون، مهار گلوکونئوژنز، افزایش رگ زایی و اثر ضد التهابی است و CTRP3 مهار کننده ی التهاب ناشی از تولید سایتوکاین های التهابی در بافت چربی و مونوسیت انسانی است. از سوی دیگر به واسطه تغییرات IL6 و TNF- α بیان این پروتئین مهار می گردد.^{۴۵} با توجه به اینکه گیرنده ی CTRP3 هنوز شناخته نشده است، به نظر می رسد به دلیل ساختار مشابه با آدیپونکتین، CTRP3 در سطح سلول دارای گیرنده مشترک باشند. هرچند در این پژوهش تغییرات آدیپونکتین اندازه گیری نگردید، لذا در توجیه نتایج باید احتیاط کرد.^{۴۶}

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین ترکیبی با ترتیب هوازی-مقاومتی نسبت به مقاومتی-هوازی (۱۸ در مقابل ۱۲ درصد) در افزایش CTRP3 اثر مثبت دارد. به نظر می رسد، برای افزایش CTRP3، تمرین هوازی-مقاومتی نسبت به تمرین مقاومتی-هوازی پاسخ بهتری را اعمال می کند؛ با این حال مطالعات بیشتری برای شناخت مکانیسم آن لازم است. در مطالعه حاضر، بهبود مقاومت انسولین در گروه های تمرینی نسبت به گروه شاهد مشاهده شد، اما این تغییرات بین گروه های تمرین ترکیبی یکسان بود. به نظر می رسد، کاهش سایتوکاین های التهابی و افزایش سایتوکاین های ضد التهابی و نیز افزایش GLUT4 و AMPK در بهبود مقاومت به انسولین اثرگذار بوده است. این تغییرات ایجاد شده به دنبال تمرین ترکیبی نسبت به مداخلات دارویی می تواند بسیار تاثیر گذارتر باشد.

نتیجه گیری

i -Choi

ii -Hasegawa

iii - Alamdari

هوازی-مقاومتی توسط زنان بیمار دیابتی نوع دو با دامنه سنی ۳۳ تا ۴۵ سال انجام گردد.

سیاسگزاری: در پایان لازم می‌دانم از کلیه شرکت‌کنندگان و مرکز آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر سزاوار که در این پژوهش شرکت نمودند کمال تشکر و قدردانی را داشته باشم.

تعارض منافع: نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافع ندارند.

تمرین ترکیبی با ترتیب تمرین هوازی-مقاومتی سبب افزایش سایتوکاین ضد التهابی CTRP3 گردید. با این حال اثر کاهشی تمرین مقاومتی با ترتیب‌های مختلف تمرین ترکیبی بر سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی IL6 و TNF- α مشابه بود. بنابراین توصیه می‌شود برنامه‌ی تمرین ترکیبی

References

- Yanai H, Adachi H, Masui Y, Katsuyama H, Kawaguchi A, Hakoshima M, et al. Exercise Therapy for Patients With Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *J Clin Med Res* 2018; 10: 365-69.
- Thent ZC, Das S, Henry LJ. Role of exercise in the management of diabetes mellitus: the global scenario. *PLoS One* 2013; 8: e80436.
- Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care* 2005; 28: 1240-4.
- Dokken BB, Saengsirisuwan V, Kim JS, Teachey MK, Henriksen EJ. Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: role of glycogen synthase kinase-3. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E615-21.
- Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006; 281: 26602-14.
- Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, Young ME, Soltys CL, Ong H, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes* 2007; 56: 2863-71.
- Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; 18: 363-74.
- Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004 Oct 15; 306: 457-61.
- Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1532-7.
- Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci* 2016; 23: 87.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-80.
- Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52: 2882-7.
- Alexaki VI, Notas G, Pelekanou V, Kampa M, Valkanou M, Theodoropoulos P, et al. Adipocytes as immune cells: differential expression of TWEAK, BAFF, and APRIL and their receptors (Fn14, BAFF-R, TACI, and BCMA) at different stages of normal and pathological adipose tissue development. *J Immunol* 2009; 183: 5948-56.
- de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582: 97-105.
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1215-28.
- Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012; 119: 651-65.
- Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, Clapé C, Iankova I, Teyssier J, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell metabolism* 2009; 9: 339-49.
- Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes* 2007; 56: 16-23.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
- Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF- α and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2006; 291: E108-E14.
- Hasegawa N, Fujie S, Horii N, Uchida M, Kurihara T, Sanada K, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum C1q/TNF-related protein levels are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 314: R94-R101.
- Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output. *J Biol Chem* 2010; 285: 39691-701.
- Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 194-204.
- Kopp A, Bala M, Buechler C, Falk W, Gross P, Neumeier M, et al. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue. *Endocrinology* 2010; 151: 5267-78.
- Deng W, Li C, Zhang Y, Zhao J, Yang M, Tian M, et al. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2015; 7: 33.
- Ban B, Bai B, Zhang M, Hu J, Ramanjaneya M, Tan BK, et al. Low serum cartonectin/CTRP3 concentrations in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus:

- in vivo regulation of cartonection by glucose. *PloS one* 2014; 9: e112931.
27. Choi HY, Park JW, Lee N, Hwang SY, Cho GJ, Hong HC, et al. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels. *Diabetes Care* 2013; 36: 3321-7.
 28. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 607-15.
 29. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol* 2011; 48: 183-9.
 30. Melo LC, Dativo-Medeiros J, Menezes-Silva CE, Barbosa FT, de Sousa-Rodrigues CF, Rabelo LA. Physical Exercise on Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8523728.
 31. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011; 60: 1244-52.
 32. Ihalainen JK, Schumann M, Eklund D, Hämäläinen M, Moilanen E, Paulsen G, et al. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. *Scand J Med Sci Sports* 2018; 28: 40-7.
 33. Ranjbar R, Habibi A. The Effect Of Eight Weeks Of Combined Training (Aerobic-Circuit Resistance) On Visfatin Concentration, Il-6 And Tnf-A In Obese Men With Type Ii Diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2018; 17: 39-48.[Farsi]
 34. Libardi CA, Souza GV, Gáspari AF, Dos Santos CF, Leite ST, Dias R, et al. Effects of concurrent training on interleukin-6, tumour necrosis factor- α and C-reactive protein in middle-aged men. *J Sports Sci* 2011; 29: 1573-81.
 35. Colato A, Abreu F, Medeiros N, Lemos L, Dorneles G, Ramis T, et al. Effects of concurrent training on inflammatory markers and expression of CD4, CD8, and HLA-DR in overweight and obese adults. *Journal of exercise science & fitness* 2014; 12: 55-61.
 36. Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2015; 28: 39-44.
 37. Dipla K. The FITT Principle in Individuals with Type 2 Diabetes: From Cellular Adaptations to Individualized Exercise Prescription. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 2017; 22: 1-18.
 38. Kenney W, Mahler D, Humphrey R, Bryant C. ACSM (1995). Guidelines for exercise testing and prescription. Baltimore: Williams and Wilkins. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139760/>
 39. Orsatti FL, Nahas EA, Maesta N, Nahas-Neto J, Burini RC. Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59: 394-404.
 40. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9.
 41. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser (307). *J Biol Chem* 2000; 275: 9047-54.
 42. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology* 2018; 26: 685-98.
 43. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 372-9.
 44. Kraakman MJ, Kammoun HL, Allen TL, Deswaerte V, Henstridge DC, Estevez E, et al. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. *Cell Metab* 2015; 21: 403-16.
 45. Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2013; 114: 525-31.
 46. Popko K, Gorska E, Stelmazczyk-Emmel A, Plywaczewski R, Stoklosa A, Gorecka D, et al. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res* 2010; 15: 120-2.
 47. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of inflammation* 2008; 2008.
 48. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obesity research* 2003; 11: 1048-54.
 49. Bradley RL, Jeon JY, Liu FF, Maratos-Flier E. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E586-94.
 50. Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, Woods JA. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1164-71.
 51. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
 52. SSong MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346: 739-45.
 53. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev* 2010; 16: 105-18.
 54. Marmett B, Nunes R. Resistance and Aerobic Training in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab Disord Control* 2017; 4: 00126.

55. Yousefipoor P, Tadibi V, Behpoor N, Parnow A, Delbari E, Rashidi S. The effect of 8-week aerobic and concurrent (aerobic-resistance) exercise training on serum il-6 levels and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *SSU_Journals* 2013; 21: 619-31. [Farsi]
56. Ghafari M, Banitalebi E, Heidari A. Impact of High-Intensity Interval Training and at Concurrent Strength-Endurance Training on the Levels of Some Adipokines Associated with Insulin Resistance in Women with Diabetes Mellitus. *Heal Res J* 2017; 2: 193-206. [Farsi]
57. Touvra A-M, Volaklis KA, Spassis AT, Zois CE, Douda HT, Kotsa K, et al. Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor- β 1 in patients with type 2 diabetes. *Hormones* 2011; 10: 125-30.
58. Jakobsen SN, Hardie DG, Morrice N, Tornqvist HE. 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J Biol Chem* 2001; 276: 46912-6.
59. Liu Y, Liu SX, Cai Y, Xie KL, Zhang WL, Zheng F. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 2365-71.
60. Kelly M, Ruderman NB, Tomas E. AMP-activated protein kinase and its regulation by adiponectin and interleukin-6. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition* 2006; 50: 85-91.
61. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016; 8: 101-9.
62. Azali Alamdari K, Ghorbanian B. Effect of aerobic training on serum adiponectin and ctp-3 in males with metabolic syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2017; 18: 368-77. [Farsi]
63. De Nardi AT, Tolves T, Lenzi TL, Signori LU, da Silva AMV. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2018; 137: 149-59.
64. Kim JY, Min JY, Baek JM, Ahn SJ, Jun HY, Yoon KH, et al. CTRP3 acts as a negative regulator of osteoclastogenesis through AMPK-c-Fos-NFATc1 signaling in vitro and RANKL-induced calvarial bone destruction in vivo. *Bone* 2015; 79: 242-51.

Original Article

A Comparison of the Effects of Twelve Weeks Combined Training with Different Ordering on CTRP3, TNF- α , IL6 and Insulin Resistance in Women with Type 2 Diabetes

Mirzendedel Z¹, Attarzadeh Hosseini SA¹, Bijeh N¹, Raouf Saeb AA²

¹Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran, ²Diabetes Clinic Parsian of Mashhad, Mashhad, I.R. Iran

e-mail: attarzadeh@um.ac.ir

Received: 26/06/2019 Accepted: 20/10/2019

Abstract

Introduction: The purpose of the present study was to investigate the effect of twelve weeks of combined exercise training on CTRP3, TNF- α , IL6 and insulin resistance in women with type 2 diabetes. **Materials and Methods:** Thirty-six patients were divided into three groups, i.e. The control group (38.20 ± 3.11 years), the aerobic-resistance combined exercise group (37.63 ± 3.69 year) and the resistance aerobic combined exercise group (38.77 ± 3.3 years). The training program for the combined exercise groups consisted of aerobic exercise with 80 to 95% maximal heart rate, resistance training with 60 to 85% 1RM intensity for 12 weeks (three sessions per week) with different anthropometric variables and levels. Serum TNF- α , IL6, CTRP3 and insulin resistance index were measured before and after exercise. Analysis of variance was performed using 2-way repeated measures of ANOVA and the significance level was set at <0.05 . **Results:** The main effect showed a significant decrease in serum levels of TNF- α ($p=0.001$), IL6 ($p=0.001$) and a significant increase in CTRP3 in the training group ($p=0.001$). The interactive effect differed significantly between training groups in the post-test, compared to the control group ($p=0.001$), whereas the changes were similar between training groups. ($P=0.001$). The interactive effect of CTRP3 showed a significant increase in the post-test between controls and the combined training groups ($p=0.001$) and the highest increase of CTRP3 was in aerobic-resistance group ($p=0.004$). There was no significant difference between the groups despite improvement of insulin resistance index ($p=0.08$). **Conclusion:** To conclude, based on the results, the use of combined exercise, especially in the order of aerobic-resistance training, decreased the pro-inflammatory cytokines and increased anti-inflammatory cytokines, combination training is recommended for patients with type 2 diabetes.

Keywords: Combined exercise, Type 2 diabetes, Family members of tumor necrosis/C1q-dependent protein